

ИЗМЕРЕНИЕ КУМУЛЯТИВНОГО ВЫХОДА РАДИОНУКЛИДА ^{103}Ru ПРИ ОБЛУЧЕНИИ МИШЕНИ ИЗ ThO_2 ЯДРАМИ ^4He , ^3He , ^1H И ^2H

© 2022 г. А. А. Смирнов^{1)*}, М. Н. Герман¹⁾, В. А. Загрядский¹⁾,
К. А. Маковеева¹⁾, Т. Ю. Маламут¹⁾, В. И. Новиков¹⁾, В. Н. Унежев¹⁾

Поступила в редакцию 19.12.2021 г.; после доработки 19.12.2021 г.; принята к публикации 13.01.2022 г.

В настоящее время к перспективной технологии в области радионуклидной терапии можно отнести создание на основе полипептидной платформы модульных нанотранспортеров (МНТ). В качестве терапевтического агента “ближнего действия” в тандеме с МНТ можно использовать эмиттеры Оже-электронов, одним из наиболее эффективных радионуклидов для данной цели является ^{103m}Rh ($T_{1/2} = 56.1$ мин) с родительским нуклидом ^{103}Ru ($T_{1/2} = 39.2$ сут). В работе впервые получены экспериментальные значения кумулятивных выходов радионуклида ^{103}Ru при облучении “толстых” мишеней из ThO_2 ядрами ^4He , ^3He , ^1H и ^2H . На основании полученных результатов сделан вывод о том, что наработанная на циклотроне активность ^{103}Ru достаточна для создания $^{103}\text{Ru}/^{103m}\text{Rh}$ изотопного генератора.

DOI: 10.31857/S0044002722030138

1. ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время к перспективной технологии в области радионуклидной терапии можно отнести создание на основе полипептидной платформы модульных нанотранспортеров (МНТ) [1], которые способны не только специфично связываться с характерными рецепторами на поверхности раковой клетки, но, кроме того, наделены механизмом проникновения непосредственно в раковую клетку и наиболее уязвимую ее область — ядро клетки. Нагружая МНТ радионуклидами “ближнего действия”, можно эффективно уничтожать как отдельные раковые клетки, так и микрометастазы, не выявляемые современными диагностическими методами, и при этом практически не оказывать негативного цитотоксического действия на здоровые клетки и ткани. Поскольку наличие отдельных раковых клеток и микрометастазов после хирургического вмешательства или химиотерапии является основной причиной рецидивов рака и основной трудностью в борьбе с ним, перспектива их уничтожения — важнейшая задача терапии.

Указанная технология может применяться как после хирургического вмешательства, так и после химиотерапии в качестве финишной терапевтической процедуры, направленной на исключение рецидива появления рака. Практическое отсутствие цитотоксического действия позволит применять указанную процедуру онкологическим боль-

ным многократно, в том числе в профилактических целях.

В качестве терапевтического агента “ближнего действия” в тандеме с МНТ удобно использовать эмиттеры Оже-электронов [2]. Оже-электроны имеют малый пробег и высокую удельную линейную потерю энергии, они способны повреждать клетки в пределах нескольких десятков нанометров от их местоположения, но не оказывают цитотоксического действия на больших расстояниях.

В работе [3] разработаны критерии, которым должны отвечать эмиттеры Оже-электронов для использования их в качестве терапевтических агентов. Отмечается, что этим критериям удовлетворяют несколько радионуклидов: ^{58m}Co , ^{103m}Rh , ^{119}Sb , ^{161}Ho и ^{189m}Os . Однако приоритет отдается ^{103m}Rh в связи с тем, что он имеет наименьшее отношение числа γ -квантов к электронам и может быть получен генераторным способом.

Предшественником ^{103m}Rh ($T_{1/2} = 56.1$ мин) в генераторе является радионуклид ^{103}Ru ($T_{1/2} = 39.274$ сут). Радионуклид ^{103}Ru может быть получен несколькими способами. В частности, на циклотроне У-150 НИЦ “Курчатовский институт” ^{103}Ru можно наработать облучением тория ядрами ^4He , ^3He , ^1H и ^2H . Причем кумулятивный выход ^{103}Ru определяется собственным выходом осколка ^{103}Ru и дополнительно собирается из распада нескольких осколков, имеющих одинаковые массы и короткие периоды полураспада по цепоч-

¹⁾НИЦ “Курчатовский институт”, Москва, Россия.

*E-mail: alexandersmirnov601@gmail.com

ке: ^{103}Nb ($T_{1/2} = 1.5$ с) \rightarrow ^{103}Mo ($T_{1/2} = 60$ с) \rightarrow ^{103}Tc ($T_{1/2} = 50$ с) \rightarrow ^{103}Ru . Для практического применения ^{103}Ru с целью создания $^{103}\text{Ru}/^{103m}\text{Rh}$ изотопного генератора необходимо знание кумулятивного выхода ^{103}Ru в соответствующих реакциях. В литературе данные об экспериментальных выходах ^{103}Ru при облучении тория ядрами ^4He , ^3He , ^1H и ^2H отсутствуют. Учитывая это, а также с целью восполнить указанный пробел в настоящей работе были измерены кумулятивные выходы ^{103}Ru при облучении “толстых” мишеней из ThO_2 ядрами ^4He , ^3He , ^1H и ^2H .

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕТОДИКА

Выходы радионуклида ^{103}Ru определяли с помощью активационной методики. Мишени в форме дисков диаметром 8, толщиной от 3 до 9 мм из порошка ThO_2 упаковывали в мишенные устройства, имеющие на входе пучка окна из алюминиевой фольги толщиной 40 мкм. Мишенные устройства устанавливали в камеру циклотрона У-150 НИЦ “Курчатовский институт” и облучали ядрами ^3He , ^4He , ^1H и ^2H током ~ 0.15 мкА до достижения суммарного заряда ~ 0.1 мкА ч. Мишени имели насыпную плотность 2.15–2.6 г/см³, определяемую взвешиванием. Энергия ядер ^4He , ^3He , ^1H и ^2H на входе в ThO_2 составляла 55, 65, 32 и 28 МэВ соответственно. Пробеги ядер ^4He , ^3He , ^1H и ^2H , рассчитанные по программе SRIM [4], укладывались в толщину мишеней, которая для ядер ^4He , ^3He , ^1H и ^2H равнялась 3.5, 3.1, 9 и 6 мм. Во время облучения с помощью специального интегрирующего прибора регистрировали суммарный заряд ядер, падающих на облучаемые мишени. Энергия ускоренных ядер задавалась параметрами циклотрона.

После облучения и примерно 7 сут выдержки определяли активность радионуклида ^{103}Ru по пику полного поглощения γ -квантов по линии $E_\gamma = 497.085$ кэВ ($K_\gamma = 91\%$) [5]. Измерения проводили с помощью гамма-спектрометра фирмы ORTEC GEM 35P4 (США) с детектором из сверхчистого германия объемом ~ 100 см³. Мишени во время измерений устанавливали в зависимости от загрузки спектрометра на расстоянии 6–42 см от торцевой поверхности детектора. При измерениях активности мертвое время спектрометра не превышало 10%. Энергетическую зависимость эффективности регистрации γ -квантов детектором определяли экспериментально с помощью образцовых спектрометрических гамма-источников из комплекта ОСГИ. Время измерения аппаратурных гамма-спектров составляло 1 ч. Активность

каждой мишени измеряли несколько раз в течение периода полураспада ^{103}Ru . При определении активности ^{103}Ru вводили расчетные поправки на распад радионуклида за время измерения и самопоглощение γ -квантов в мишенях. В качестве поправки на самопоглощение γ -квантов для мишеней толщиной 3.1, 3.5 и 6 мм принимали относительное ослабление узкого пучка γ -квантов с энергией $E_\gamma = 497.085$ кэВ в направлении детектора слоем ThO_2 , равным половине толщины мишени.

В работах [6, 7] приведены кумулятивные сечения образования ^{103}Ru при облучении ториевой мишени протонами. Эти данные позволили сделать уточненную оценку поправки на самопоглощение γ -квантов для мишени толщиной 9 мм. Поправка для мишени толщиной 9 мм рассчитывалась усреднением поправок по слоям мишени с весом наработанных в каждом слое ядер ^{103}Ru . Оценку количества ядер в слоях мишени проводили в 10-групповом (10-слоynom) приближении. При этом энергетическое распределение заряженных частиц по слоям мишени рассчитывали по программе SRIM, а массовые коэффициенты ослабления брали из библиотеки данных [8].

Выход радионуклида ^{103}Ru определяли по формуле

$$V = A \frac{Z_1 (1 - \exp(-\lambda T_1))}{Z_2 (1 - \exp(-\lambda T_2))}. \quad (1)$$

Здесь V — выход радионуклида ^{103}Ru (Бк/(мкА ч)), A — активность радионуклида ^{103}Ru в мишени, приведенная к концу облучения (Бк); Z_1 — показание интегратора тока, соответствующее заряду 1 мкА ч (относительные единицы); λ — постоянная распада ^{103}Ru (с⁻¹), T_1 — время облучения, равное 1 ч (с), Z_2 — показание интегратора тока за время облучения (относительные единицы), T_2 — время облучения мишени (с).

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Экспериментальные значения кумулятивных выходов радионуклида ^{103}Ru при облучении “толстых” мишеней из ThO_2 ядрами ^4He , ^3He , ^1H и ^2H представлены в табл. 1. Погрешности измеренных выходов находятся в интервале 14–17% при доверительной вероятности 68%. Учтенными составляющими погрешностей являлись: погрешность определения эффективности детектора 7%, площадей пиков полного поглощения γ -квантов в аппаратурных спектрах 5–10% и квантового выхода 12%. На рис. 1–4 в качестве иллюстрации представлены аппаратурные гамма-спектры мишеней из ThO_2 , облученных ядрами ^4He , ^3He , ^1H и ^2H .

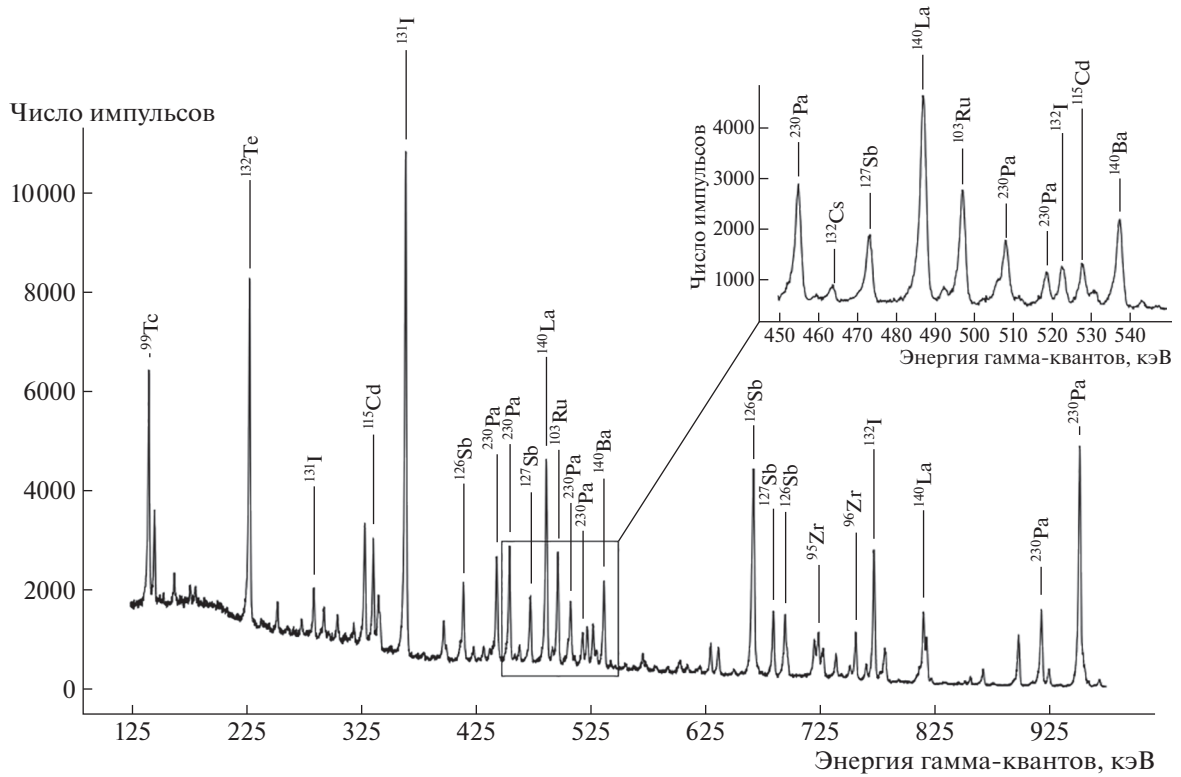


Рис. 1. Аппаратурный спектр γ -квантов мишени из ThO_2 через 8 сут выдержки после облучения ядрами ^1H .

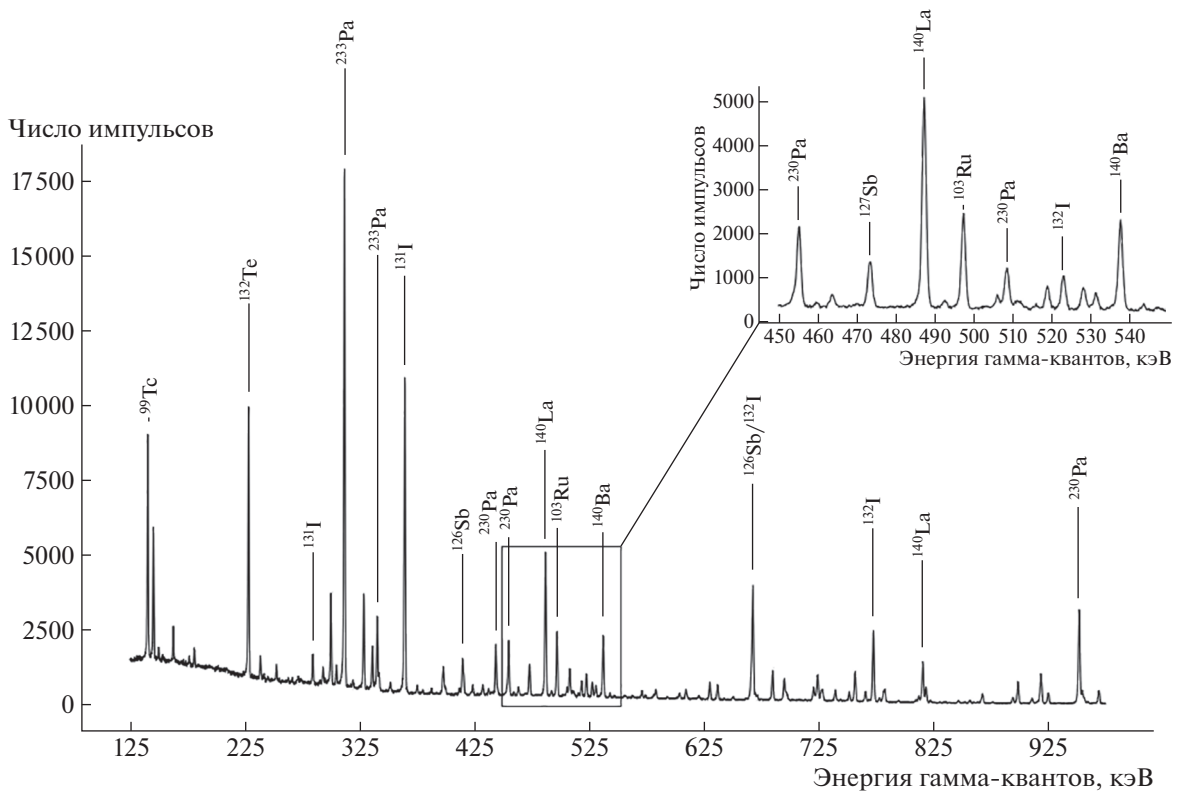


Рис. 2. Аппаратурный спектр γ -квантов мишени из ThO_2 через 10 сут выдержки после облучения ядрами ^2H .

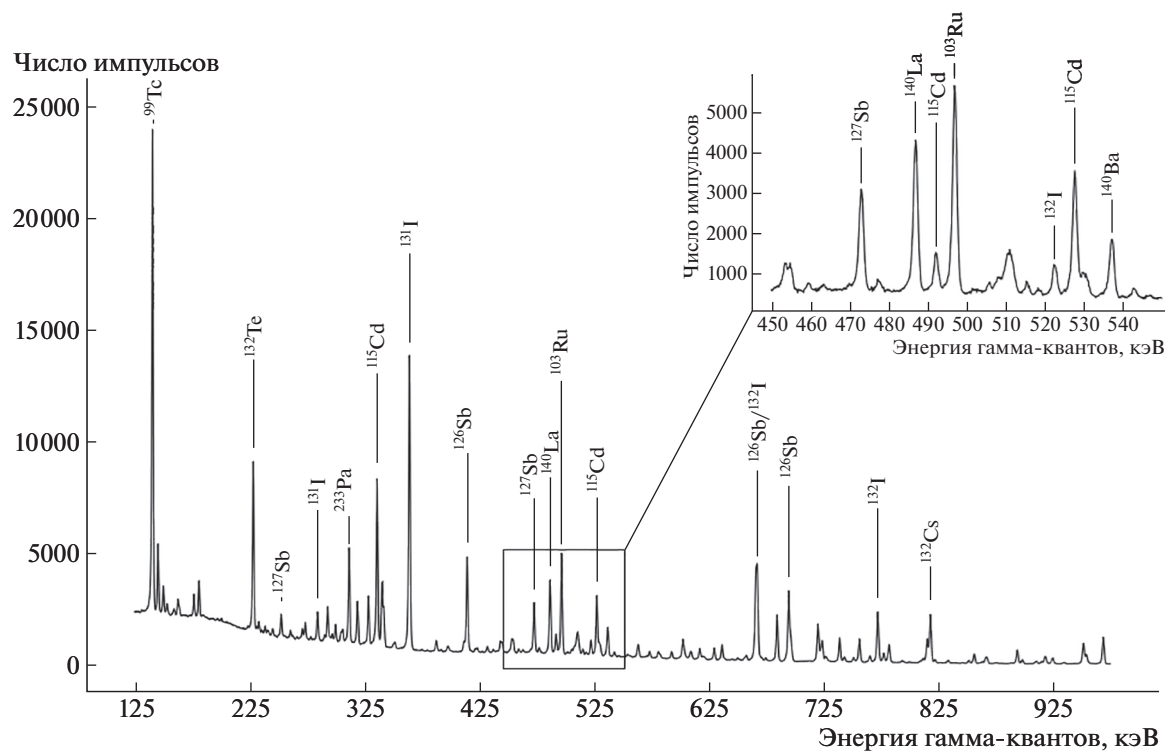


Рис. 3. Аппаратурный спектр γ -квантов мишени из ThO_2 через 7 сут выдержки после облучения ядрами ^3He .

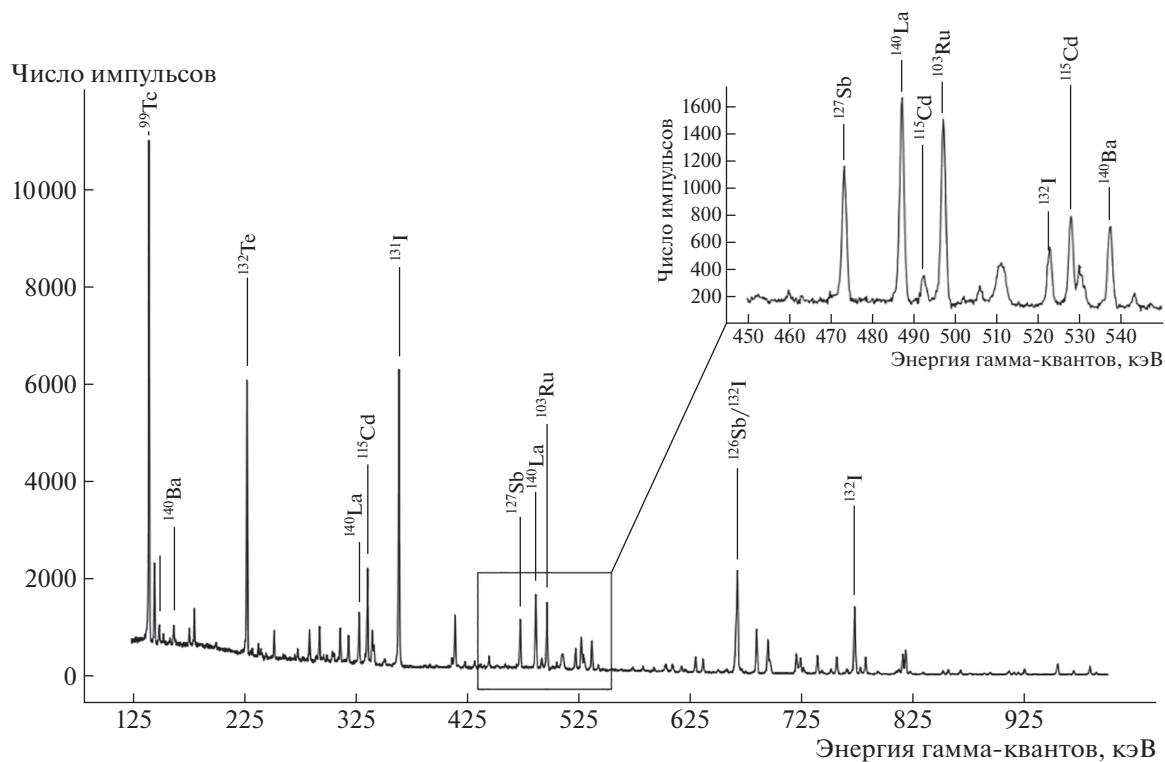


Рис. 4. Аппаратурный спектр γ -квантов мишени из ThO_2 через 7 сут выдержки после облучения ядрами ^4He .

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые получены экспериментальные значения кумулятивных выходов радионуклида ^{103}Ru

при облучении “толстых” мишеней из ThO_2 ядрами ^4He , ^3He , ^1H и ^2H . Из результатов работы следует, что на циклотроне У-150 НИЦ “Курчатовский институт” на мишени из ThO_2 максимальный

Таблица 1. Экспериментальные значения кумулятивных выходов ^{103}Ru при облучении “толстых” мишеней из ThO_2 ядрами ^4He , ^3He , ^1H и ^2H

Тип реакции	Энергия ускоренных ядер, МэВ	Толщина мишени, мм	Кумулятивный выход, 10^4 Бк/(мкА ч)
$^{232}\text{Th}(^1\text{H}, x)^{103}\text{Ru}$	32	9	13.8 ± 2.3
$^{232}\text{Th}(^2\text{H}, x)^{103}\text{Ru}$	28	6	12.5 ± 1.7
$^{232}\text{Th}(^3\text{He}, x)^{103}\text{Ru}$	65	3.1	6.7 ± 1.0
$^{232}\text{Th}(^4\text{He}, x)^{103}\text{Ru}$	55	3.5	3.9 ± 0.6

кумулятивный выход ^{103}Ru может быть получен на пучке протонов. Согласно полученным данным за 10 ч облучения на пучке протонов при токе 20 мкА на циклотроне можно наработать активность $^{103}\text{Ru} \sim 27.5$ МБк. По мнению авторов настоящей статьи, эта активность достаточна для создания $^{103}\text{Ru}/^{103m}\text{Rh}$ изотопного генератора, который может найти практическое применение в тандеме с технологией МНТ.

Работа выполнена при поддержке НИЦ “Курчатовский институт”, приказ № 2751 от 28.10.2021 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. S. Sobolev, *Front. Pharmacol.* **9**, 952 (2018).
2. D. Filosofov, E. Kurakina, and V. Radchenko, *Nucl. Med. Biol.* **94–95**, 1 (2021).
3. P. Bernhardt, E. Forssell-Aronsson, L. Jacobsson, and G. Skarnemark, *Acta Oncologica* **40**, 602 (2001).
4. J. F. Ziegler, M. D. Ziegler, and J. P. Biersack, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B* **268**, 1818 (2010).
5. D. De Frenne, *Nucl. Data Sheets* **110**, 2081 (2009).
6. H. Kudo, H. Muramatsu, H. Nakahara, K. Miyano, and I. Kohno, *Phys. Rev. C* **25**, 3011 (1982).
7. T. Mastren, V. Radchenko, P. D. Hopkins, J. W. Engle, J. W. Weidner, R. Copping, M. Brugh, F. M. Nortier, E. R. Bimbaum, K. D. John, and M. E.-H. Fassbender, *PLoS ONE* **12**, 12 (2017).
8. J. H. Hubbell and S. M. Seltzer, *NIST Standard Reference Database 126* (National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, 1996).

MEASUREMENT OF CUMULATIVE YIELD OF THE ^{103}Ru RADIONUCLIDE FOR ^4He -, ^3He -, PROTON- AND DEUTERON-INDUCED REACTIONS ON ThO_2 TARGETS

A. A. Smirnov¹⁾, M. N. German¹⁾, V. A. Zagryadskiy¹⁾, K. A. Makoveeva¹⁾, T. Y. Malamut¹⁾, V. I. Novikov¹⁾, V. N. Unezhev¹⁾

¹⁾*NRC “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia*

Modular nanotransporters (MNTs) are promising technology for nuclear medicine of the present time which is based on an engineered polypeptide platform. Emitters of Auger electrons can be used in pair with MNTs as short-range cytotoxic agents, and among the most effective ones ^{103}Ru with parent nuclide of ^{103}Ru ($T_{1/2} = 56.1$ min and $T_{1/2} = 39.2$ d respectively) is to be noted. This work provides new experimental data of cumulative yield of ^{103}Ru radionuclide for ^4He -, ^3He -, proton- and deuteron-induced reactions on “thick” ThO_2 targets. Data shows that acquired activity of ^{103}Ru is sufficient for creation of $^{103}\text{Ru}/^{103m}\text{Rh}$ generator.