

Получение медицинских изотопов

М. В. Седых

Введение

Радиоактивность – уникальное явление, способность атомного ядра самопроизвольно распадаться с испусканием частиц. Несмотря на то, что она носит опасный характер, радиоактивность находит применение в медицине (например, при обнаружении раковых опухолей). В настоящее время радионуклидные методы исследования и лечения широко используются в различных областях научной и практической медицины, в частности для обнаружения различных заболеваний человека. Она позволяет получать изображение органов, а также оценивать их функциональные изменения [1].

Радионуклидная диагностика – один из методов диагностики заболеваний, основанный на использовании соединений, меченных радионуклидами. В качестве таких соединений применяются радиофармацевтические препараты (РФП) с наличием радиоактивной метки, позволяющей определить количество накопившегося РФП в исследуемом органе. РФП – химические соединения, в молекуле которых содержится определенный радионуклид [1]. Использование меченых частиц началось с середины 60-ых годов XX века.

Принцип методики основан на “застревании” радиоактивных частиц в капиллярах органов. Их распределение пропорционально кровотоку, вследствие чего можно сделать вывод о его скорости в большом и малом круге кровообращения, кровотоке в головном мозге, скорости лимфотока [1, 2].

Одним из методов радионуклидной диагностики является визуализация распределения РФП в исследуемом органе – сцинтиграфия, основанная на определении испускаемого РФП излучения с помощью γ -камеры. γ -камера предназначена для визуализации и исследования накопления РФП во внутренних органах пациента. Она регистрирует количество фотонов, испускаемых изучаемым органом, строя его изображение [1].

При сцинтиграфии внутривенно вводится меченный радионуклидом препарат (молекула-вектор и радиоактивный вектор). Молекула-вектор поглощается определенной структурой организма, а то время как радиоактивный маркер, накапливаемый в органах, испускает γ -излучение, которое детектируется γ -камерой. В результате процедуры получается двумерная картина распределения РФП в органах и тканях человека, называемая сцинтиграммой. Сцинтиграммы способны

показывать физиологические изменения, происходящие в организме пациента или какой-либо части его тела.

Основная часть аппаратуры для сцинтиграфии – γ -камера. Она представляет собой плоский детектор γ -квантов, который одновременно просматривает набор тонких фотоэлектронных умножителей. Компьютер сканирует данные, находит координаты источников излучений и строит картину (плоскую или объёмную – томография) распределения РФП по диагностируемому органу.



Рис. 1. γ -камеры для сцинтиграфии

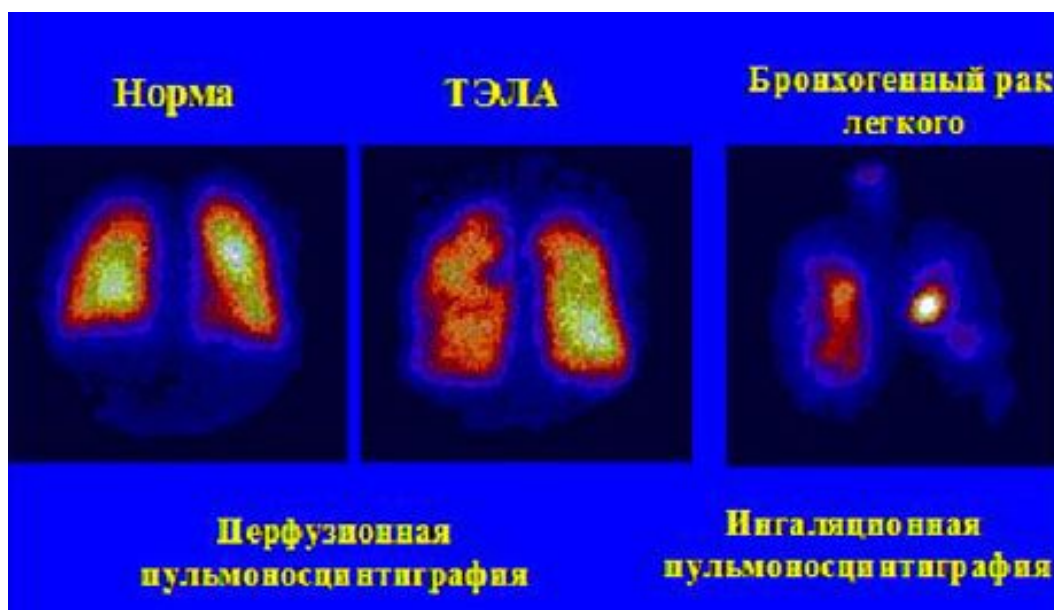


Рис. 2. Сцинтиграммы легких

Отметим, что сцинтиграфия не ограничивается только получением изображения распределения РФП по диагностируемому органу. Важную информацию о функциональных характеристиках изучаемого органа даёт снятие динамических кривых, т.е. зависимости от времени концентрации РФП в органе.

При выборе радиоактивного изотопа, который впоследствии будет применен для сцинтиграфии, руководствуются некоторыми принципами, такими как:

- **Тип излучения.** Радионуклид должен обладать высоким радиационным выходом фотонного излучения, которое не выходит из тела пациента, полностью поглощаясь тканями организма. Наилучшим образом это обеспечивается для радионуклидов, распадающихся путем изомерного перехода.
- **Величина энергии γ -излучения.** Энергия должна лежать в диапазоне от 100 до 200 кэВ, чтобы фотоны чрезмерно не поглощались и не рассеивались в тканях организма. Также желательно, чтобы радионуклид имел бы единственную линию регистрируемых γ -квантов.
- **Период полураспада.** $T_{1/2}$ не должен быть большим, чтобы исключить возможность переоблучения пациента, но также не должен быть короче продолжительности измерений.
- **Радионуклидная чистота (отсутствие примесей).** Наличие примесей приводит к ухудшению качества визуализации и точности проводящейся диагностики, а также к повышению лучевой нагрузки на пациента [3].

Одним из наиболее широко используемых в медицине радиоизотопов является ^{99m}Tc . Более 80% всех медицинских «изображений» было получено с помощью радиационных фармацевтических препаратов, в состав которых входил ^{99m}Tc . Он обладает коротким периодом полураспада ($T = 6,04$ часа, за 24 часа распадается 94% этого изотопа) и малым периодом полувыведения из организма, поэтому оказывает на здоровые органы пациента небольшое вредное воздействие, позволяя проводить повторное обследование одного и того же объекта через короткие промежутки времени, не допуская его переоблучения.

Характеристики ^{99m}Tc ($T_{1/2} = 6$ часов) позволяют получать изображения органов пациента высокого разрешения при малой энергии γ -излучения (140 кэВ), которая обладает достаточно высокой проникающей способностью. ^{99m}Tc чаще всего получают путем β -распада ^{99}Mo ($T_{1/2} = 65,9$ часов).

^{99m}Tc применяют для диагностики заболеваний в системе печени, щитовидной железы, почек, селезенки, респираторной системы, головного, спинного и костного мозга, слюнных желез, питательной системы, костей и суставов скелета, а также для изучения физиологических функций сердца и кров системы, лимфатической и урологической системы. Кроме того, с помощью ^{99m}Tc проводят изучение внутренних полостей, инфекционных заболеваний сердца и мозга, глазных и кожных заболеваний, пересадки кожи [4].

Источником получения ^{99m}Tc служит изотопный генератор $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, использующий процесс β^- -распада ^{99}Mo , происходящий с порядка 90% вероятностью. Основным источником получения ^{99}Mo является деление ядер урана; выход этого изотопа при делении ^{235}U на медленных нейтронах составляет 6 %. При переработке отработанного ядерного горючего технеций извлекают методами ионного обмена, жидкостной экстракции и экстракционной хроматографии [5].

Также ^{99}Mo можно получать на ускорителях электронов в реакциях $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$ и $^{235,238}\text{U}(\gamma, f)^{99}\text{Mo}$ под действием тормозного γ -излучения и на циклотронах в результате реакций $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$, $^{100}\text{Mo}(p, pn)^{99}\text{Mo}$. Трудоемкость вышеописанных способов и получение недостаточного выхода ^{99}Mo являются основной причиной поиска альтернативных методов выделения этого изотопа. Преимущества получения ^{99}Mo в результате фотоядерной реакции $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$ на электронных ускорителях заключаются в высокой интенсивности пучков электронов на современных установках, большом сечении реакции по сравнению с $(\gamma, 2n)$ и большом количестве ^{100}Mo в естественной смеси изотопов.

Метод радионуклидной диагностики позволяет предотвратить анатомические изменения органов и систем организма человека путем раннего обнаружения и лечения функциональных изменений, являясь, таким образом, наиболее информативными и полезными при исследовании организма пациента [1]. Одним из способов диагностики является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), основанная на отслеживании испускаемого РФП излучения с помощью специального детектирующего оборудования (ПЭТ-сканера). ПЭТ основана на регистрации пары γ -квантов, возникающих при аннигиляции позитронов с электронами. Позитроны возникают при позитронном β^- -распаде радионуклида, входящего в состав РФП, который внутривенно вводится в организм перед исследованием.

ПЭТ требует использования РФП, меченых короткоживущими излучающими позитроны радионуклидами. Данные радиоактивные ядра должны обладать такими биологическими свойствами, которые позволяли бы им быть включенными в состав естественных

биологических веществ, участвующих в метаболизме. Таким образом, ПЭТ дает возможность не только получить трехмерную реконструкцию распределения РФП в организме пациента, но и оценить происходящие в опухолях и окружающих их тканях процессы.



Рис. 3. Позитронно-эмиссионный томограф.

Возможность и результат использования ПЭТ напрямую связаны с ядерными характеристиками применяемого изотопа. Именно выбор подходящего РФП позволяет изучать метаболизм, транспорт веществ, лиганд-рецепторные взаимодействия, экспрессию генов. Однако в настоящее время в ядерной медицине зачастую используются препараты, обладающие мало подходящими ядерными свойствами, но легкие в получении. По этой причине разработка РФП, в состав которых входят ранее неиспользуемые радиоактивные изотопы, становится основополагающей ступенью в развитии метода ПЭТ.

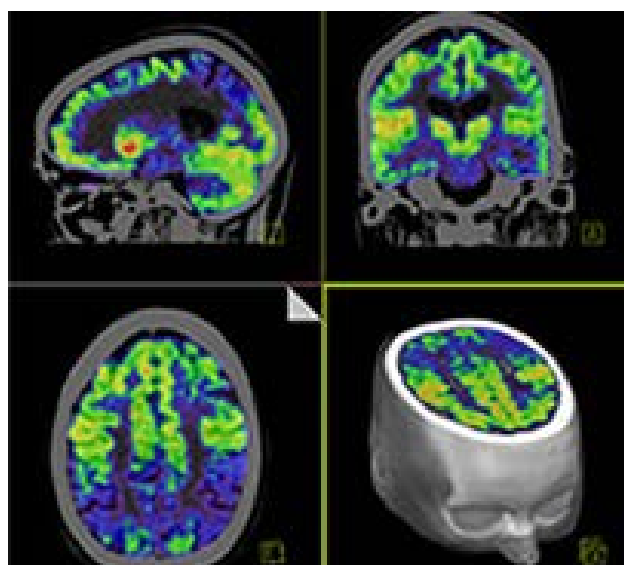


Рис. 4. ПЭТ головного мозга.

Одним из изотопов, который может быть использован в ПЭТ, является ^{72}As . ^{72}As обладает небольшим периодом полураспада ($T_{1/2} = 26,0$ ч), что может позволить получать ПЭТ-изображения высокой контрастности, оказывая слабое радиационное воздействие на окружающие опухоль здоровые органы пациента. Из-за небольших периодов полураспада и полувыведения из организма разовая лучевая нагрузка на пациента не превышает нагрузки при рентгенологическом обследовании [1]. Низкая энергия позитронного излучения обеспечивает высокое пространственное разрешение ПЭТ-изображений. С другой стороны период полураспада ^{72}As достаточно велик для транспортировки РФП на основе ^{72}As из места его производства в клиники для проведения ПЭТ-исследований. Также ^{72}As легко образует комплексы с химическими соединениями, сочетающимися с различными тканями организма [1].

В данный момент единственным фактором, сдерживающим массовое производство и использование РФП на основе ^{72}As , является сложность его получения. Так, например, ^{72}As в небольших количествах может нарабатываться на реакторах за счет реакций $^{73}\text{As}(n, 2n)^{72}\text{As}$ и $^{74}\text{Se}(n, n'd)^{72}\text{As}$. Рассмотрев различные способы наработки ^{72}As , был сделан вывод о том, что фотоядерный метод является наиболее успешным методом наработки.

Основной целью данного исследования является изучение фоторасщепления изотопов Mo и Se методом наведенной активации, а также получение выходов реакций $^{74}\text{Se}(\gamma, pn)^{72}\text{As}$ и $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$.

Методика проведения эксперимента

В настоящей работе был применен метод наведенной γ -активности, позволяющий однозначно определить канал фотонуклонной реакции. Мишень облучается тормозным γ -пучком ускорителя и далее перемещается к γ -спектрометру, который измеряет γ -спектры остаточной β -активности [6].

Проведение измерений вне пучка позволяет снизить фон, а также исследовать каналы фоторасщепления ядер, недоступных для наблюдения ранее.

Метод наведенной активации не требует сложных измерительных установок (по сравнению с прямыми методами регистрации продуктов реакций) и дает возможность проведения нескольких измерений. Результатом применяемого метода является определение выхода радиоактивных ядер, образовавшихся в облученной γ -квантами мишени [7].

Данные извлекались из спектров γ -квантов: были найдены максимумы в спектрах, а также проведен расчет их интенсивностей с помощью автоматической системы набора и анализа спектров.

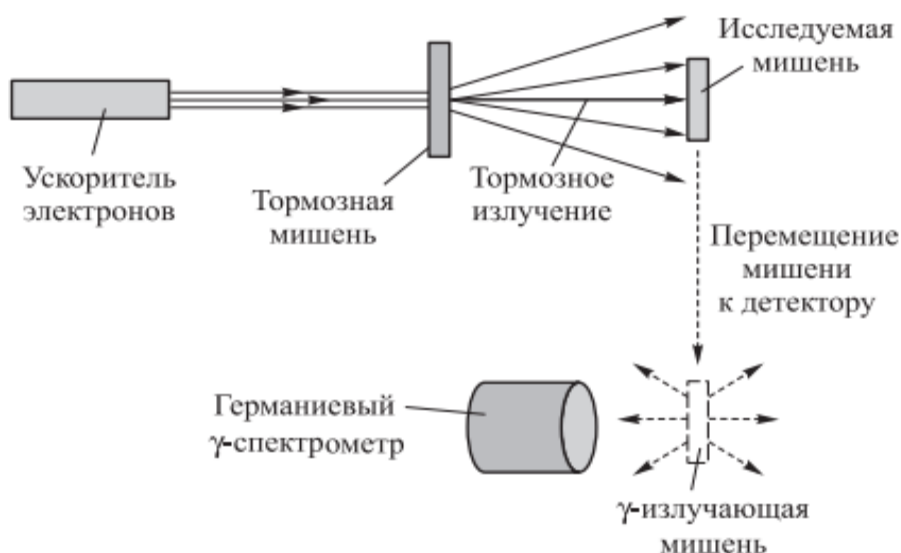


Рис. 5. Схема фотоядерного γ -активационного эксперимента

Облучалась мишень из натуральной смеси изотопов молибдена размером 24.5*26.5 мм (толщина облучаемой мишени 0.312 мм, масса пластинки 2.090 г). Пластинка из меди размером 50.5*50.5 мм (масса пластинки 2.465 г). Пластиковая пластинка была помещена вплотную за тормозной мишенью, облучаемая мишень ставилась так, чтобы полностью закрывать пучок. Тормозная мишень сделана из вольфрама (толщина 2.2 мм). Мишень из молибдена крепилась вплотную за тормозной мишенью. Монитор из меди крепился за мишенью из молибдена на алюминиевый каркас сборки тормозной мишени.

Облучалась мишень из натуральной смеси изотопов (диаметр 8мм, толщина 0.5см, масса 100 мг). Тормозное излучение генерировалось при прохождении пучка электронов от ускорителя через две тормозные мишени (толщин 0,2 мм и 1 мм). Мишень из селена крепилась между двумя мониторами из меди.

Методика обработки данных

Обработка полученных результатов производилась с помощью спектров γ -квантов. Были найдены максимумы в спектрах, а также проведен расчет их интенсивностей с помощью автоматической системы набора и анализа спектров.

Программа автоматической системы набора и анализа спектров позволяет аппроксимировать наблюдающиеся пики гауссовыми кривыми методом наименьших квадратов.

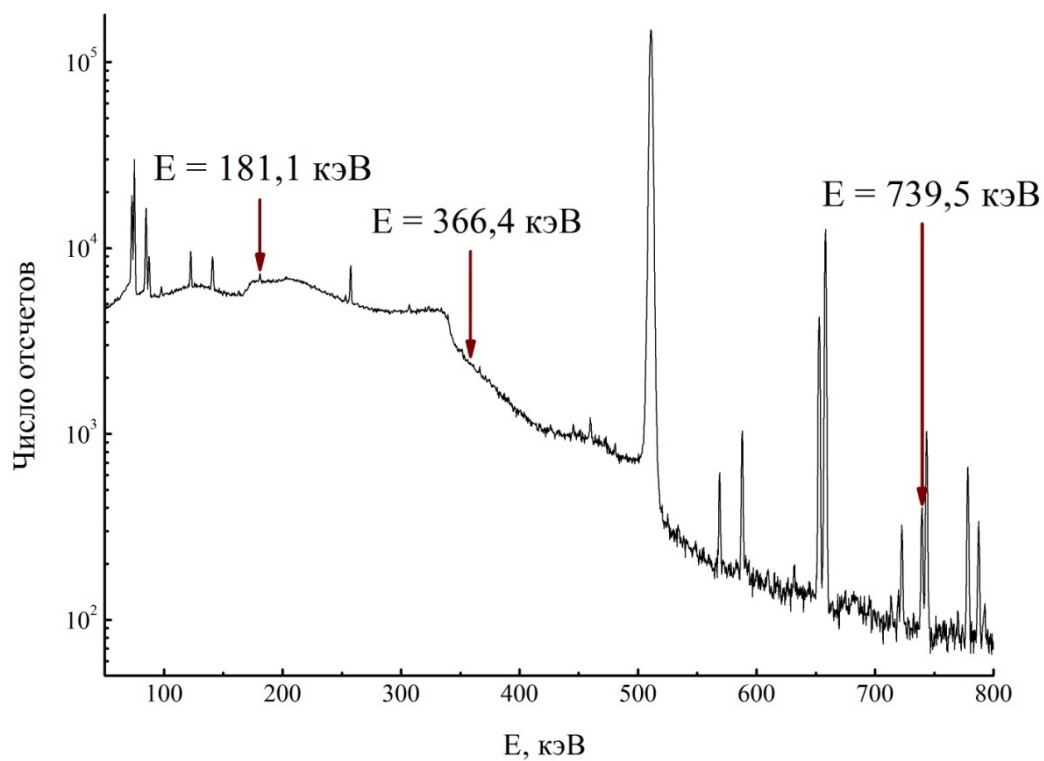


Рис. 6. Спектр остаточной активности ^{99}Mo

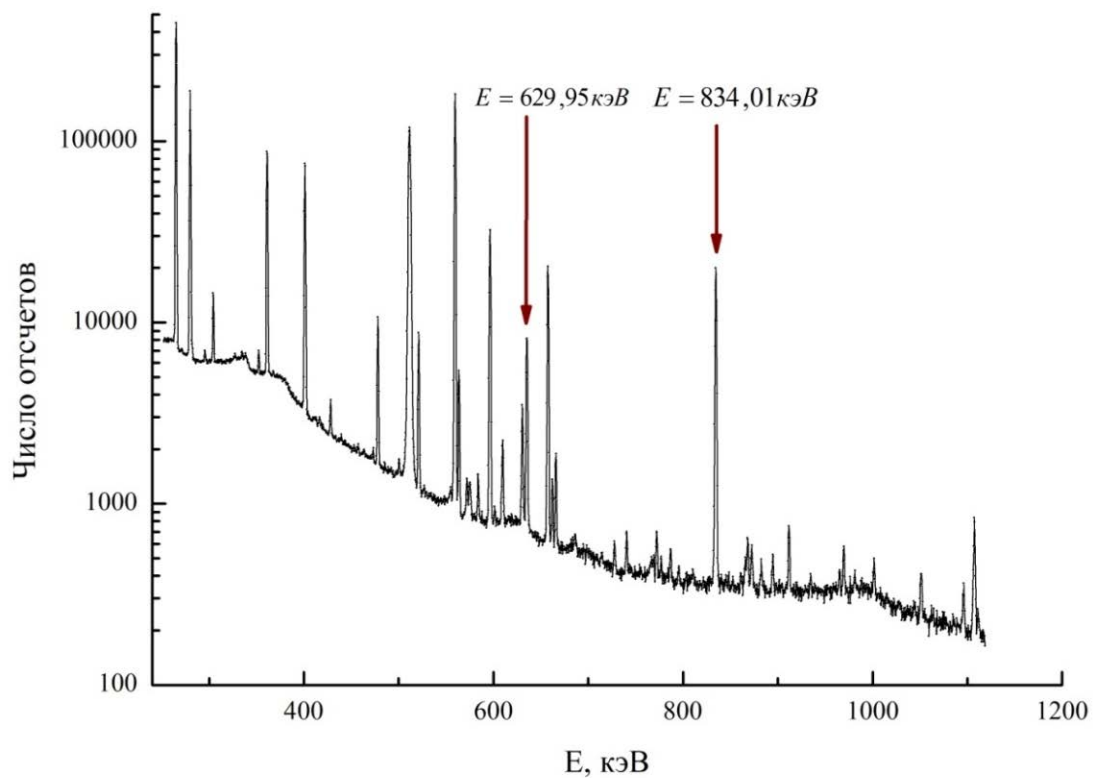


Рис. 7. Спектр остаточной активности ^{72}As

Уравнение, описывающее изменение количества радиоактивных ядер во время и после окончания облучения, имеет вид:

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda \cdot N(t) + Y \cdot I(t),$$

где N – число радиоактивных ядер, λ – постоянная распада, Y – выход реакции (число реакций определенного типа, происходящих в образце в единицу времени), $I(t)$ – ток ускорителя в зависимости от времени.

Тогда выражение для числа ядер на момент окончания облучения имеет вид:

$$N_{10}(t) = Y \cdot e^{-\lambda \cdot t} \cdot \sum_{\Delta t=1} I(t) \cdot e^{\lambda \cdot t} \cdot \Delta t$$

количество ядер на момент окончания облучения по формуле:

$$N_{10} = \frac{S}{k \cdot (e^{-\lambda(t_2-t_1)} - e^{-\lambda(t_3-t_1)})},$$

где S – число распадов, зафиксированных на детекторе:

$$S = k \cdot \int_{t_2-t_1}^{t_3-t_1} \lambda \cdot N_{10}(t) \cdot e^{-\lambda \cdot t} dt = k \cdot N_{10} \cdot (e^{-\lambda(t_2-t_1)} - e^{-\lambda(t_3-t_1)})$$

$k = E_\gamma \cdot I_\gamma$, E_γ – эффективность регистрации детектором γ -квантов с определенной энергией, I_γ – вероятность испускания γ -кванта с определенной энергией (квантовый выход для данной γ -линии), t_1 – окончание облучения, t_2 – начало измерения спектров, t_3 – окончание измерения спектров.

Выход реакции $Y(t)$ определяется формулой:

$$Y(t) = \frac{N_{10} \cdot e^{\lambda \cdot t}}{\sum_{\Delta t=1} I(t) \cdot e^{\lambda \cdot t} \cdot \Delta t}$$

В данной работе были рассчитаны выходы реакций для двух пиков энергий γ -квантов распада мышьяка в зависимости от расстояния между мишенью и детектором (5 и 10 см), а также распада меди на расстояниях от мишени до детектора равных 5 и 10 см.

Дополнительное измерение активности медного монитора проводилось для нормировки измеренного тока ускорителя и, следовательно, получения абсолютного выхода реакций. Теоретический выход нормировочной реакции связан с экспериментальным как:

$$Y_{\text{эксн(без нормировки)}} = K \cdot Y_{\text{теор}} = K \cdot M \cdot \int_{E_{\text{порог}}}^{E_e} \varphi(E_e, E_\gamma) \cdot \sigma(E_\gamma) dE_\gamma,$$

где $Y_{\text{эксн(без нормировки)}}$ – выход, получающийся в эксперименте (ненормированный ток), K – коэффициент перенормировки тока ускорителя, M – поверхностная концентрация ядер мишени, $\sigma(E_\gamma)$ –

эффективное сечение фотоядерной реакции (см^2), $\varphi(E_e, E_\gamma) \cdot dE_\gamma$ - число γ -квантов в бине шириной dE_γ на 1 электрон ускорителя, E_e - кинетическая энергия электронов, падающих на радиатор, E_γ - энергия тормозных γ -квантов, испущенных из радиатора, $E_{\text{порог}}$ - порог исследуемой фотоядерной реакции.

Поверхностная концентрация ядер мишени вычисляется по формуле:

$$M = \frac{\rho_{\text{пов}} \cdot N_a \cdot \eta}{A}$$

где $\rho_{\text{пов}}$ - поверхностная плотность вещества мишени, N_a - постоянная Авогадро, η - процентное содержание исследуемого изотопа в естественной смеси, A - массовое число.

Коэффициент перенормировки тока ускорителя:

$$K = \frac{Y_{\text{экс}}^{\text{Cu}}(\text{без нормировки})}{Y_{\text{теор}}^{\text{Cu}}}$$

Абсолютный выход реакции рассчитывается по формуле:

$$Y_{\text{экс}} = \frac{Y_{\text{экс}}(\text{без нормировки})}{K}$$

В таблице 1 представлены выходы реакции $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$ для трех наиболее интенсивных γ -переходов в различной геометрии измерения.

Таблица 1.
Выходы реакции $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$ и активности ^{99}Mo

^{99}Mo (16см)				
E_γ (кэВ)	$Y(\text{норм}), (1/e)$	$dY(\text{норм}), (1/e)$	А, Бк	dА, Бк
181,06	3,3E+07	4,88E+05	57187,0	203,9
366,42	3,5E+07	4,41E+06	61856,2	1053,4
739,50	3,5E+07	4,36E+05	61308,2	164,2
^{99}Mo (9см)				
E_γ (кэВ)	$Y(\text{норм}), (1/e)$	$dY(\text{норм}), (1/e)$	А, Бк	dА, Бк
181,06	3,05E+07	3,59E+05	53565,9	18,8
366,42	3,30E+07	3,62E+06	58115,9	73,6
739,50	3,25E+07	3,31E+05	56906,1	24,1

В таблице 2 представлены выходы реакции $^{74}\text{Se}(\gamma, pn)^{72}\text{As}$ для двух наиболее интенсивных γ -переходов в различной геометрии измерения.

Таблица 2.

Выходы реакции $^{74}\text{Se}(\gamma, pn)^{72}\text{As}$ и активности ^{72}As

^{72}As (5 см)				
E_γ (кэВ)	Y (норм), (1/e)	dY (норм), (1/e)	А, Бк	dA , Бк
629,95	5,13E+04	6,40E+02	1,35E+02	4,95E+00
834,01	5,06E+04	1,85E+02	1,33E+02	4,88E+00
^{72}As (10 см)				
E_γ (кэВ)	Y (норм), (1/e)	dY (норм), (1/e)	А, Бк	dA , Бк
629,95	3,06E+04	7,03E+02	8,04E+01	2,96E+00
834,01	3,48E+04	4,60E+02	9,15E+01	3,36E+00

Заключение

В результате работы были расшифрованы пики в спектрах остаточной активности ^{99}Mo и ^{72}As , получены экспериментальные данные по выходам реакций $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$ и $^{74}\text{Se}(\gamma, pn)^{72}\text{As}$ для двух положений мишеней относительно детектора в области энергий γ -квантов до 55 МэВ.

Полученные значения активности для облучаемой в течение 1 часа мишени Мо (толщины 0.312 мм и массы 2,090 г) порядка 0,05-0,06 МБк. При процедуре сцинтиграфии легких величина вводимой активности РФП составляет в среднем 120 МБк из расчета 1,5 МБк/кг веса [2].

1. И.Н. Бекман «Радиохимия. Радиационная и ядерная медицина: физические и химические аспекты», 2012
2. М.П. Рубин, О.Д. Кулешова, Р.Е. Чечурин «Радионуклидная перфузионная сцинтиграфия легких: методика исследования и интерпретация результатов», 2003
3. К.Д. Калантаров, С. Д. Калашников, В. А. Костылев, С. Г. Кутузов, А. Е. Марковский, Б. Я Наркевич, В. В. Пономарев, Л. Д. Сошин «Аппаратура и методики радионуклидной диагностики в медицине», 2002
4. Н.Н. Попова, И.Г. Тананаев, С.И. Ровный, Б.Ф. Мясоедов. Технеций: поведение в процессах переработки облученного ядерного топлива и в объектах окружающей среды, 2003
5. И.Н. Бекман. Технеций. Учебное пособие. Применение технеция, 2010
6. С.С. Бельшев, К.А. Стопани, С.Ю. Трошиев и др. Вестн. Моск. ун-та. Физ. Астрон., №4, с. 42, 2011
7. Б.С. Ишханов, И.М. Капитонов, А.А. Кузнецов, Д.Е. Ланской, В.Н. Орлин, Д.Е. Хан. Ядерная спектроскопия изотопов молибдена, 2015