

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
«КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ»

На правах рукописи

**Хоменко Ирина Анатольевна**

**Новые методы получения  
медицинских радиоизотопов лантана**

Специальность 1.3.21. Медицинская физика

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук  
Алиев Рамиз Автандилович

Москва – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                    | 5  |
| 1       ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....                                 | 12 |
| 1.1     Требования к радионуклидам, применяемым в медицине.....  | 12 |
| 1.2     Радионуклиды для ОФЭКТ .....                             | 15 |
| 1.3     Радионуклиды для ПЭТ .....                               | 18 |
| 1.4     Бета-излучатели .....                                    | 21 |
| 1.5     Альфа-излучатели.....                                    | 23 |
| 1.6     Излучатели Оже-электронов .....                          | 24 |
| 1.7     Способы получения радионуклидов.....                     | 29 |
| 1.7.1   Реакторные методы .....                                  | 30 |
| 1.7.2   Циклотронные методы.....                                 | 31 |
| 1.7.3   Генераторы.....                                          | 33 |
| 1.8     Лантан и церий – перспективы использования .....         | 34 |
| 1.8.1   Свойства и характеристики радионуклидов.....             | 34 |
| 1.8.2   Способы получения и текущие исследования .....           | 35 |
| 2       МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....                                 | 41 |
| 2.1     Методика изготовления образцов.....                      | 41 |
| 2.2     Мишенная конструкция .....                               | 43 |
| 2.3     Циклотронное облучение образцов .....                    | 44 |
| 2.4     Мониторинг параметров облучения .....                    | 45 |
| 2.5     Гамма-спектрометрический анализ облученных образцов..... | 47 |
| 2.5.1   Калибровка по эффективности и энергии.....               | 47 |
| 2.5.2   Обработка гамма-спектров облученных образцов: .....      | 48 |
| 2.6     Сечения образования полученных радионуклидов .....       | 50 |

|        |                                                                                                                             |    |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.7    | Библиотека ядерных данных TENDL .....                                                                                       | 51 |
| 2.8    | Выходы ядерных реакций.....                                                                                                 | 52 |
| 2.9    | Оценка погрешностей измерений .....                                                                                         | 53 |
| 2.10   | Методика хроматографического разделения.....                                                                                | 54 |
| 2.10.1 | Общая информация.....                                                                                                       | 54 |
| 2.10.2 | Детальное описание методики.....                                                                                            | 57 |
| 3      | ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИЙ ОБРАЗОВАНИЯ РАДИОИЗОТОПОВ<br>ЛАНТАНА, БАРИЯ И ЦЕРИЯ В РЕАКЦИЯХ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЗАРЯЖЕННЫХ<br>ЧАСТИЦ..... | 59 |
| 3.1    | Реакции $^{nat}\text{Ba}(\alpha, x)$ .....                                                                                  | 59 |
| 3.1.1  | Сечения образования $^{132}\text{Ce}$ .....                                                                                 | 62 |
| 3.1.2  | Сечения образования $^{133m}\text{Ce}$ .....                                                                                | 63 |
| 3.1.3  | Сечения образования $^{134}\text{Ce}$ и $^{134}\text{La}$ .....                                                             | 64 |
| 3.1.4  | Сечения образования $^{135}\text{Ce}$ и $^{135}\text{La}$ .....                                                             | 65 |
| 3.1.5  | Сечения образования $^{137g}\text{Ce}$ и $^{137m}\text{Ce}$ .....                                                           | 67 |
| 3.1.6  | Сечения образования $^{139}\text{Ce}$ .....                                                                                 | 68 |
| 3.1.7  | Сечения образования $^{141}\text{Ce}$ .....                                                                                 | 69 |
| 3.1.8  | Сечения образования $^{140}\text{La}$ .....                                                                                 | 70 |
| 3.1.9  | Сечения образования $^{131}\text{Ba}$ .....                                                                                 | 70 |
| 3.1.10 | Сечения образования $^{133m}\text{Ba}$ .....                                                                                | 71 |
| 3.1.11 | Сечения образования $^{135m}\text{Ba}$ .....                                                                                | 72 |
| 3.1.12 | Выходы на толстой мишени .....                                                                                              | 73 |
| 3.1.13 | Перспективы наработки $^{135}\text{La}$ и $^{134}\text{Ce}$ .....                                                           | 74 |
| 3.2    | Реакции $^{133}\text{Cs}(\alpha, x)$ .....                                                                                  | 75 |
| 3.2.1  | Сечения образования $^{132}\text{La}$ .....                                                                                 | 76 |

|       |                                                                                                                         |     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2.2 | Сечения образования $^{133}\text{La}$ .....                                                                             | 77  |
| 3.2.3 | Сечения образования $^{135}\text{La}$ .....                                                                             | 78  |
| 3.2.4 | Сечения образования $^{132}\text{Cs}$ .....                                                                             | 78  |
| 3.2.5 | Сечения образования $^{133\text{m}}\text{Ba}$ .....                                                                     | 79  |
| 3.2.6 | Сечения образования $^{135\text{m}}\text{Ba}$ .....                                                                     | 80  |
| 3.2.7 | Выходы на толстой мишени.....                                                                                           | 80  |
| 3.3   | Реакции $^{135}\text{Ba}(\text{p},\text{x})$ .....                                                                      | 82  |
| 3.3.1 | Сечения образования $^{133}\text{La}$ , $^{135}\text{La}$ , $^{133\text{m}}\text{Ba}$ , $^{135\text{m}}\text{Ba}$ ..... | 82  |
| 3.3.2 | Выходы на толстой мишени.....                                                                                           | 85  |
| 3.4   | Реакции $^{136}\text{Ba}(\text{p},\text{x})$ .....                                                                      | 86  |
| 3.4.1 | Сечения образования $^{133}\text{La}$ .....                                                                             | 87  |
| 3.4.2 | Сечения образования $^{135}\text{La}$ .....                                                                             | 88  |
| 3.4.3 | Сечения образования $^{135\text{m}}\text{Ba}$ .....                                                                     | 89  |
| 3.4.4 | Сечения образования $^{132}\text{Cs}$ .....                                                                             | 90  |
| 3.4.5 | Выходы радионуклидов лантана .....                                                                                      | 90  |
| 3.5   | Перспективы наработки $^{133}\text{La}$ .....                                                                           | 92  |
| 3.6   | Перспективы наработки $^{135}\text{La}$ .....                                                                           | 93  |
| 3.7   | Хроматографическое разделение.....                                                                                      | 97  |
| 4     | ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....                                                                                                         | 98  |
|       | СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....                                                                                                  | 101 |
|       | БЛАГОДАРНОСТИ .....                                                                                                     | 102 |
|       | СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....                                                                                                  | 103 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Ядерная медицина – раздел медицины, в котором для диагностики и/или лечения в организм человека или в биологические среды вне организма вводятся небольшие количества радиофармацевтических препаратов, представляющих собой открытые источники ионизирующего излучения [1, 2]. Радиофармпрепараты – специальные лекарственные средства, содержащие в составе радионуклид. Для использования радионуклида в медицине важнейшую роль играют его ядерные свойства – период полураспада, тип и энергия излучения. Для диагностики используют мягкое электромагнитное излучение (100-300 кэВ, ОФЭКТ – метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии), либо аннигиляционные гамма-кванты (ПЭТ – метод позитронно-эмиссионной томографии). Для лечения опухолей используют поражающий эффект корпускулярного излучения (бета-частицы, альфа-частицы, Оже- и конверсионные электроны).

Для того, чтобы обеспечить персонализированный подход к лечению, целесообразно использовать пару аналогичных по свойствам радиофармпрепаратов, один из которых содержит диагностический радионуклид, а другой – терапевтический. В идеале это должны быть изотопы одного элемента, тогда можно гарантировать идентичность поведения диагностического и терапевтического препаратов [3, 4]. Диагностический препарат позволяет исследовать кинетику накопления в опухоли и здоровых тканях пациента и отобрать пациентов, дающих отклик на препарат, затем провести точный дозиметрический расчет и выбрать план последующего лечения с помощью аналогичного терапевтического препарата [5]. Данная концепция носит название «тераностика» и находит все большее применение [6]. В 2024 году группой ученых из разных стран было опубликовано обзорное исследование, где авторы подытожили текущие проблемы данной области, выделили достижения и будущие перспективы [7]. Границы тераностики продолжают расширяться благодаря активным исследованиям и разработке новых подходов: появление новых

терапевтических мишеней и лигандов будет способствовать разработке новых диагностических агентов.

На сегодня в медицине применяется ограниченный круг радионуклидов, которые не всегда обладают оптимальными ядерно-физическими характеристиками [8] и лишь в отдельных случаях позволяют применять тераностический подход. Расширение списка используемых радионуклидов позволит использовать усовершенствованные, индивидуальные подходы к терапии, в том числе в рамках персонализированной медицины [9]. Для альфа-излучателя  $^{225}\text{Ac}$ , который показал значительную эффективность в лечении метастатического рака [10], поиск тераностической пары особенно актуален, так как ее отсутствие ограничивает возможность клинического использования данного радионуклида. Сейчас для этого используют  $^{68}\text{Ga}$ , который существенно отличается от актиния по химическим свойствам.

Ближайшим химическим аналогом актиния является лантан. Для терапевтического применения предлагается испускающий Оже-электроны  $^{135}\text{La}$  ( $T_{1/2}=19,5$  ч). Испускающие позитроны  $^{132}\text{La}$  ( $T_{1/2}=4,8$  ч) и  $^{133}\text{La}$  ( $T_{1/2}=3,912$  ч) рассматриваются в качестве диагностической пары к терапевтическим  $^{135}\text{La}$  и  $^{225}\text{Ac}$  [11]. Радиоизотопы лантана являются перспективными для использования в ядерной медицине, однако на сегодня недостаточно изучены [12]. Для внедрения нового радионуклида в медицинскую практику необходимо обеспечить его эффективные пути производства, что невозможно без надежных ядерно-физических данных, таких как сечения ядерных реакций, лежащих в основе его получения.

В связи с этим **цель** данной работы состоит в создании физико-технологической основы для производства перспективных медицинских радиоизотопов лантана  $^{133,135}\text{La}$ , обеспечивающей достижение характеристик, необходимых для их применения в ядерной медицине в составе диагностических и терапевтических радиофармпрепаратов.

В рамках поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Экспериментальное определение сечений реакций образования радиоизотопов лантана в реакциях  $^{nat}\text{Ba}(\alpha, x)$ ,  $^{135}\text{Ba}(p, x)$ ,  $^{136}\text{Ba}(p, x)$ ,  $^{133}\text{Cs}(\alpha, x)$  при энергиях протонов до 30 МэВ и альфа-частиц до 60 МэВ для пополнения базы ядерных данных и обоснования выбора оптимальных режимов облучения для медицинского применения, минимизирующих радиоактивные примеси в целевом продукте.
2. Анализ полученных данных и сравнение с результатами прошлых исследований и результатами моделирования для оценки эффективности предлагаемых реакций как методов производства радионуклидов.
3. Определение практических параметров производства радиоизотопов лантана на основе расчетов выходов реакций, позволяющих получать радионуклиды в активностях, достаточных для клинического применения
4. Разработка методики радиохимического выделения лантана из облученных бариевых мишеней, обеспечивающую радионуклидную чистоту, которая соответствует требованиям, предъявляемым к радиофармпрепаратам для клинического использования.

### **Степень разработанности темы**

Для получения радионуклидов для ядерной медицины необходимы теоретически изученные и практически отработанные методики. Сечения ядерных реакций являются основой цепочки производства радионуклидов и изучаются в исследовательских группах по всему миру в следующих крупных организациях: Институт Пауля Шеррера (PSI) и Европейская организация по ядерным исследованиям в Швейцарии, Институт ядерных исследований Венгерской академии наук (ATOMKI) в Венгрии, Центр ускорительной науки имени Нисины (один из исследовательских центров японского института RIKEN) в Японии. Более того, в последние годы замечен интерес к получению изотопов лантана при облучении изотопов бария для исследования способов химического разделения полученных продуктов реакций и дальнейшего радиомечения. В опубликованных работах приводились только теоретические оценки сечений ядерных реакций.

Экспериментальные работы по измерению сечений ядерных реакций образования радиоизотопов лантана под действием альфа-частиц и протонов отсутствуют.

### **Научная новизна**

Получены новые экспериментальные ядерно-физические данные: впервые экспериментально были получены сечения реакций  $^{135}\text{Ba}(p,x)^{133,135}\text{La}$ ,  $^{135}\text{Ba}(p,x)^{133m,135m}\text{Ba}$ ,  $^{136}\text{Ba}(p,x)^{135}\text{La}$ ,  $^{136}\text{Ba}(p,x)^{135m}\text{Ba}$ ,  $^{\text{nat}}\text{Ba}(\alpha,x)^{135,140}\text{La}$ ,  $^{\text{nat}}\text{Ba}(\alpha,xn)^{132,133m,134,135,137m,g,139,141}\text{Ce}$ ,  $^{133}\text{Cs}(\alpha,x)^{132}\text{La}$ ,  $^{133m,135m}\text{Ba}$ ,  $^{132}\text{Cs}$ ; расширен энергетический диапазон (58,1→39,9 МэВ) для реакций  $^{133}\text{Cs}(\alpha,x)^{133,135}\text{La}$ .

Предложены и экспериментально изучены способы производства  $^{133}\text{La}$ ,  $^{135}\text{La}$  с потенциалом использования в медицине путем облучения альфа-частицами и протонами.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Благодаря экспериментально полученным сечениям ядерных реакций выбран оптимальный способ наработки медицинских радионуклидов, а также предложены оптимизированные параметры их производства. Получены новые ядерно-физические данные, которые представляют фундаментальную ценность для понимания и теоретического описания ядерных реакций, так и практическую значимость для оценки применимости конкретной реакции для рутинного процесса производства радионуклидов ( $^{133}\text{La}$ ,  $^{135}\text{La}$ ) для клинического применения.

Практическая значимость работы определяется вкладом в развитие ядерной медицины и тераностического подхода. Разработанные методы получения  $^{133}\text{La}$  и  $^{135}\text{La}$  создают физико-технологическую основу для производства новых радиофармпрепаратов, предназначенных для ПЭТ-диагностики ( $^{133}\text{La}$ ) и Оже-электронной терапии ( $^{135}\text{La}$ ). Полученные результаты могут быть непосредственно использованы при создании радиофармпрепаратов для персонализированного лечения онкологических заболеваний, что соответствует ключевым направлениям развития современной медицинской физики.

### **Методология и методы исследования**

В работе использовались следующие методы: седиментационный метод изготовления тонких мишеней, активационный анализ, метод стопки фольг, метод

мониторных фольг, гамма-спектрометрия, экстракционная хроматография, статистический анализ. Сравнение экспериментально полученных сечений с результатами теоретических расчетов осуществлялось с использованием библиотеки TENDL на основе программного кода TALYS. Облучение мишеней проводилось на изохронном циклотроне У-150, НИЦ «Курчатовский институт».

### **Положения, выносимые на защиту**

1. На основе экспериментально измеренных сечений ядерных реакций  $^{135}\text{Ba}(p,x)$ ,  $^{136}\text{Ba}(p,x)$ ,  $^{133}\text{Cs}(\alpha,x)$ ,  $^{\text{nat}}\text{Ba}(\alpha,x)$  получены новые фундаментальные ядерные данные и установлены оптимальные условия наработки  $^{133}\text{La}$  и  $^{135}\text{La}$  для медицины.

2. Радиоизотопы лантана, полученные в результате облучения  $^{136}\text{Ba}$  протонами, выделены путем экстракционной хроматографии с помощью сорбента TRU Resin с высокой химической чистотой, пригодной для дальнейшего синтеза радиофармпрепаратов.

3. Реакция  $^{135}\text{Ba}(p,3n)$  с использованием протонов с энергией до 30 МэВ экспериментально обоснована как пригодная для получения позитрон-излучающего  $^{133}\text{La}$  в количестве, достаточном для клинических исследований, и с приемлемым количеством примесей, не превышающим допустимые пределы для радиофармпрепаратов диагностического назначения.

4. Реакция  $^{135}\text{Ba}(p,n)$  на циклотронах с энергией до 20 МэВ и реакция  $^{136}\text{Ba}(p,2n)$  на циклотронах с энергией до 30 МэВ применимы как два альтернативных способа получения Оже-эмиттера  $^{135}\text{La}$  в количестве, достаточном для клинического использования, и с необходимой чистотой в составе радиофармпрепарата.

**Степень достоверности** полученных результатов обеспечена использованием общепринятых методик исследований ядерных реакций, тщательной подготовкой проведения экспериментов, использованием сертифицированных стандартов и средств измерений, подтверждается согласием полученных результатов с теоретическими данными из известных библиотек (TENDL).

### **Личный вклад автора**

В диссертационную работу вошли результаты исследований автора, проводимых в период с 2021 по 2025 годы. Лично автором осуществлялся обзор литературы, были изготовлены мишени для облучений, проведена измерительная и аналитическая часть работы, обработаны полученные результаты и подготовлены данные для публикаций и представления их на конференциях. Автор принимал активное и непосредственное участие на каждом этапе планирования и проведения экспериментов.

### **Апробация результатов**

Основные научные результаты диссертации изложены в 3 рецензируемых научных изданиях [A1-A3], рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.011.9 по специальности 1.3.21. Медицинская физика по физико-математическим наукам.

[A1]. **Khomenko I.A.**, Kormazeva E.S., Bogomolova T.V., Furkina E.B., Novikov V.I., Aliev R.A. Proton-induced nuclear reactions on barium-136 for the production of the medically relevant radionuclide lanthanum-135 // European Physical Journal Plus. – 2024. – Vol. 139. – № 12. – P. 1121-1131. EDN: [EYMUQR](#). Импакт-фактор: 0,426 (SJР); Объем/вклад соискателя: 0,625 п.л./0,55 п.л.

[A2]. **Хоменко И.А.**, Кормазева Е.С., Новиков В.И., Алиев Р.А. Измерение сечений образования радиоизотопов лантана при взаимодействии протонов с энергией до 30 МэВ с ядрами Ва-135 // Краткие сообщения по физике ФИАН. – 2024. – №12. – С. 35-39. EDN: [QESTDV](#). Импакт-фактор: 0,444 (РИНЦ); Объем/вклад соискателя: 0,3125 п.л./0,28 п.л.

Переводная версия статьи: **Khomenko I.A.**, Kormazeva E.S., Novikov V.I., Aliev R.A. Measurement of the Cross-Sections for the Formation of Lanthanum Radioisotopes in Proton Induced Reactions on Ba-135 Nuclei up to 30 MeV // Bulletin of the Lebedev Physics Institute. – 2024. – Vol. 51. – № 12. – P. 515-518. EDN: [TVVAQC](#).

[A3]. **Khomenko I.A.**, Kormazeva E.S., Unezhev V.N., Aliev R.A. Excitation functions of alpha particle induced nuclear reactions on natBa up to 60 MeV // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, B. – 2023. – Vol. 535. – P. 47-54.

EDN: [SPLEQG](#). Импакт-фактор: 0,451 (SJР); Объем/вклад соискателя: 0,5 п.л./0,4 п.л.

По материалам работы было представлено 7 докладов на международных и российских конференциях:

1. LXXV Международная конференция «ЯДРО-2025. Физика атомного ядра и элементарных частиц. Ядерно-физические технологии», Санкт-Петербург, Россия, 1-6 июля 2025 г.;
2. XVII, XVIII Курчатовская междисциплинарная молодежная научная школа, Москва, Россия, 20-23 марта 2023 г., 27-30 мая 2025 г.;
3. XI Российская конференция «Радиохимия-2025», Красноярск, 13-17 октября 2025 г.;
4. XXIX, XXX Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов», Москва, Россия, 11-22 апреля 2022 г., 10-21 апреля 2023 г.;
5. X Российская конференция с международным участием «Радиохимия», Санкт-Петербург, 26-30 сентября 2022 г.

### **Структура и объем диссертации**

Данная работа состоит из введения, трех глав, заключения, списка используемой литературы, включающего 104 наименования. Общий объем работы составляет 113 страниц машинописного текста. Работа содержит 58 рисунков, 17 таблиц.

## **1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР**

### **1.1 Требования к радионуклидам, применяемым в медицине**

Радионуклиды применяются в различных областях медицины (кардиология, неврология, онкология и др.) [13]. Одним из наиболее важных является применение для диагностики и терапии различных видов рака [14, 15]. Таргетная терапия с использованием радиофармпрепаратов является одним из наиболее эффективных инструментов современной онкологии [16]. Радионуклиды, применяемые для молекулярной визуализации опухолей, должны распадаться с испусканием позитронов (ПЭТ-КТ), либо мягкого (100-250 кэВ) гамма-излучения (ОФЭКТ) (Рисунок 1) [17]. При более низких энергиях фотоны сильно ослабляются тканью, что может привести к появлению артефактов на конечных изображениях, в то время как фотоны с более высокими энергиями с большим трудом фильтруются коллиматорами, имеющимися в коммерческих  $\gamma$ -камерах и детекторах [18].

Недавние достижения в области  $\gamma$ -камер, методов компенсации и алгоритмов реконструкции изображений устраняют это последнее ограничение, потенциально позволяя использовать альтернативные нуклиды ОФЭКТ с более высокими  $\gamma$ -энергиями, а также одновременную визуализацию нескольких трассеров (мультиплексирование). Кроме того, недавно стало возможным количественное исследование с помощью ОФЭКТ, которое позволяет определять количество радиофармацевтического препарата в единицах Бк/мл или в виде стандартизированного значения поглощения и делает этот метод референтным выбором в медицинской визуализации. В составе радиофармпрепаратов осуществляется их точная доставка к клеткам-мишеням с помощью специальных векторов, включающих небольшие молекулы, пептиды и антитела. Радиофармпрепараты обеспечивают быстрый и точный мониторинг поражений всего организма.

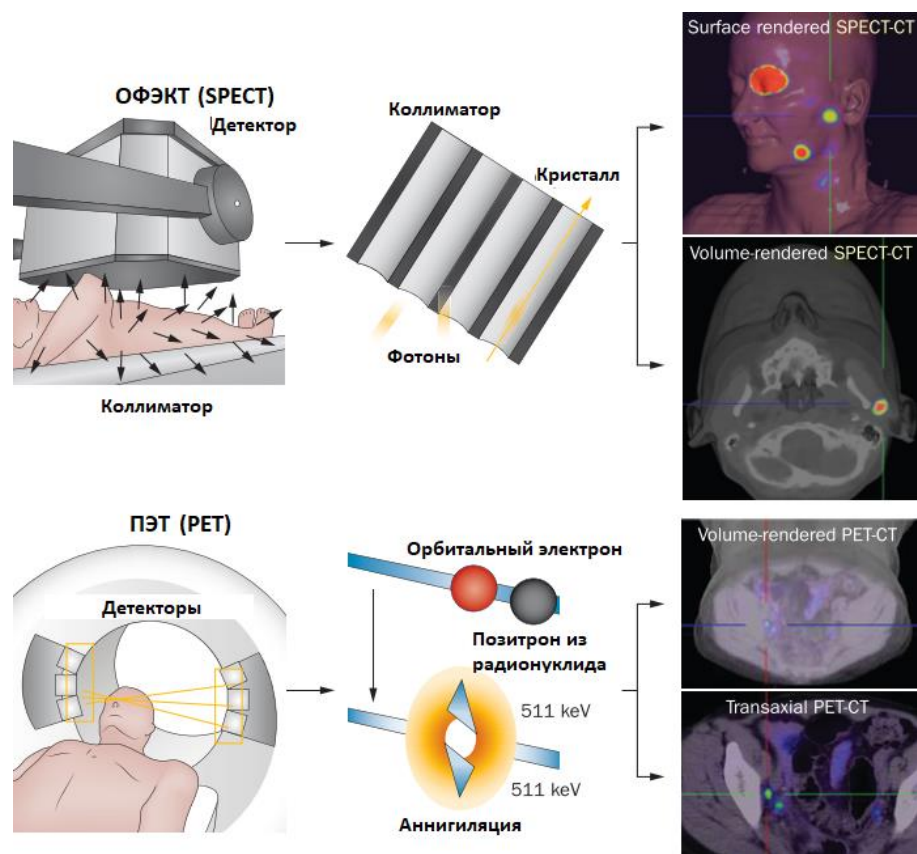


Рисунок 1 – Схема работы ОФЭКТ и ПЭТ [17]

Для терапевтического применения важна корпускулярная составляющая излучения – альфа-, бета-частицы или Оже-электроны. Каждый тип излучения имеет характерные физические свойства и вызывает различные эффекты на окружающие ткани, имеет различный пробег, эффективное расстояние и относительную биологическую эффективность.

Линейная передача энергии (ЛПЭ) обычно используется для оценки потенциального ущерба, который определенный радионуклид может нанести биологической системе [18]. Значение ЛПЭ показывает количество энергии, передаваемой на единицу длины вдоль пути ионизирующей частицы и выражается в кэВ/мкм. Частицы с высокой ЛПЭ испускают высокоионизирующее излучение, которое рассеивается в ткани очень быстро; частицы с низкой ЛПЭ теряют свою энергию медленно, поэтому передают свою энергию на большом диапазоне в ткани. Период полураспада радионуклида должен соответствовать времени накопления и удержания радиофармпрепарата в опухоли, оптимальная величина составляет от часов до нескольких суток.

Терапевтическое действие оказывается при точном выделении высокой энергии, излучаемой радионуклидами, непосредственно в клетках-мишенях, что вызывает гибель клеток за счет одно- или двухцепочечных разрывов ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) [19]. Выбор конкретного радионуклида для терапии основывается на физических и химических свойствах радионуклида, методах производства и биологическом поведении [20].

В отличие от лучевой терапии, которая включает внешний источник излучения, радионуклидная терапия ограничивает излучение внутри клеток-мишеней и оказывает незначительное токсическое воздействие на здоровые клетки, тем самым уменьшая повреждение органов. По сравнению с традиционными методами небольшая доза целевых векторов может обеспечить облучение, достаточное для уничтожения клеток, способствуя безопасному и экономичному методу лечения [21]. Радиофармпрепараты дают возможность визуализировать и идентифицировать накопление лекарств в очагах поражения, позволяя врачам лечить заболевание, «видя» его, и добиваться персонализированного лечения, что является одним из основных преимуществ.

Далее рассмотрим более подробно факторы выбора радионуклида, используемого для создания радиофармацевтического препарата:

1. Тип и энергия излучения. Диагностическая визуализация должна проводиться с использованием фотонов в диапазоне 60-600 кэВ для соответствия требованиям оборудования для визуализации. Фотоны низкой энергии будут вносить вклад в дозу облучения, но не в данные изображения. Фотоны высокой энергии могут создавать помехи для оборудования.

2. Период полураспада. Может составлять от секунд до дней. Короткий период полураспада может быть неприемлем для подготовки логистики, транспортировки, введения и визуализации. Длительный период полураспада увеличит дозу облучения пациента и повлияет на хранение и утилизацию отходов, а также на меры предосторожности для пациента после процедуры.

3. Удельная активность. Она определяет массу соединения, которую необходимо ввести в организм для получения заданной дозы облучения. В идеале

масса должна быть низкой, а удельная активность высокой, чтобы не нарушать работу изучаемой системы.

4. Радионуклидная чистота. Это доля радиоактивности в образце, находящаяся в форме желаемого радионуклида. Примеси в образце увеличивают дозу облучения пациента и могут привести к артефактам изображения.

5. Химический состав. Радионуклиды должны легко включаться в молекулы, не изменяя их биохимическое поведение *in vivo*.

6. Стоимость. Стоимость подготовки является важным фактором, особенно если требуется транспортировка короткоживущих радионуклидов, что влечет за собой потерю радиоактивности между моментом подготовки и инъекцией из-за распада.

Большой список требований к характеристикам радионуклида осложняет внедрение новых радионуклидов в медицинскую практику, в частности, по причине значительных финансовых и временных затрат. Процесс создания радиофармпрепарата является многостадийным и требующим качественного подхода на каждом этапе [22, 23]. Несмотря на это, существует тенденция к изучению новых радионуклидов и созданию радиофармпрепаратов на их основе для расширения возможностей диагностики и лечения пациентов [13].

## 1.2 Радионуклиды для ОФЭКТ

ОФЭКТ по-прежнему является преобладающей технологией в клинической онкологии, несмотря на более высокую чувствительность и более высокое разрешение, которые обеспечивает ПЭТ [17]. Причины этого связаны с более низкой стоимостью камеры ОФЭКТ по сравнению с ПЭТ-сканером и легкой доступностью используемых радионуклидов, испускающих  $\gamma$ -частицы.

Непрерывное развитие ОФЭКТ способствовало значительному улучшению качества изображений и повышению диагностической точности. Из наиболее значимых достижений стоит выделить создание гибридных устройств ОФЭКТ/КТ, а также внедрение методов коррекции ослабления и итеративной реконструкции

[24]. Данные разработки привели к широкому распространению ОФЭКТ/КТ и их приоритетному выбору относительно систем ОФЭКТ. Можно выделить несколько векторов модернизации систем ОФЭКТ/КТ. Например, все чаще выполняются изображения ОФЭКТ/КТ всего тела, состоящие из получения данных с нескольких последовательных положений стола, подобно ПЭТ/КТ. Появилась возможность включения дополнительной информации, полученной из КТ-изображений, в реконструкцию ОФЭКТ, что позволяет использовать данные КТ не только для коррекции ослабления и слияния изображений.

Более того, в последние годы некоторые подходы в технологии детекторов стали использоваться в коммерческих продуктах. Например, в некоторых ОФЭКТ-камерах, предназначенных для исследования конкретных органов, используются полупроводниковые детекторы из теллурида кадмия или теллурида кадмия-цинка, которые, как было показано, повышают качество получаемого изображения за счет более высокой чувствительности и энергетического разрешения [24].

На сегодняшний день в клинической практике для ОФЭКТ-визуализации используются радионуклиды:  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{111}\text{In}$  и  $^{67}\text{Ga}$  (Таблица 1) [25].

Таблица 1 – Свойства распада используемых для ОФЭКТ радионуклидов (IT-isomeric transition/внутренняя конверсия, электронному захвату (EC-electron capture/электронный захват) [25]

| Радиоизотоп       | Период полураспада | Энергия (интенсивность)      | Тип распада |
|-------------------|--------------------|------------------------------|-------------|
| $^{99m}\text{Tc}$ | 6,02 ч             | 141 кэВ (89%)                | ИТ (~100%)  |
| $^{123}\text{I}$  | 13,22 ч            | 159 кэВ (83%)                | ЕС (100%)   |
| $^{111}\text{In}$ | 2,8 сут            | 171 кэВ (91%), 245 кэВ (94%) | ЕС (100%)   |
| $^{67}\text{Ga}$  | 3,2617 сут         | 93 кэВ (39%)                 | ЕС (100%)   |

Большая часть диагностических исследований с помощью ОФЭКТ/КТ основана на использовании  $^{99m}\text{Tc}$ .  $^{99m}\text{Tc}$  – это радиоактивный дочерний изотоп, выделяемый из генераторов, содержащих его родительский радионуклид ( $^{99}\text{Mo}$ ). Такие генераторы можно использовать несколько раз в день в течение 1-2 недель.  $^{99m}\text{Tc}$  имеет период полураспада 6,02 часов, что позволяет использовать его в течение суток. Многие радиофармацевтические препараты на основе  $^{99m}\text{Tc}$  играют

важную роль в онкологии: либо в выявлении и стадировании злокачественных новообразований, либо в оценке функции органов до или после лечения. Эти радиофармацевтические препараты для ОФЭКТ легко доступны благодаря использованию наличию коммерческих наборов, которые обычно подвергаются лиофилизации и имеют длительный срок хранения, что делает возможным производство радионуклида непосредственно в клинике или при необходимости региональное распространение из централизованных радиофармацевтических аптек [17].

Радиоактивный йод  $^{123}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$  ранее упоминались в работах в контексте диагностики и лечения рака щитовидной железы, но также могут использоваться для меченя ряда биологических молекул, включая моноклональные антитела [26]. Например, радиоактивно меченные антитела против CD20, такие как  $^{131}\text{I}$ -тозитумомаб, доступны для лечения фолликулярной лимфомы.

Радиометаллы  $^{111}\text{In}$  и  $^{67}\text{Ga}$  – оба долгоживущие и производимые на циклотроне радионуклиды, также нашли применение в ядерной онкологии.  $^{111}\text{In}$  использовался для меченя пептидов, таких как аналог соматостатина октреотид, для визуализации и лечения нейроэндокринных опухолей [27].  $^{111}\text{In}$  также используется для меченя клеток, включая белые кровяные клетки, для диагностики скрытых инфекционных процессов, являющихся важной причиной заболеваемости и смертности у онкологических больных.  $^{67}\text{Ga}$ -цитрат концентрируется в некоторых лимфомах и в большинстве клеток меланомы, экспрессирующих рецепторы трансферрина, которые связывают и транспортируют это вещество внутриклеточно [28]. Сцинтиграфия с  $^{67}\text{Ga}$  заложила основу для функциональной визуализации лимфомы, позволяя оценить, представляет ли остаточная масса, сохраняющаяся после лечения, жизнеспособную лимфому (требующую дальнейшего лечения) или доброкачественную фиброзную и некротическую ткань.

Преимущество долгоживущих радионуклидов заключается в том, что они позволяют визуализировать биологические процессы, происходящие медленно, в течение нескольких дней, а не минут или часов [17].

### 1.3 Радионуклиды для ПЭТ

В ПЭТ используется технология регистрации совпадений, которая устраняет необходимость в механических коллиматорах. Во время визуализации ядра, испускающие позитроны, распадаются в биологическом источнике и высвобождают позитроны. Эти позитроны подвергаются аннигиляции, в результате чего образуется пара гамма-фотонов, каждый из которых имеет энергию 511 кэВ и движется в противоположном направлении. В течение заданного временного интервала (обычно 0-15 нс) система регистрирует пары гамма-фотонов, расположенных под углом  $180^\circ (\pm 0,25^\circ)$  друг к другу, и идентифицирует их как события совпадения. Обнаруженные положения двух гамма-фотонов в событии совпадения соединяются, образуя линию отклика, указывающую на местоположение радиоактивного изотопа. Однако в процессе визуализации ПЭТ подвержена влиянию различных факторов. Например, комптоновское рассеяние в объекте приводит к расхождениям между собранными данными и реальными условиями, в результате чего качество изображения искажается. Поэтому развитие технологий ПЭТ связано со стремлением к повышению пространственного и временного разрешения с целью максимально приблизиться к истинным пространственно-временным координатам событий аннигиляции [29].

Число радионуклидов, излучающих позитроны, велико. Для медицинской диагностики используемый радионуклид должен иметь короткий период полураспада и испускать только низкоэнергетические позитроны.

Физические свойства радионуклида, используемого в ПЭТ-исследовании, влияют на качество реконструированного изображения и количественную оценку реконструированной активности. Энергетический спектр позитронов радионуклида определяет пробег позитронов. Пробег позитронов является одним из доминирующих факторов, который влияет на разрешение, и это особенно заметно в доклинических сканерах с меньшими размерами кристаллов.

Некоторые недавно предложенные радионуклиды помимо позитронов испускают также высокоэнергетические гамма-кванты, которые негативно влияют

на обнаружение пар фотонов, образованных в результате аннигиляции позитронов [30]. Увеличение частоты ложных совпадений приводит к дополнительному шуму изображения, который обычно не учитывается в ПЭТ-коррекциях. Гамма-излучения часто имеют разную энергию и, следовательно, обладают разными ядрами рассеяния и детектирования. Повышение точности количественной визуализации может быть достигнуто при помощи оперативных гамма-коррекций. Однако они часто зависят от конкретного радионуклида и требуют дальнейших исследований перед применением к новым радионуклидам.

В рутинных ПЭТ-исследованиях применяются в основном короткоживущие органические излучатели позитронов, а именно:  $^{11}\text{C}$  ( $T_{1/2}=20,4$  мин),  $^{18}\text{F}$  ( $T_{1/2}=109,8$  мин) и в меньшей степени  $^{15}\text{O}$  ( $T_{1/2}=2$  мин) [31]. Радионуклиды  $^{11}\text{C}$  и  $^{15}\text{O}$  обычно используются на месте производства.  $^{18}\text{F}$  широко используется не только в клиниках, но и для транспортировки в близлежащие медицинские учреждения, где нет ускорителя, но имеется ПЭТ-сканер. Все указанные радионуклиды могут быть получены на низкоэнергетических циклотронах.

Широко применяемым радиофармацевтическим препаратом в онкологии является аналог глюкозы –  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ -FDG) [32]. Усиление гликолиза является одной из наиболее характерных биохимических особенностей злокачественных клеток из-за неэффективного метаболизма глюкозы в злокачественных опухолях. Это обусловлено увеличением количества белков-транспортеров глюкозы на поверхности опухолевых клеток, а также повышением активности различных ключевых ферментов, включая гексокиназу. Как и глюкоза,  $^{18}\text{F}$ -FDG транспортируется в клетки белком-транспортером глюкозы и быстро превращается в  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-фосфат. Поскольку последний не является субстратом для глюкозо-6-фосфат-изомеразы, он биохимически задерживается в метаболизирующих тканях.  $^{18}\text{F}$ -FDG обладает явными преимуществами по сравнению с другими позитрон-излучающими радиофармацевтическими препаратами. Его можно эффективно метить радиоактивными изотопами автоматизированным методом, а более длительный период полураспада (109,8 мин

по сравнению с 20,4 мин, например, для  $^{11}\text{C}$ ) дает возможность получения фтора вне клиники, избегая необходимости в циклотроне на месте.

Помимо вышеупомянутых излучателей позитронов, другой короткоживущий излучатель позитронов  $^{68}\text{Ga}$  ( $T_{1/2}=67,7$  мин) также используется в диагностических исследованиях и производится с помощью генератора на основе долгоживущего родительского радионуклида  $^{68}\text{Ge}$  ( $T_{1/2}=270,9$  сут). Изотоп  $^{68}\text{Ga}$ , давший толчок развитию тераностических приложений, имеет как преимущества, так и ограничения [33]. Его период полураспада достаточен только для визуализации через 1-2 часа после инъекции, хотя более длительная визуализация может быть полезна для повышения чувствительности обнаружения и отношения опухоль/фон, даже для небольших конъюгатов. Более поздняя визуализация также необходима, когда может быть полезна предтерапевтическая дозиметрия опухолей и критически важных органов (например, почек, печени, костного мозга). Период полураспада меченой  $^{68}\text{Ga}$  диагностической молекулы слишком короткий, чтобы корректно моделировать кинетику удержания и выведения терапевтического конъюгата. Кроме того, не все отделения ядерной медицины оснащены генераторами  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ . Хранение и транспортировка меченых  $^{68}\text{Ga}$  трассеров на большие расстояния затруднены из-за их относительно короткого периода полураспада. Наконец, из-за различий в химическом составе мечение  $^{68}\text{Ga}$  не всегда обеспечивает хорошее соответствие с аналогом  $^{177}\text{Lu}$ . Поскольку альтернативы  $^{68}\text{Ga}$  могли бы помочь в этой области, в данном исследовании изучались радиометаллы для ПЭТ, которые могли бы подойти для визуализации небольших конъюгатов в тераностических приложениях.

## 1.4 Бета-излучатели

На сегодняшний день большинство терапевтических радиофармацевтических препаратов маркируются бета-излучающими изотопами ( $\beta^-$ ), что обусловлено наличием доступных способов производства и наибольшей изученностью. Значение ЛПЭ для бета-излучателей достаточно для уничтожения раковых клеток. Проникновение этих частиц в ткани пропорционально энергии радиоизотопов. В то время как для эффективной терапии с помощью излучателей альфа-частиц/Оже-электронов требуется почти однородное распределение радиофармацевтических препаратов в опухоли, неидеальное распределение в тканях не является критическим для эффективной терапии с помощью излучателей бета-частиц из-за наибольшего пробега бета-частиц в тканях по сравнению с другими частицами.

Для радионуклидов, испускающих бета-частицы, характерен широкий диапазон физических характеристик: энергии частиц и, следовательно, пробега в ткани, периода полураспада, доступности гамма-лучей, способа производства и т.д. Поэтому в настоящее время используются или проходят различные стадии клинических испытаний радиофармпрепараты, которые включают в себя радионуклид, испускающий именно бета-частицы (Таблица 2) [34]. Эти препараты вводятся не локально в метастазы, а внутривенно (для  $^{32}\text{P}$  возможно пероральное применение). Доставка радионуклидов в патологические очаги осуществляется различными транспортными соединениями (EDTMP, HEDP, DTPA и др.).

Таблица 2 – Список некоторых широко используемых или клинически признанных терапевтических радиофармацевтических препаратов [34]

| Радиофармпрепарат                                              | Используется для лечения:                |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| $^{131}\text{I}$ -йодид натрия                                 | Гипертиреоз, Карцинома щитовидной железы |
| $^{131}\text{I}$ -MIBG (М-йодбензилгуанидина)                  | Нейробластома                            |
| $^{153}\text{Sm}$ EDTMP<br>(ЭтиленДиаминоТетраМетиленФосфонат) | Паллиативное лечение боли в костях       |
| $^{89}\text{SrCl}_2$                                           | Паллиативное лечение боли в костях       |

|                                                                   |                                    |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| $^{186}\text{Re}$ -HEDP (ГидроксиЭтилидина ДифосФонат) этидронат) | Паллиативное лечение боли в костях |
| $^{188}\text{Re}$ -HEDP (ГидроксиЭтилидина ДифосФонат) этидронат) | Паллиативное лечение боли в костях |
| $^{32}\text{P}$ -ортофосфат                                       | Паллиативное лечение боли в костях |
| $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA (ДиэтиленеТриаминПентаАцетат)     | Паллиативное лечение боли в костях |
| $^{90}\text{Y}$ -цитрат, $^{90}\text{Y}$ -EDTMP                   | Нейроэндокринные опухоли           |
| $^{131}\text{I}$ -Тозитумомаб                                     | Неходжкинская лимфома              |
| $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE                                      | Нейроэндокринные опухоли           |

Сообщалось об использовании для таргетной терапии нескольких хелатирующих агентов, органических молекул, моноклональных антител и пептидов, меченых широким спектром радионуклидов, испускающих бета-частицы:  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{149}\text{Pm}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{170}\text{Tm}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$  [34]. Большое количество работ по исследованию применимости бета-излучающих радионуклидов в терапии часто затрудняет выбор наиболее подходящего кандидата.

Бета-частицы имеют энергетический спектр, варьирующийся от нуля до максимальной энергии частицы, что важно, поскольку это значение определяет максимальный диапазон, на котором может быть передана энергия. В отличие от терапии альфа-излучающими радионуклидами, смерть отдельной раковой клетки не может быть достигнута только за счет распада бета-излучателя в непосредственной близости к опухоли, так как энергия, переданная от любого отдельного распада, недостаточна для двойного разрыва цепи молекулы ДНК. Другими словами, эффект «перекрестного огня», происходящий из-за распада нескольких радионуклидов в непосредственной близости к опухоли, важен для успеха терапии бета-радионуклидами. Степень данного эффекта будет зависеть от энергии бета-частицы.

Васкуляризация опухоли также важна, поскольку для опухолей с высоким содержанием сосудов будет достаточно бета-частицы с низкой энергией. Энергия и, следовательно, пробег бета-частиц в ткани должны быть совместимы с

микрораспределением радионуклида в отношении как целевых, так и нецелевых тканей. Бета-частица, которая имеет слишком низкую энергию в сочетании с неоднородным распределением радиофармпрепарата, вызовет неполное облучение целевой ткани. Слишком высокая энергия частицы приведет к плохому распределению энергии в целевой ткани и увеличению дозы в соседней здоровой ткани, что снизит терапевтическую эффективность.

### 1.5 Альфа-излучатели

В то время как радиофармпрепараты на основе радионуклидов, испускающих бета-частицы, таких как  $^{177}\text{Lu}$ , достигли значительных успехов в клиническом лечении запущенных опухолей простаты и нейроэндокринных опухолей, альфа-излучающие радионуклиды пока менее популярны, но количество их исследований растет. Эмиссии альфа-частиц значительно более точны и цитотоксичны, чем эмиссии бета-частиц. Это объясняется гораздо большим размером альфа-частиц (в 7300 раз больше массы электронов), их зарядом  $2+$ , что приводит к сильно ионизированному пути испускания, и высокой линейной передаче энергии (несколько диаметров клетки). Излучение с высокой ЛПЭ ограничивает способность клеток восстанавливать повреждения, нанесенные ДНК, и эффективно убивает клетки даже в условиях гипоксии. Эти свойства делают альфа-излучатели идеальными для борьбы с метастатическим раком и другими системными злокачественными новообразованиями, где традиционные методы лечения не дали результата [11].

Поглощенная доза, необходимая для достижения цитотоксичности, связана с количеством альфа-частиц, прошедших через ядро клетки. Используя этот показатель, цитотоксичность может быть достигнута при прохождении альфа-частиц через ядро клетки в диапазоне от 1 до 20 раз. Полученная высокая эффективность в сочетании с малым радиусом действия альфа-частиц привела к значительному коммерческому интересу к разработке агентов, испускающих альфа-частицы и обладающих потенциалом снижения токсичности [16].

Известно около 400 альфа-излучающих радионуклидов (интенсивность испускания 5-100%); подавляющее большинство из них имеет период полураспада, который слишком велик для применения в терапии, либо присутствуют долгоживущие токсичные дочерние радионуклиды и нет возможных высокопродуктивных способов производства. Поэтому только ограниченное количество радионуклидов показало потенциал для терапии альфа-частицами, в том числе  $^{227}\text{Th}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{224}\text{Ra}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{211}\text{At}$  и  $^{149}\text{Tb}$ .

Тщательная оценка возможности производства этих изотопов показывает, что существуют трудности в их производстве или в настоящее время они доступны только в очень ограниченных количествах из природных источников. В качестве конкретного примера можно привести моноклональные антитела и пептиды, меченые  $^{211}\text{At}$ , которые показали многообещающие результаты в ограниченных клинических исследованиях, проведенных на сегодняшний день [35].  $^{211}\text{At}$  можно производить с приемлемыми для медицины выходами, используя мишень из природного висмута для ядерной реакции  $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ . Однако доступность циклотронов, обеспечивающих пучки альфа-частиц достаточной энергии (20-30 МэВ), ограничена, и это является серьезным препятствием для его крупномасштабного производства и применения.

## 1.6 Излучатели Оже-электронов

В последние годы заметен значительный рост интереса к радионуклидам, излучающим Оже-электроны [36, 37]. Предполагается, что радиофармацевтическая терапия опухолей малого размера с использованием Оже-электронов будет иметь эффективность лечения, схожую с эффективностью использования альфа-частиц [11]. Для Оже-электронов свойственны высокие значения линейной передачи энергии (4-26 кэВ/мкм), как и для альфа-частиц (50-230 кэВ/мкм) в отличие от низких значений для бета-частиц (0,1-1,0 кэВ/мкм) (Рисунок 2). Поэтому для Оже-электронов характерны небольшие пробеги в биологической ткани (<0,5 мкм), в то время как пробег альфа-частиц составляет 28-100 мкм. Это способствует

эффективному повреждению клеток и тканей, которые находятся в непосредственной близости к месту распада радионуклида [38], что снижает риски нежелательной токсичности для здоровых тканей. Радиофармпрепараты на основе радионуклидов, испускающих Оже-электроны, и селективных биологических систем могут стать мощным средством для лечения отдельных раковых клеток [39].

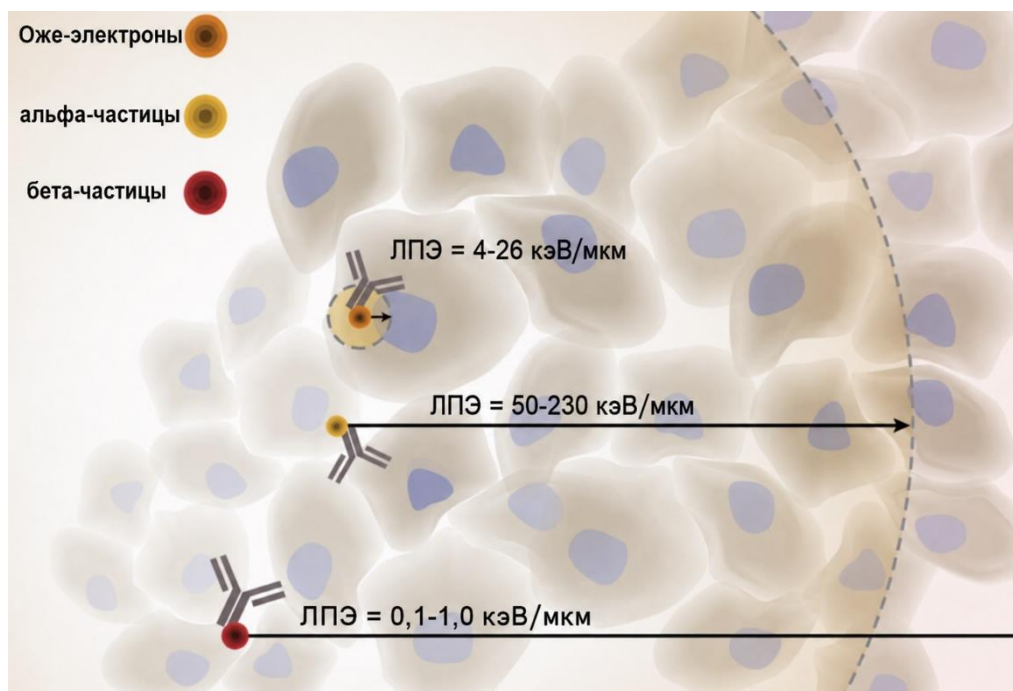


Рисунок 2 – Иллюстрация траектории альфа-частиц, бета-частиц или Оже-электронов, испускаемых радиоактивно мечеными моноклональными антителами, нацеленными на раковые клетки

В отличие от альфа-частиц, испускание Оже-электронов происходит из электронных оболочек атома после того, как он подвергается внутренней конверсии (IT-isomeric transition) или электронному захвату (EC-electron capture). Такой распад радионуклида приводит к созданию вакансии во внутренней атомной оболочке, чаще всего в К-оболочке, которая заполняется электроном с более высокой оболочки, в свою очередь, создавая новую вакансию. В результате происходит каскад атомных электронных переходов до момента, пока не закончатся электроны. Каждый внутренний атомный электронный переход сопровождается высвобождением энергии, что приводит к испусканию либо рентгеновских лучей, либо моноэнергетических Оже-электронов. На один акт

распада обычно приходится от 5 до 30 Оже-электронов, энергия которых составляет от десятков кэВ до нескольких эВ [38]

В работе по исследованию биологического воздействия Оже-электронов [40] было показано, что высокая плотность ионизации способствует значительной цитотоксичности. В отличие от альфа- и бета-излучения, излучатели Оже-электронов остаются малотоксичными при перемещении в крови или костном мозге, но становятся высокоэффективными при включении в ДНК целевых клеток [38]. Прочное связывание излучателя Оже-электронов с ДНК приводит к высокой вероятности двухцепочечных разрывов ДНК клеток опухоли [41].

В настоящее время существует несколько возможных способов использования Оже-электронов в терапии, которые подробно описаны в статье [42]. Уже проводились исследования по мечению радионуклидами, испускающими Оже-электроны, биомолекул (моноклональных антител и пептидов), нуклеозидов и наночастиц, а также, изучалась их эффективность в лечении рака. Было показано, что Оже-электроны особенно смертельны для раковых клеток, когда испускаются в непосредственной близости от ядра клетки, и если испускающий Оже-электроны радиотерапевтический агент включен непосредственно в ДНК (например,  $^{125}\text{I}$ -IUdR:  $^{125}\text{I}$ -iododeoxyuridine [43]).

Доклинические исследования радиотерапевтических агентов, излучающих Оже-электроны, *in vivo* на моделях ксенотрансплантатов опухолей у мышей дополнительно продемонстрировали, что лечение рака с использованием Оже-электронов осуществимо. При вводимых количествах препарата было достигнуто сильное ингибирование роста опухоли с минимальной токсичностью для нормальных тканей в большей мере из-за ограниченной цитотоксичности Оже-электронов по отношению к раковым клеткам, которые связывают эти радиотерапевтические агенты.

Было проведено ограниченное количество клинических исследований Оже-электронов для терапии рака, в основном, по оценке локализации радиотерапевтических агентов в опухоли и нормальных тканях, дозиметрии органов и оценке токсичности нормальных тканей при относительно низких

вводимых количествах. Некоторые исследования показали многообещающие результаты лечения рака радиотерапевтическими агентами, излучающими Оже-электроны (например,  $^{125}\text{I}$ -IUdR [44],  $^{111}\text{In}$ -ДТРА-октреотид [45] или  $^{125}\text{I}$ -mAb 425 [46]), достигая ремиссии опухоли или улучшения выживаемости у пациентов.

Недавнее введение большого арсенала биологически направленных методов лечения рака создает много новых возможностей для разработки новых радиотерапевтических агентов, излучающих Оже-электроны, для лечения рака.

Благодаря своим свойствам радионуклиды, испускающие Оже-электроны, рассматриваются, в частности, для использования в радиоиммунотерапии (Рисунок 3).

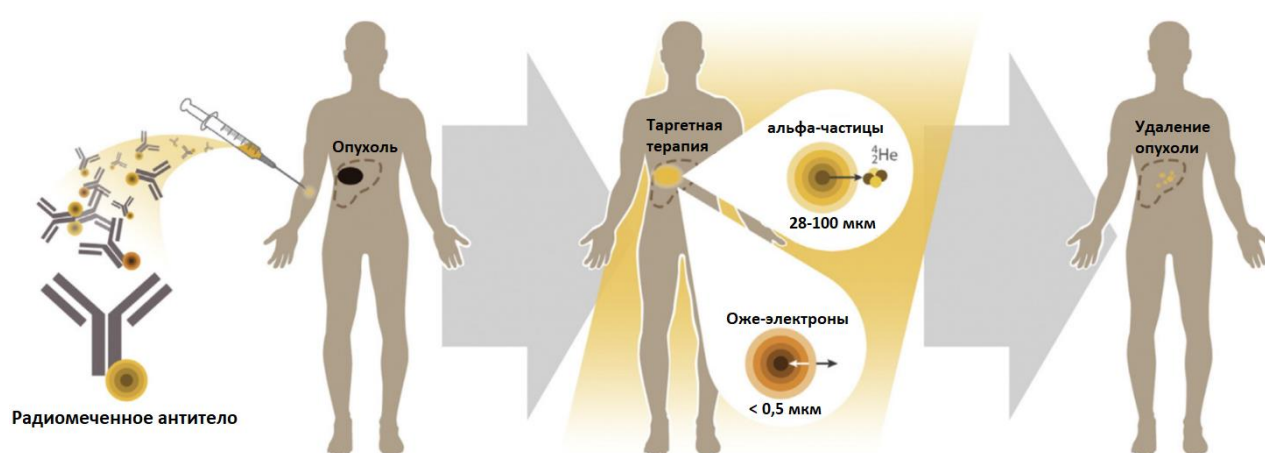


Рисунок 3 – Концепция радиоиммунотерапии рака с использованием моноклональных антител, меченных радионуклидами, испускающими альфа-частицы или Оже-электроны

Принцип такой терапии заключается в селективной доставке радиации к опухоли с применением радионуклидов, испускающих альфа-, бета- частицы и Оже-электроны, конъюгированных с моноклональными антителами [47]. В статье представлен список испускающих Оже-электроны радионуклидов, пригодных для радиомечения моноклональных антител (например,  $^{123,125}\text{I}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Авторы выделяют несколько важных факторов при выборе радионуклидов для радиоиммунотерапии с Оже-электронами: энергия испускаемых электронов, соотношение проникающих форм излучения (например, рентгеновских лучей и фотонов) по сравнению с непроникающими Оже-электронами, период полураспада радионуклида и возможные методы радиомечения моноклональных антител.

Следует отметить, что радионуклиды с большей средней энергией электронов, как правило, передают больше энергии в опухолевую клетку и проникают на большее расстояние, чем электроны с более низкой энергией, это способствует цитотоксическому эффекту прямо с поверхности клетки [48].

Проникающие формы излучения, испускаемые радионуклидом в дополнение к Оже-электронам, полезны для оценки доставки радиоактивно меченых моноклональных антител к опухолям и нормальным тканям с помощью ОФЭКТ, но могут способствовать токсичности для здоровых органов, особенно при высоких дозах радиоактивности, необходимых для эффективной радиомунотерапии [49].

Ключевыми критериями применимости радионуклидов, излучающих Оже-электроны, являются их доступность и наличие эффективных систем адресной доставки [50]. Многие из перспективных радионуклидов могут быть получены с помощью низкоэнергетических циклотронов, что обеспечивает их доступность по всему миру. Выбор идеальных радионуклидов, дозиметрия, радиохимия и векторный дизайн требуют детального анализа и исследования.

В 2021 году была опубликована обзорная статья [51], где рассматривались перспективы использования большого списка различных радионуклидов, испускающих Оже-электроны, а также, были описаны ограничения, связанные с их получением и применением. Авторы отметили, что в случае Оже-электронов, в результате одной ядерной реакции накапливается не более нескольких десятков кэВ. Следовательно, необходимо производство большого количества радиоактивных ядер, а последующее производство радиофармпрепарата с высокой молярной удельной активностью имеет решающее значение для полного использования потенциала излучателей Оже-электронов. Поэтому высокая удельная активность очень важна для радиофармпрепаратов на основе излучателей Оже-электронов, в то время как она предпочтительна, но не критична для радиофармпрепаратов на основе бета-излучателей.

## 1.7 Способы получения радионуклидов

Получение радионуклидов возможно несколькими способами [52]. В настоящее время более 80% медицинских радионуклидов производят на исследовательских реакторах. Остальные радионуклиды производятся ускорителями частиц, в основном с помощью кольцевых ускорителей (циклотронов), либо линейных ускорителей.

Основными способами образования медицинских радионуклидов являются:

- нейтронная активация,
- ядерное деление,
- реакции, вызванные заряженными частицами, а также, радионуклидные генераторы.

В статье [53] приводятся сводные данные по характеристикам способов производства радионуклидов, их достоинствам и недостаткам (Таблица 3). В следующих подразделах подробнее рассмотрим указанные методы.

Таблица 3 – Распространенные типы источников радионуклидов [54]

|                      | Ядерные реакторы                                                                                                                               | Генераторы                                                                                                                                                                             | Циклотроны                                                                                                                                                      |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Принцип производства | Материал мишени, помещенный в поле нейтронного потока, подвергается делению или нейтронной активации, трансмутируя в интересующий радионуклид. | Долгоживущий родительский радионуклид распадается на короткоживущий дочерний нуклид, представляющий интерес. Элюирование дочернего нуклида происходит в заранее определенных условиях. | Облучение материала мишени пучками заряженных частиц. В результате ядерных реакций материал мишени преобразуется в интересующий радионуклид.                    |
| Способ образования   | Нейтроны                                                                                                                                       | Распад                                                                                                                                                                                 | p, d, t, $^3\text{He}$ , $^4\text{He}$ или пучки тяжелых ионов                                                                                                  |
| Достоинства          | – Производство нейтронно-избыточных радионуклидов, в основном для терапевтического использования;<br>– Высокая эффективность производства;     | – Доступность на месте, нет необходимости в логистике;<br>– В основном длительный срок хранения;                                                                                       | – Производство протон-избыточных элементов, используемых в качестве $\beta^+$ -излучателей для ПЭТ-сканирования;<br>– Децентрализованное производство позволяет |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Централизованное производство: один исследовательский реактор, способный поставлять продукцию в крупные регионы или, в некоторых случаях, в мировые масштабы.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Простота использования;</li> <li>– Ограниченное количество радиоактивных отходов: после использования возвращается производителю.</li> </ul>                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>использовать резервные цепи;</li> <li>– Высокое время безотказной работы;</li> <li>– Высокая удельная активность в большинстве случаев;</li> <li>– Небольшие инвестиции по сравнению с ядерным реактором;</li> <li>– Мало долгоживущих радиоактивных отходов.</li> </ul> |
| Недостатки | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Чрезвычайно высокие инвестиционные затраты;</li> <li>– Высокие эксплуатационные расходы;</li> <li>– Значительные объемы долгоживущих радиоактивных отходов;</li> <li>– Длительные периоды простоя;</li> <li>– Проблемы с резервированием в случае непредвиденного простоя;</li> <li>– Сложная логистика;</li> <li>– Проблемы общественной безопасности;</li> <li>– Проблемы с договором о нераспространении.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Поставки циклами в соответствии с возможной частотой элюирования;</li> <li>внутреннее использование должно быть рассчитано по времени;</li> <li>– Следы загрязняющих веществ долгоживущего родительского нуклида в элюированном продукте.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Региональная сеть циклотронов и сложная логистика, необходимая для короткоживущих производимых радионуклидов;</li> <li>– Производство радионуклидов ограничено в зависимости от установленной энергии пучка.</li> </ul>                                                |

### 1.7.1 Реакторные методы

Получение медицинских радионуклидов с помощью ядерных реакторов происходит путем нейтронной активации или путем ядерного деления. Первый способ зависит преимущественно от процесса захвата тепловых нейтронов ( $n, \gamma$ ). Эти изотопы будут распадаться посредством  $\beta$ -излучения, сопровождаемого некоторым количеством гамма-лучей, и могут использоваться в терапии или ОФЭКТ. Второй способ заключается в делении тяжелого ядра из топлива после поглощения тепловых нейтронов. Некоторые из полученных осколков деления нашли медицинское применение, такие как  $^{99}\text{Mo}$  (используется как генератор  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) и  $^{131}\text{I}$  [55].

Исследовательские реакторы обеспечивают высокий поток нейтронов, что позволяет производить большие количества радиоизотопов для медицинских и других применений [56]. Общий термин «исследовательский реактор» охватывает

различные типы реакторов, которые не предназначены в первую очередь для производства электроэнергии. Исследовательские реакторы, нацеленные на максимально возможные потоки нейтронов, в отличие от реакторов для получения энергии. Цель состоит в том, чтобы производить максимально полезный поток нейтронов при ограниченной тепловой генерации мощности. В большинстве исследовательских реакторов обычно используется низкообогащенный уран с обогащением  $<20\%$   $^{235}\text{U}$ ), в то время как те, которые обеспечивают самый высокий поток нейтронов, требуют более высокого обогащения (до 93%). Небольшая масса топлива (используется от нескольких кг до десятков кг урана) и относительно низкая тепловая мощность способствуют внутренней безопасности исследовательских реакторов.

#### 1.7.2 Циклотронные методы

Ускорители заряженных частиц являются еще одним методом получения медицинских радионуклидов. Принцип метода заключается в использовании ядерных реакций, вызванных заряженными частицами, на некоторых стабильных изотопах [57]. Ускорители должны обладать подходящими для производства радионуклидов параметрами: иметь достаточную для проводимой ядерной реакции энергию заряженных частиц и высокую интенсивность пучка для производства необходимого количества активности за разумное время облучения. Для этой цели обычно подходят циклотронные ускорители с энергией в диапазоне от 10 до 50 МэВ.

По сравнению с ядерными реакциями с участием нейтронов, заряженные снаряды должны быть ускорены до высоких энергий, чтобы преодолеть кулоновский барьер ядер мишени. Радионуклиды, полученные в циклотронах, будут иметь дефицит нейтронов, в отличие от тех, которые получены в реакторе и имеют избыток нейтронов, и, следовательно, будут распадаться другими путями, а именно путем захвата электронов и испускания позитронов.

Принцип работы циклотрона описан на рисунке 4 [58]. Он состоит из двух полых электродов, между которыми приложена разность потенциалов в виде переменного тока. Вся установка находится в магнитном поле. Источник ионов в

центре зазора испускает заряженные частицы, которые притягиваются к отрицательно заряженному электроду. Заряженная частица движется по криволинейной траектории под действием магнитного поля. Частота переменного тока такова, что ток переключается в момент времени, соответствующий прибытию заряженной частицы в зазор между электродами, после чего она ускоряется в зазоре с каждым разом увеличивающимся радиусом траектории. Увеличение радиуса соответствует изменению скорости, так что заряженная частица всегда будет прибывать в зазор в момент переключения тока. Когда заряженная частица полностью ускорена, ее можно высвободить и направить на мишень, где она стимулирует ядерные реакции для получения интересующих радиоизотопов.

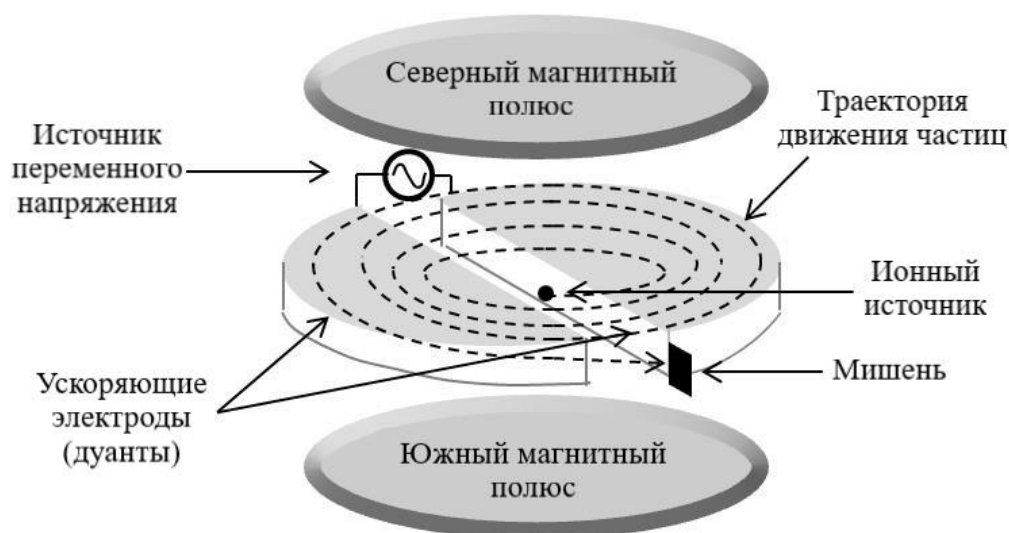


Рисунок 4 – Схема циклотрона, демонстрирующая траекторию заряженной частицы, ускоряющейся в зазоре между полыми электродами внутри магнитного поля [58]

Производство циклотронных радионуклидов связано с рядом особенностей. Во-первых, необходимо подготовить мишень, довольно часто из изотопно обогащенного материала, и тщательно выбрать энергию, чтобы максимально снизить уровень примесей. Во-вторых, мишень должна быть устойчивой по отношению к ионизирующему излучению и теплу, выделяемому при замедлении заряженных частиц. Поэтому мишени должны быть достаточно тонкими, чтобы снизить падающую энергию до требуемой пороговой энергии, и они должны обладать хорошей теплопроводностью, чтобы обеспечить эффективное

охлаждение. После облучения мишень растворяется, и проводятся различные радиохимические операции для выделения и очистки радионуклида. Полученные изотопы обычно будут нейтронно-дефицитными. Этот тип изотопов распадается с испусканием частиц  $\beta^+$  и/или ЭЗ в сопровождении с гамма-лучами, и может использоваться для ПЭТ, например,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$  или для ОФЭКТ, например,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{201}\text{Tl}$  [59].

Циклотронные методы получения радионуклидов имеют ряд преимуществ по сравнению с ядерными реакторами [53]. Объем радиоактивных отходов, производимых циклотронами, намного меньше и гораздо менее опасен, чем радиоактивные отходы исследовательских реакторов. Относительно низкоэнергетические циклотроны расположены на базе клиник, что позволяет обезопасить и ускорить процесс доставки фармацевтических препаратов пациентам [54].

### 1.7.3 Генераторы

Появление радионуклидных генераторов для медицинских целей оказало сильное влияние на практику ядерной медицины. В генераторе производится долгоживущий материнский изотоп, который непрерывно распадается в желаемый короткоживущий дочерний изотоп [56]. Материнский изотоп «загружается» в генератор и обычно химически связан, чтобы оставаться там квазибесконечно. После того, как достаточное количество дочерних изотопов накопится в результате распада материнского изотопа, дочерний изотоп, имеющий химические свойства, отличные от материнского, элюируется из генератора. После каждого разделения образуется новая дочерняя активность, которую можно выделить снова. Радионуклидные генераторы предоставляют пользователю практически неограниченный запас продуктов распада с коротким периодом полураспада [60]. Наличие дочерних радионуклидов избавляет от необходимости повторного производства, устраняет фактор ограниченности времени и расстояния от поставщика и, что наиболее важно, минимизирует поглощенную дозу радиации у пациента. Благодаря данному свойству генераторы позволяют сделать

короткоживущие изотопы легкодоступными в удаленных местах. Наиболее известным примером является генератор  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

Удобным побочным эффектом генератора является дополнительный этап химического разделения во время элюирования, выполняемый непосредственно перед использованием. Этот дополнительный этап разделения (в дополнение к разделению, выполняемому до или во время загрузки генератора) часто обеспечивает повышенную радионуклидную чистоту и высокую удельную активность продукта.

Платой за удобство радиоизотопных генераторов часто является более сложное производство. Большинство материнских изотопов немного более «экзотичны», т.е. дальше от стабильных изотопов, и их производство требует больше усилий по сравнению с прямым производством изотопов для визуализации. Например, для эффективного производства изотопов генератора  $^{166}\text{Dy}$ ,  $^{188}\text{W}$  или  $^{229}\text{Th}$  требуются ядерные реакторы с особенно высоким потоком нейтронов, а для эффективного производства  $^{68}\text{Ge}$ ,  $^{82}\text{Sr}$  требуются более крупные ускорители [61].

## 1.8 Лантан и церий – перспективы использования

### 1.8.1 Свойства и характеристики радионуклидов

Редкоземельные элементы обладают уникальными физическими и химическими свойствами, благодаря которым находят применение в ядерной медицине [62]. В то время как некоторые радионуклиды ( $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{153}\text{Sm}$  и др.) редкоземельных элементов уже нашли свое применение [60, 63], исследование других ( $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{165}\text{Er}$  и др.) находится только на начальных стадиях. Долгое время родоначальник семейства лантанидов был обойден вниманием медиков. Первая работа, посвященная медицинским радиоизотомам лантана, опубликована всего лишь семь лет назад [64], с тех пор интерес к ним быстро растет [12]. Во многом он обусловлен наличием тераностических пар  $^{132}\text{La}/^{135}\text{La}$  и  $^{133}\text{La}/^{135}\text{La}$ , в которых  $^{132}\text{La}$  и  $^{133}\text{La}$  могут быть применены для ПЭТ [65, 66], а  $^{135}\text{La}$  (ЭЗ  $\beta^+$  100%,  $T_{1/2}=19,5$  ч) – как излучатель Оже-электронов [64].

Радиоизотопы лантана являются примером перспективных, но пока малоизученных кандидатов для ядерной медицины [12]. В частности,  $^{135}\text{La}$  рассматривается в качестве излучателя Оже-электронов, пригодных для внутренней радиотерапии [38, 39]. На один акт распада  $^{135}\text{La}$  испускается в среднем 10,8 Оже-электронов, из которых 10,6 имеют энергию менее 4 кэВ [64]. Более того,  $^{135}\text{La}$  обладает схожими химическими свойствами с распространенными терапевтическими радионуклидами  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{90}\text{Y}$  [64], что позволяет применять для него уже отработанные подходы мечения биомолекул. Испускаемые  $^{135}\text{La}$  позитроны имеют низкую интенсивность (0,007%), поэтому его использование в диагностических целях не предполагается.

Позитрон-излучающие радионуклиды  $^{132}\text{La}$  ( $T_{1/2}=4,8$  ч),  $^{133}\text{La}$  ( $T_{1/2}=3,912$  ч),  $^{134}\text{La}$  ( $T_{1/2}=6,45$  мин) делают возможным реализацию тераностического подхода, так как могут быть использованы в качестве диагностической пары к терапевтическим  $^{225}\text{Ac}$  или  $^{135}\text{La}$ . Создание методов получения  $^{133}\text{La}$  важно, так как он может служить идеальной тераностической парой к  $^{225}\text{Ac}$ , клиническое применение которого в альфа-терапии ограничено в связи с отсутствием подходящего диагностического аналога. Радионуклиды лантана и актиния имеют близкие ионные радиусы  $\text{La}^{3+}$  ( $\sim 1,03$  Å) и  $\text{Ac}^{3+}$  ( $\sim 1,12$  Å) [67], что делает их особенно привлекательными для применения в ядерной медицине. Лантан и актиний обладают схожей химией хелатирования с такими хелаторами, как DOTA, тасгора, краун-эфиры, и демонстрируют схожее биораспределение *in vivo* [12, 68, 69].

### 1.8.2 Способы получения и текущие исследования

Разработка методологии производства нового радионуклида включает работу в нескольких направлениях, а именно: получение качественных ядерных данных, создание и реализация технологии облучения, химическое разделение продуктов реакций и контроль качества продукта. Поэтому при определении перспектив использования нового радионуклида необходимо выбрать оптимальные методы его производства.

Радиоизотопы лантана могут быть получены несколькими циклотронными способами. Основной путь – облучение протонами бария природного изотопного состава и образование радиоизотопов лантана в результате ядерных реакций (p,xn) [70, 71]. В работе помимо  $^{nat}\text{Ba}$  в качестве материала мишени также использовался обогащенный  $^{135}\text{Ba}$ , что позволило получить клинически значимую активность  $^{133}\text{La}$  за более короткое время облучения. Сечения реакций образования радиоизотопов лантана под действием дейтронов были измерены лишь в одной работе [72].

Использование реакций под действием альфа-частиц на барии для получения радиоизотопов лантана и церия систематически не исследовалось. В литературе найдено лишь три работы, в которых были исследованы некоторые реакции на барии под действием альфа-частиц:  $^{136}\text{Ba}(\alpha,3n)^{137m,g}\text{Ce}$  в диапазоне энергий 40→28 МэВ [73];  $^{134}\text{Ba}(\alpha,n)^{137m,g}\text{Ce}$  (28→15 МэВ) [74];  $^{130}\text{Ba}(\alpha,\gamma)^{134}\text{Ce}$ ,  $^{130}\text{Ba}(\alpha,n)^{133}\text{Ce}$  и  $^{132}\text{Ba}(\alpha,n)^{135}\text{Ce}$  (16,5→12 МэВ) [75].

Далее рассмотрим подробнее методы получения радиоизотопов лантана и работы, связанные с созданием бимолекул на их основе.

### *La-132*

К достоинствам позитрон-излучающего  $^{132}\text{La}$  ( $T_{1/2}=4,8$  ч) следует отнести его оптимальный для диагностических процедур период полураспада, по сравнению с другими уже используемым радионуклидами, например,  $^{68}\text{Ga}$  ( $T_{1/2}=67,71$  мин) и  $^{18}\text{F}$  ( $T_{1/2}=109,77$  мин). Однако получение  $^{132}\text{La}$  сопряжено с некоторыми сложностями.

$^{132}\text{La}$  может быть получен в результате ядерной реакции  $^{132}\text{Ba}(p,n)^{132}\text{La}$ , но содержание  $^{132}\text{Ba}$  в природной смеси мало и составляет 0,1%, что существенно влияет на стоимость обогащенного материала мишени. Наиболее реализуемым способом производства является использование бария природного изотопного состава в качестве материала мишени. В работе [71] при облучении металлического  $^{nat}\text{Ba}$  протонами с энергией 11,9 МэВ при токе 20 мкА в течение 3 часов выход  $^{132}\text{La}$  составил 0,26 МБк/мкА и выход  $^{135}\text{La}$  5,6 МБк/мкА. В статье [66] исследователи использовали тот же материал мишени и при энергии в 11,9 МэВ для 500 мкА·мин получили выходы  $^{132}\text{La}$  и  $^{135}\text{La}$ , равные 0,8 МБк и 17,9 МБк, соответственно.

Химически очистить  $^{132}\text{La}$  можно при помощи смолы DGA и далее образовать комплекс с хелаторами при молярной активности, подходящей для радиофармацевтического применения. Исследование с использованием алкилфосфохолина (NM600) (Рисунок 5), нацеленного на опухоль, продемонстрировало значительное поглощение опухолью  $[^{132}\text{La}]\text{La-NM600}$  и аналогичное биораспределение с  $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac-NM600}$  с использованием ПЭТ/КТ-визуализации и анализа *ex vivo* [71]. Это свидетельствует о пригодности  $^{132}\text{La}$  в качестве суррогата для визуализации в исследовании биораспределения *in vivo* радиотерапевтических препаратов на основе  $^{225}\text{Ac}$ .

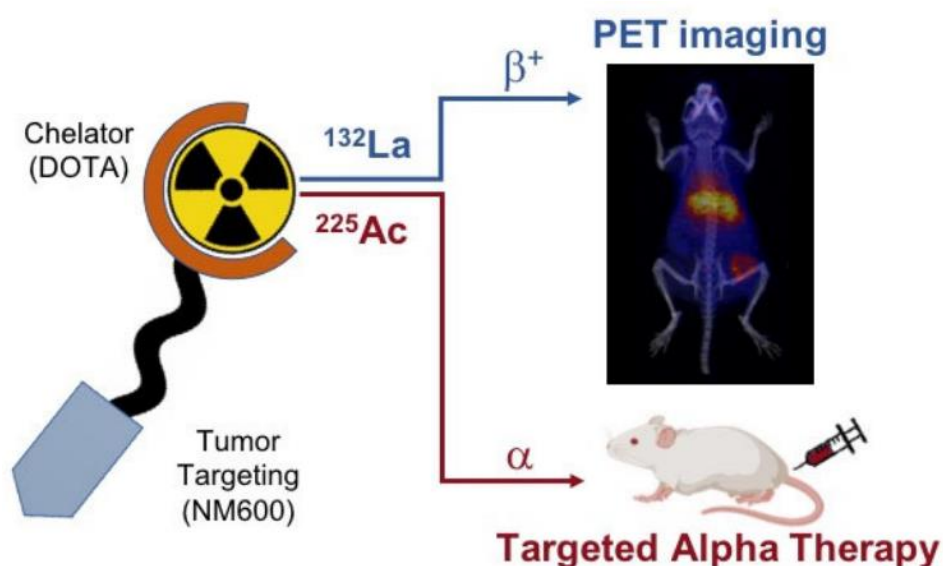


Рисунок 5 – Схематическое изображение применения  $^{132}\text{La}$  в качестве суррогата  $^{225}\text{Ac}$  для ПЭТ-визуализации с использованием алкилфосфохолина (NM600) на основе DOTA, нацеленного на опухоль [71]

### *La-133 и La-135*

Для получения  $^{133}\text{La}$  ( $T_{1/2}=3,912$  ч) наиболее перспективными являются ядерные реакции с протонами:  $^{135}\text{Ba}(p,3n)^{133}\text{La}$  и  $^{136}\text{Ba}(p,2n)^{133}\text{La}$  в диапазонах энергий, доступных на медицинских циклотронах. В качестве материала мишени может быть использован металлический барий природного изотопного состава, при этом в одном исследовании было получено 231 МБк  $^{133}\text{La}$  и 166 МБк  $^{135}\text{La}$  при циклотронном облучении при 500 мкА·мин с энергией протонов 22 МэВ [66]. Последующее химическое разделение продуктов реакций с использованием смолы дигликольамида (DGA) привело к продукту с высокой чистотой  $[^{133}\text{La}]\text{LaCl}_3$ .

Дальнейшее его использование с радиоактивной меткой DOTA и тасгора-хелаторами позволило достичь молярной активности, достаточной для доклинического и клинического применения [66]. При использовании в качестве материала мишеней бария природного изотопного состава неизбежно совместное производство  $^{135}\text{La}$ . Несмотря на перспективу использования в терапевтических целях  $^{135}\text{La}$ , испускающего Оже-электроны, его присутствие в смеси создает дополнительную лучевую нагрузку для пациента. Поэтому данный метод не подходит для получения  $^{133}\text{La}$  для ПЭТ-визуализации. В качестве альтернативы предложено использовать мишени из бария, обогащенного по изотопу  $^{135}\text{Ba}$  [76]. При облучении протонами с энергией 23,3 МэВ при 100 мкА мин получены следующие выходы: 214 МБк  $^{133}\text{La}$  и 28 МБк  $^{135}\text{La}$ .

В настоящее время уже существуют работы по оценке перспективности использования  $^{133}\text{La}$  для диагностических целей. На рисунке 6 для визуального сравнения представлены результаты работы [76] со сканами фантома Derenzo со средними и максимальными энергиями позитронов  $^{133}\text{La}$ ,  $^{132}\text{La}$  и других часто используемых радионуклидов для ПЭТ-визуализации [30].

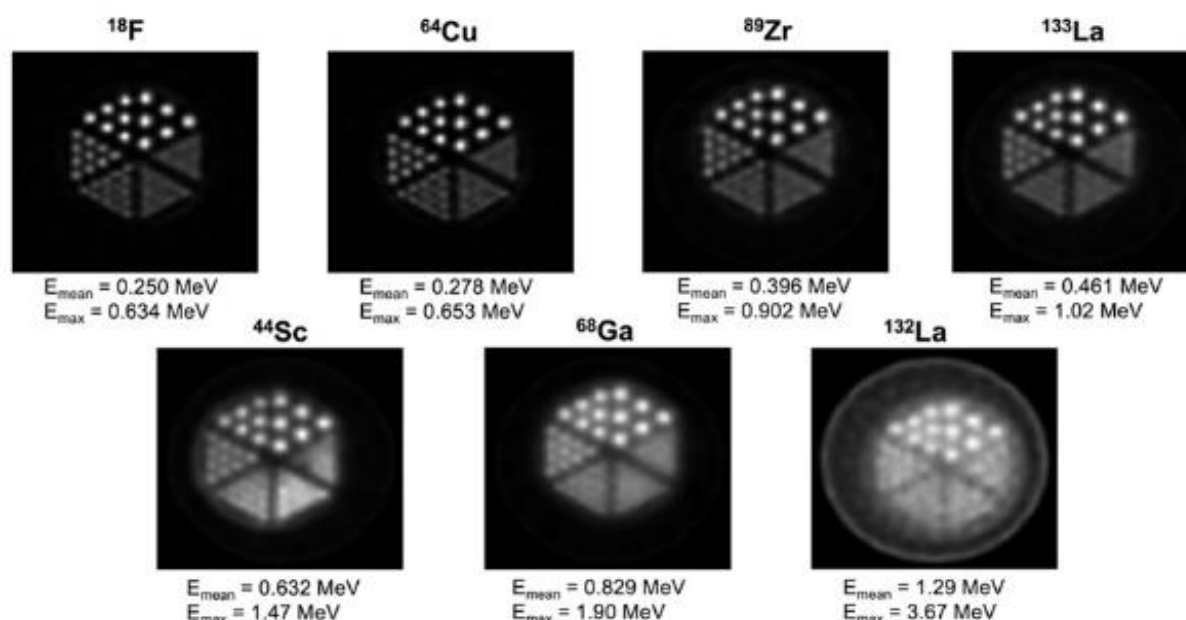


Рисунок 6 – Сканы фантома Derenzo со средними и максимальными энергиями позитронов  $^{133}\text{La}$ ,  $^{132}\text{La}$  [76] и других часто используемых радионуклидов для ПЭТ-визуализации [30]

Анализ сканирований фантома Derenzo, полученных с  $^{18}\text{F}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{133}\text{La}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  и  $^{132}\text{La}$ , показал, что контрастность изображения ПЭТ и пространственное изображение улучшаются при более низких средних и максимальных энергиях позитронов. Отметим, что пространственное разрешение  $^{132}\text{La}$ ,  $^{44}\text{Sc}$  и  $^{68}\text{Ga}$  хуже по сравнению с результатами, полученными для схожих разрешений  $^{133}\text{La}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ .

В 2025 году была опубликована статья, где авторы впервые продемонстрировали применение тераностической пары  $^{133}\text{La}$  (диагностический ПЭТ-изотоп) и  $^{225}\text{Ac}$  (терапевтический альфа-излучатель) для маркировки теплочувствительных однодоменных антител (sdAbs), нацеленных на рецептор EGFR [77]. Достоинством использования хелатора тасгора является возможность проводить мечение при комнатной температуре за 15 минут, что критично для термочувствительных антител. Первоочередной задачей остается улучшение фармакокинетики: необходимо добиться меньшей задержки в почках и более высокого накопления в опухоли. Несмотря на это, созданная платформа позволяет использовать рассматриваемую пару радионуклидов и с другими термолабильными молекулами-носителями.

В 2026 году опубликовано исследование, в котором были разработаны новые PSMA-направленные лиганды на основе хелатора тасгора, которые позволяют использовать три радионуклида в рамках единой тераностической платформы [78]. Впервые предложена радиогибридная пара  $^{123}\text{I}/^{225}\text{Ac}$  в дополнение к уже известной  $^{133}\text{La}/^{225}\text{Ac}$ . Соединения имеют идентичную химическую структуру за исключением положения радиоактивной метки:  $^{133}\text{La}$  находится в тасгора-хелаторе,  $^{123}\text{I}$  – в альбумин-связывающем фрагменте. Несмотря на идентичную химическую структуру, положение радионуклида (в тасгора-хелаторе или в альбумин-связывающем фрагменте) может существенно влиять на фармакокинетику (время циркуляции в крови). Это особенно важно для дозиметрии: оценка по  $^{123}\text{I}$ -аналогу может переоценивать время циркуляции терапевтического  $^{225}\text{Ac}$ -препарата. В работе показана высокая корреляция между количественными данными ПЭТ/ОФЭКТ и *ex vivo* измерениями крови, что позволяет снизить число инвазивных процедур в будущих исследованиях. Более

того, предложенная платформа открывает путь для более точной тераностики рака предстательной железы с использованием альфа-терапии  $^{225}\text{Ac}$ .

#### *Ce-134/La-134*

В 2002 году было предложено использовать систему  $^{134}\text{Ce}/^{134}\text{La}$  в качестве тераностической пары – *in vivo* генератора [79]. В данной системе материнский нуклид  $^{134}\text{Ce}$  испускает Оже-электроны, в то время как дочерний  $^{134}\text{La}$  является короткоживущим излучателем позитронов ( $T_{1/2}=6,45$  мин). Основным способом получения  $^{134}\text{Ce}$  является реакция  $^{139}\text{La}(p,6n)^{134}\text{Ce}$ , протекающая под действием протонов средних энергий [79]. Результаты измеренных сечений представлены в работах [80, 81, 82].

В недавнем исследовании было предложено использовать  $^{134}\text{Ce}^{3+}$  в качестве ПЭТ аналога  $^{225}\text{Ac}$ , а  $^{134}\text{Ce}^{4+}$  – в качестве аналога  $^{227}\text{Th}$  [83]. В частности, в работе [84] исследовались соединения на основе  $^{134}\text{Ce}$  и проводилось сравнение их химических свойств и поведения в среде с  $^{225}\text{Ac}$ . Нехелатированные  $[\text{}^{134}\text{Ce}]\text{CeCl}_3$  и  $[\text{}^{225}\text{Ac}]\text{AcCl}_3$  в основном схожи по своему биораспределению у мышей, главным отличием является более высокое поглощение селезенкой, обнаруженное для  $^{134}\text{Ce}$  (Рисунок 7). Авторы показали, что после включения в радиоактивный индикатор радиометаллы обеспечивают хорошее фармакокинетическое соответствие.

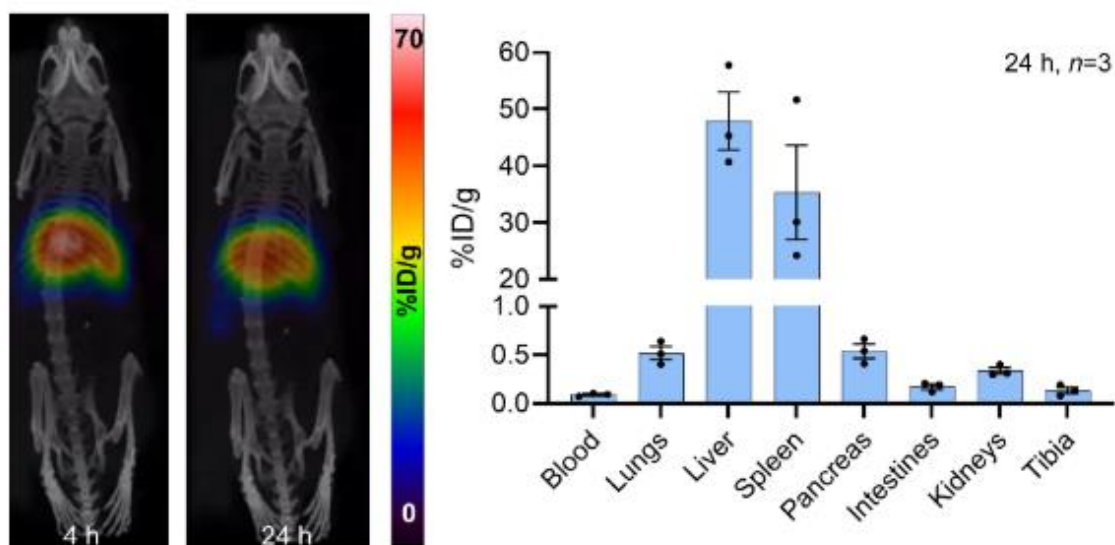


Рисунок 7 – Биораспределение  $[\text{}^{134}\text{Ce}]\text{CeCl}_3$ . Несвязанный  $^{134}\text{Ce}$  накапливается преимущественно в печени и селезенке, как показано (слева) с помощью ПЭТ-изображения (максимальная интенсивность проекций через 4 и 24 ч после инъекции) и (справа) конечное биораспределение (3,7 МБк на мышь) [84]

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Методика изготовления образцов

В рамках исследования было проведено 6 экспериментов: 5 экспериментов по облучению мишеней из карбоната бария и 1 эксперимент по облучению мишеней из цезия. Для каждого эксперимента мишени готовились отдельно и отличались составом материала. Все мишени были изготовлены по седиментационной технологии, описанной ранее в работе [85]. Параметры мишеней отображены в таблице 4, содержание изотопов бария в мишенях отображено в таблице 5.

Таблица 4 – Параметры мишеней

| № облучения                           | 1                            | 2                   | 3                     | 4         | 5                     | 6       |
|---------------------------------------|------------------------------|---------------------|-----------------------|-----------|-----------------------|---------|
| Материал мишеней                      | $^{\text{nat}}\text{BaCO}_3$ | $^{133}\text{CsCl}$ | $^{135}\text{BaCO}_3$ |           | $^{136}\text{BaCO}_3$ |         |
| Толщины мишеней (мг/см <sup>2</sup> ) | 4,7-11,7                     | 7,3-22,6            | 1,9-4,5               | 1,92-1,98 | 2,4-5,8               | 2,4-5,8 |
| Толщина подложки из алюминия (мкм)    | 21,8                         | 29,6                | 29,6                  | 29,6      | 29,6                  | 29,6    |
| Количество мишеней (шт)               | 14                           | 9                   | 7                     | 14        | 11                    | 10      |

Таблица 5 – Содержание изотопов Ва в мишенях

|                    | Содержание изотопа Ва (%) |                   |                   |                   |                   |                   |                   |
|--------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                    | $^{130}\text{Ba}$         | $^{132}\text{Ba}$ | $^{134}\text{Ba}$ | $^{135}\text{Ba}$ | $^{136}\text{Ba}$ | $^{137}\text{Ba}$ | $^{138}\text{Ba}$ |
| Эксперимент 1      | 0,106                     | 0,101             | 2,417             | 6,592             | 7,854             | 11,232            | 71,698            |
| Эксперименты 3 и 4 | <0,01                     | <0,01             | 0,19              | <b>94,9</b>       | 2,31              | 0,59              | 2,01              |
| Эксперименты 5 и 6 | <0,01                     | <0,01             | 0,04              | 0,75              | <b>95,4</b>       | 1,56              | 2,25              |

Для изготовления использовалось специальное устройство, состоящее из тефлонового и металлических слоев (Рисунок 8). Полученная суспензия заливалась внутрь устройства, готовая мишень извлекалась после полного высыхания (1-2 часа). В результате применения данной методики были изготовлены механически

устойчивые и визуально гомогенные по толщине мишени. Средние толщины мишеней определялись на основе взвешивания. Дополнительный слой алюминиевой фольги (8,4 мкм, РУСАЛ, Россия) использовался для предотвращения возможного рассыпания материала мишеней при облучении. Более подробное описание методики изготовления мишеней из конкретного материала приведено далее.

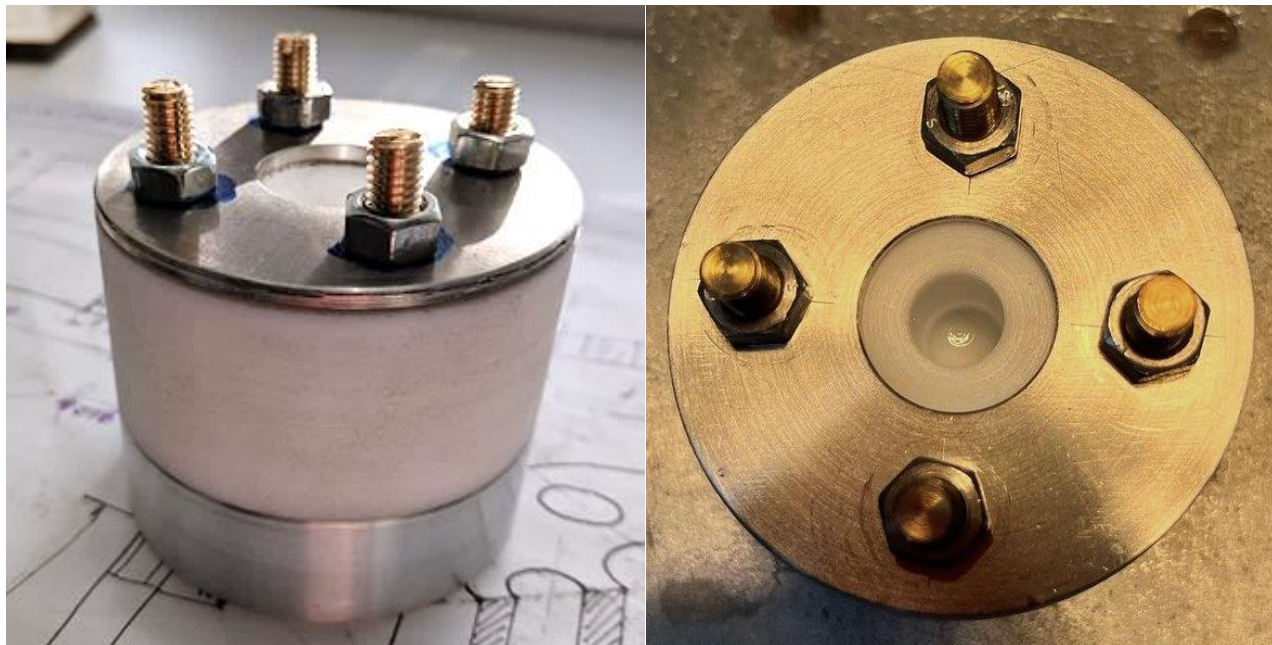


Рисунок 8 – Устройство для изготовления мишеней

#### *Мишени из $^{nat}\text{BaCO}_3$*

Из суспензии, состоящей из навески порошка карбоната бария  $^{nat}\text{BaCO}_3$  (1000 мг) (РУСХИМ, Россия), ацетона (20 мл) (РУСХИМ, Россия) и коллодия (1-2 % по массе динитроцеллюлозы) (МЕДХИМПРОМ, Россия), брали по 300-320 мкл для осаждения на алюминиевой подложке толщиной 21,8 мкм (РУСАЛ, Россия). Средние толщины мишеней составили 4,7-11,7 мг/см<sup>2</sup>.

#### *Мишени из $^{135}\text{BaCO}_3$ и $^{136}\text{BaCO}_3$*

Мишени из  $^{135}\text{BaCO}_3$  и  $^{136}\text{BaCO}_3$  (диаметр 1 см) готовились аналогичным с мишенями из  $^{nat}\text{BaCO}_3$  образом, отличие заключалось в исходном материале («Электрохимприбор», г. Лесной, Свердловская обл., Россия). Содержание изотопов бария в  $^{135}\text{BaCO}_3$ :  $^{135}\text{Ba}$  – 94,9%,  $^{136}\text{Ba}$  – 2,31%,  $^{138}\text{Ba}$  – 2,01%,  $^{137}\text{Ba}$  – 0,59%,  $^{134}\text{Ba}$  – 0,19%; изотопный состав  $^{136}\text{BaCO}_3$ :  $^{136}\text{Ba}$  – 95,4%,  $^{138}\text{Ba}$  – 2,25%,  $^{137}\text{Ba}$  –

1,56%,  $^{135}\text{Ba}$  – 0,75%,  $^{134}\text{Ba}$  – 0,04%. Суспензия сразу на две мишени готовилась в эппендорфе и состояла из навески порошка карбоната бария (8,4 мг), ацетона (850 мкл) и коллодия (1-2% динитроцеллюлозы от массы мишени). На каждую мишень брали по 400 мкл для осаждения на алюминиевой подложке толщиной 29,6 мкм (РУСАЛ, Россия). Средняя толщина мишеней из  $^{135}\text{BaCO}_3$  составила 1,9-4,5 мг/см<sup>2</sup>, мишеней из  $^{136}\text{BaCO}_3$  – 2,4-5,8 мг/см<sup>2</sup>. На рисунке 9 представлен вид готовых мишеней из  $^{136}\text{BaCO}_3$ .

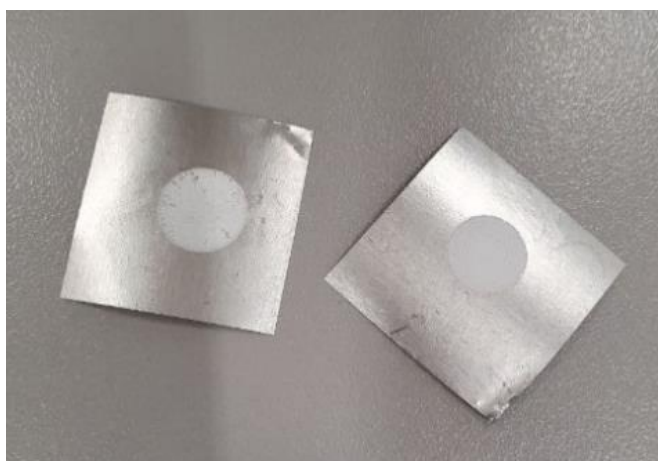


Рисунок 9 – Готовые мишени из  $^{136}\text{BaCO}_3$

#### *Мишени из $^{133}\text{CsCl}$*

Суспензия для каждой мишени готовилась отдельно и состояла из навески хлорида цезия природного изотопного состава ( $^{133}\text{Cs}$ : 100%) (200-300 мг) (РУСХИМ, Россия), ацетона (3 мл) (РУСХИМ, Россия) и коллодия (1-2 % по массе динитроцеллюлозы) (МЕДХИМПРОМ, Россия). После перемешивания полученного раствора для дальнейшего осаждения брали по 2,5 мл раствора на мишень и наносили на алюминиевую подложку толщиной 29,6 мкм (РУСАЛ, Россия). Средние толщины мишеней составили 7,3-22,6 мг/см<sup>2</sup>.

## **2.2 Мишенная конструкция**

Для получения функции возбуждения, т.е. зависимости сечений образования радионуклидов от энергии налетающих частиц, использовался метод стопки фольг. При таком методе облучения потеря энергии налетающих частиц происходит на каждом слое, которому соответствует конкретное значение энергии. Для

определения тока пучка между мишенями размещались фольги-мониторы, для уменьшения энергии налетающих частиц по мере прохождения слоев использовались фольги-поглотители. Преимуществом данного метода является возможность получения большого количества экспериментальных данных за одно облучение.

В данном исследовании для каждого эксперимента был изготовлен набор тонких мишеней, которые размещались в стопке последовательно. Для сборки мишенной конструкции перед облучениями составлялась предварительная схема облучения стопки фольг с учетом энергетических потерь на каждом слое. Теоретическая оценка энергетических потерь в мишенных конструкциях выполнялась при помощи программы SRIM 2008.04 [86].

На рисунке 10 приведен вид одной из собранных мишенных конструкций. После облучения конструкция разбиралась на слои. Гамма-спектрометрические измерения каждого слоя проводились в отдельности.

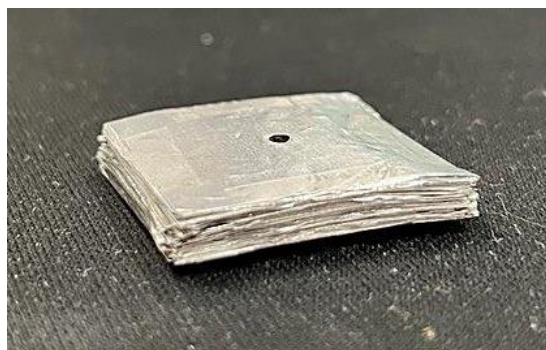


Рисунок 10 – Собранный мишенная конструкция для облучения

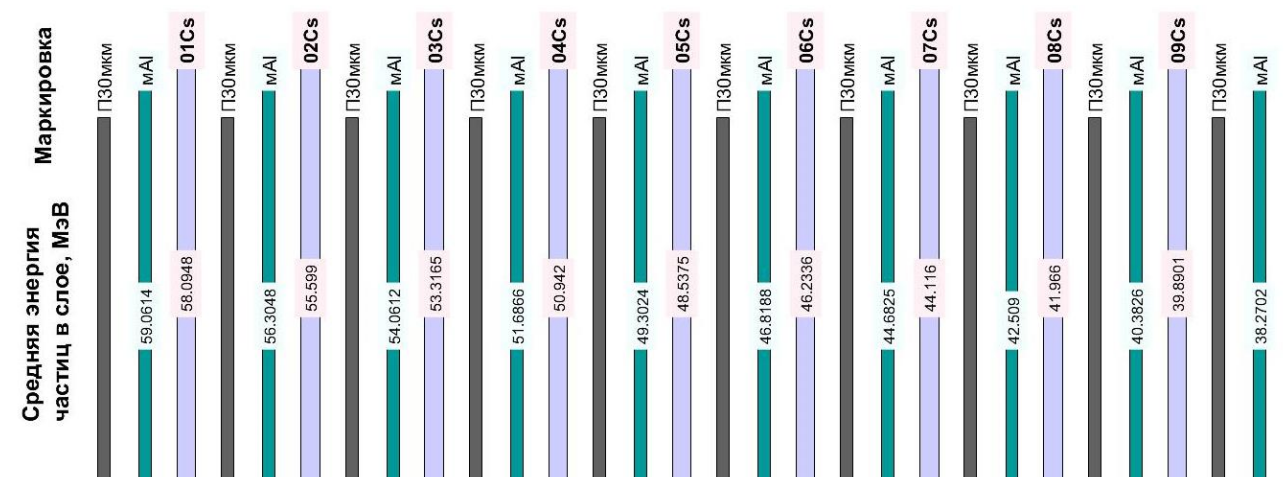
### 2.3 Циклотронное облучение образцов

В рамках данного исследования было проведено 6 экспериментов по облучению мишеней. Все эксперименты выполнялись на изохронном циклотроне У-150 в НИЦ «Курчатовский институт». Параметры облучений отображены в таблице 6.

Таблица 6 – Параметры экспериментов, проведенных в рамках исследования

| № облучения                      | 1                     | 2                   | 3                     | 4      | 5                     | 6      |
|----------------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|--------|-----------------------|--------|
| Материал мишеней                 | $^{nat}\text{BaCO}_3$ | $^{133}\text{CsCl}$ | $^{135}\text{BaCO}_3$ |        | $^{136}\text{BaCO}_3$ |        |
| Налетающие частицы               | $\alpha$              | $\alpha$            | p                     |        | p                     |        |
| Стартовая энергия облучения, МэВ | 60,0±0,5              | 60,0±0,5            | 30,0±0,5              |        | 30,0±0,5              |        |
| Время облучения, мин             | 60                    | 60                  | 30                    | 60     | 30                    | 60     |
| Ток, нА                          | 118±4                 | 215±12              | 191±12                | 416±16 | 80,7±1,3              | 416±16 |

Для визуального представления в каждом эксперименте использовалась схема облучения с отображением фольг-мишеней, фольг-мониторов, поглотителей. На рисунке 11 представлена схема облучения  $^{133}\text{Cs}$  альфа-частицами [87].

Рисунок 11 – Схема облучения мишени в эксперименте по облучению  $^{133}\text{Cs}$  альфа-частицами с энергией 60 МэВ

Таким образом, было проведено 2 облучения альфа-частицами и 4 облучения протонами. После каждого облучения для снижения уровня активностей стопки мишеней выдерживались в течение примерно 2 часов перед измерениями.

## 2.4 Мониторинг параметров облучения

При расчете значений сечений ядерных реакций необходимо точное определение тока пучка налетающих частиц. Для нахождения значения тока при облучении используются фольги-мониторы из материалов с ранее измеренными с

высокой точностью сечениями. Выбор подходящих мониторов для облучения конкретными частицами в определенном энергетическом диапазоне делается на основе рекомендаций МАГАТЭ (международного агентства по атомной энергии).

#### *Облучения альфа-частицами*

Ток пучка изначально был рассчитан по измеренному прошедшему заряду и дополнительно скорректирован по активности  $^{24}\text{Na}$ , образованного в результате реакции  $^{27}\text{Al}(\alpha, x)^{24}\text{Na}$ . Энергия пучка определялась настройками циклотрона и дополнительно уточнялась по отношению измеренных сечений реакций  $^{27}\text{Al}(\alpha, x)^{22}\text{Na}$  и  $^{27}\text{Al}(\alpha, x)^{24}\text{Na}$ . Эти реакции хорошо исследованы и рекомендованы МАГАТЭ в качестве мониторинговых [88]. В области энергий  $>50$  МэВ отношение сечений существенно зависит от энергии альфа-частиц. Измеренное сечение мониторинговой реакции  $^{27}\text{Al}(\alpha, x)^{24}\text{Na}$  представлено на рисунке 12 вместе с данными, рекомендованными МАГАТЭ.

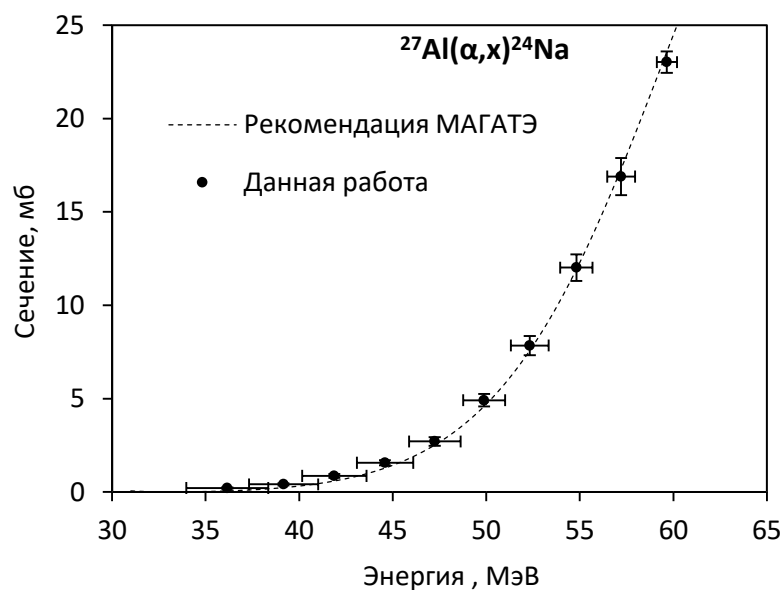


Рисунок 12 – Сечения мониторинговой реакции  $^{27}\text{Al}(\alpha, x)^{24}\text{Na}$  и их сравнение с рекомендованными значениями

#### *Облучения протонами*

Для определения параметров тока в облучениях протонами в качестве мониторов использовались медные фольги (4,95 мкм). Расчет ток осуществлялся по мониторинговой реакции  $^{\text{nat}}\text{Cu}(p, x)^{62}\text{Zn}$ . По активностям  $^{62}\text{Zn}$  можно определить среднее значение тока пучка в конструкции мишени с

использованием рекомендованных значений МАГАТЭ. После облучения фольги-мониторы были измерены на гамма-спектрометре в той же геометрии, что и изучаемые бариевые мишени. На рисунке 13 представлены сечения, рекомендованные МАГАТЭ, и сечения, определенные по среднему значению тока сечения мониторинг реакции  ${}^{\text{nat}}\text{Cu}(p,x){}^{62}\text{Zn}$ .

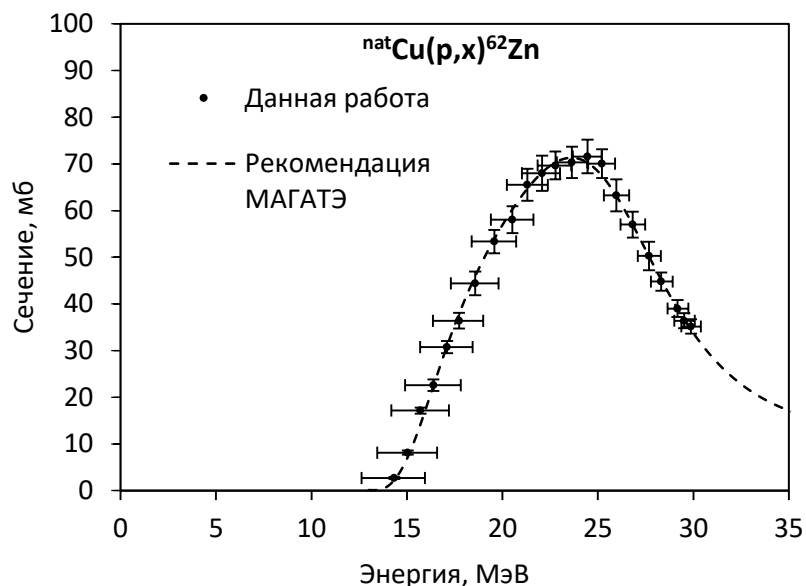


Рисунок 13 – Сечения мониторинг реакции  ${}^{\text{nat}}\text{Cu}(p,x){}^{62}\text{Zn}$  и их сравнение с рекомендованными МАГАТЭ значениями

## 2.5 Гамма-спектрометрический анализ облученных образцов

Гамма-спектрометрия – метод, используемый для детектирования радионуклидов и определения их активностей. Главная ее задача заключается в регистрации гамма-квантов, испускаемых ядром радионуклида при радиоактивном распаде. Идентификация радионуклидов проводится по положению пика полного поглощения (энергии линии), а по его площади находятся соответствующие активности.

### 2.5.1 Калибровка по эффективности и энергии

Анализ гамма-спектра требует предварительной калибровки детектора по энергии и эффективности. Калибровка по энергии – сопоставление значений энергии гамма-кванта и номера канала анализатора при помощи ОСГИ

(образцовые стандартные гамма-спектрометрические источники), спектры которых содержат характерные пики полного поглощения.

Калибровкой по эффективности называют определение зависимости эффективности регистрации гамма-квантов от их энергии, проводится с использованием стандартных источников с известной паспортной активностью в разных диапазонах энергий. По вероятности испускания гамма-квантов определенной энергии и площади пиков их полного поглощения можно найти значение эффективности прибора по формуле:

$$\varphi = \frac{S}{t_{\text{ж}} \cdot A_s \cdot p_s} \quad (1)$$

где  $\varphi$  – эффективность детектора;  $S$  – площадь пика полного поглощения в гамма-спектре;  $t_{\text{ж}}$  – живое время измерения [с];  $A_s$  – активность ОСГИ [Бк];  $p_s$  – вероятность испускания гамма-кванта данной энергии при распаде.

Активность фольг измеряли с помощью гамма-спектрометра с детектором из сверхчистого германия ORTEC GEM 35P4 с энергетическим разрешением 850 эВ для линии 122 кэВ и 1,8 кэВ для линии 1332 кэВ. Облучаемый материал мишени перед измерениями не отделяли от алюминиевых фольг. Первое измерение проводили через 2-5 часов после окончания облучения (ЕОВ). Было сделано по 3-4 измерения каждого образца на расстояниях 6 см и 11,5 см. Мертвое время измерений не превышало 10%. Анализ площади пиков проводился с использованием программного обеспечения SpectraLine 1.6.8420 (ЛСРМ, Россия), необходимые ядерные данные были взяты из базы данных МАГАТЭ. Калибровка спектрометра по эффективности проводилась с помощью сертифицированных точечных источников гамма-излучения ( $^{152}\text{Eu}$ ,  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{241}\text{Am}$ ) (РИТВЕРЦ, Россия).

### 2.5.2 Обработка гамма-спектров облученных образцов:

Для нахождения активности конкретного изотопа используются площади пиков полного поглощения соответствующих гамма-линий. Сначала рассчитывается скорость счета, приведенная к времени начала измерения по следующей формуле:

$$I_0 = \frac{S}{t_{\text{ж}}} \cdot \frac{t_p \cdot \lambda}{1 - e^{-\lambda t_p}} \quad (2)$$

где  $I_0$  – скорость счета [ $\text{с}^{-1}$ ];  $S$  – площадь пика полного поглощения в гамма-спектре;

$t_{\text{ж}}$  и  $t_p$  – живое и реальное время измерения соответственно [с];

$\lambda$  – постоянная радиоактивного распада [ $\text{с}^{-1}$ ],  $\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$ .

Данная формула справедлива для случая, когда в активность изотопа нет вклада за счет распада материнского изотопа.

Активность образца по каждой гамма-линии с учетом распада во время измерения определяется следующим образом:

$$A_0 = \frac{I_0}{\varphi \cdot p} \quad (3)$$

где  $A_0$  – активность на момент начала измерения [Бк];

$\varphi$  – эффективность регистрации для соответствующей гамма-линии;

$p$  – вероятность испускания гамма-квантов данной энергии при распаде.

Если изотоп образовался не только в результате ядерной реакции, но и в результате распада радиоактивного материнского изотопа, то получаем систему дифференциальных уравнений:

$$\frac{dN_1}{dt} = -\lambda_1 N_1 \quad (4)$$

$$\frac{dN_2}{dt} = \lambda_1 N_1 - \lambda_2 N_2 \quad (5)$$

где  $N_1$  и  $N_2$  – количество ядер материнского дочернего изотопов;

Возьмем  $N_{10}$  – это значение  $N_1$  при  $t=0$ , тогда  $N_1$  можно представить в виде:

$$N_1 = N_{10} e^{-\lambda_1 t} \quad (6)$$

Перепишем (4) и (5) в линейное дифференциальное уравнение первого порядка:

$$\frac{dN_2}{dt} + \lambda_2 N_2 - \lambda_1 N_{10} e^{-\lambda_1 t} = 0 \quad (7)$$

Решение уравнения (6) выглядит следующим образом:

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_{10} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + N_{20} e^{-\lambda_2 t} \quad (8)$$

где  $N_{20}$  – это значение  $N_2$  при  $t=0$ .

Тогда активность дочернего изотопа  $A_2$  можно найти по формуле:

$$A_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} A_{10} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + A_{20} e^{-\lambda_2 t} \quad (9)$$

Такая цепочка радиоактивных превращений распространенная ситуация в данном исследовании. Теперь перейдем к следующему шагу, зная активность полученных изотопов. Для дальнейших расчетов необходимо привести значения активности к одному моменту времени – концу облучения, для этого используется величина  $A_{EOB}$  [Бк], которая находится из активности на момент начала измерения:

$$A_{EOB} = A_0 \cdot e^{\lambda t} \quad (10)$$

где  $t$  – время, прошедшее с конца облучения до начала измерения [с].

## 2.6 Сечения образования полученных радионуклидов

Сечение реакции определяет вероятность перехода системы двух частиц из одного состояния в другое. Измерения функции возбуждения реакций, вызванных заряженными частицами, необходимы для нахождения и изучения идеального способа производства медицинских радиоизотопов. Оптимизация ядерной реакции для производства радиоизотопов на циклотроне включает выбор диапазона энергии снаряда, который максимизирует выход продукта и минимизирует выход радионуклидных примесей. Надежная база экспериментальных данных по сечениям необходима не только для основных реакций получения интересующих изотопов, но и для оценки связанных с ними реакций образования побочных продуктов (примесей).

Сечения реакций образования изотопов связаны со значениями наработанной активности формулой активации:

$$A_{EOB} = \phi \sigma N_t (1 - e^{-\lambda t_{обл}}) \quad (11)$$

где  $\phi$  – плотность потока частиц [част/см<sup>2</sup>/с];

$\sigma$  – сечение реакции [см<sup>2</sup>];

$A_{EOB}$  – активность радионуклида на ЕОВ [Бк];

$N_t$  – число частиц в мишени в единице площади сечения [см<sup>-2</sup>];

$\lambda$  – постоянная распада [ $\text{с}^{-1}$ ],  $\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$ ;  $t_{\text{обл}}$  – время облучения [ $\text{с}$ ].

При облучении мишени пучком частиц с зарядом  $z$  при токе  $I$  [А] итоговая формула нахождения сечения имеет вид:

$$\sigma = \frac{A \cdot z}{6,24 \cdot 10^{18} \cdot I \cdot N_v \cdot x \cdot (1 - e^{-\lambda t_{\text{обл}}})} \quad (12)$$

где  $N_v$  – число частиц в единице объема [ $\text{см}^{-3}$ ];  $x$  – толщина мишени [ $\text{см}$ ].

В работе также фигурирует понятие кумулятивного сечения, под которым понимается сечение образования продукта вне зависимости от самого пути образования. Величина применяется в том случае, если образование изотопа происходит не только в результате прямой ядерной реакции, но и вследствие распада материнского изотопа. Для расчета кумулятивного сечения используются те измерения, где родительский изотоп точно распался.

## 2.7 Библиотека ядерных данных TENDL

В настоящее время библиотека TENDL является одной из крупнейших в мире библиотек ядерных данных, цель которой – стремление к полноте и качеству файлов ядерных данных для всех изотопов, методов оценки, обработки и применяемых характеристик [89]. Этот статус получен благодаря некоторым основным принципам, которые отличают ее от других библиотек: воспроизводимые специализированные оценки при наличии дифференциальных данных, путем определения ядерных моделей, реализованных в программном коде TALYS, и их параметров, полнота (с экспериментальными данными или без них), стандартизация формата и обработки, автоматизация производства и воспроизводимость.

Для создания библиотеки TENDL входные параметры программного кода TALYS настраиваются для многих нуклидов так, чтобы расчетные сечения согласовывались с экспериментальными данными, а для важных нуклидов непосредственно включаются экспериментальные или оцененные данные [90]. Также в библиотеки данных обрабатываются данные интегральных измерений. Для

нуклидов, для которых нет экспериментальных данных, используются расчеты TALYS по умолчанию, основанные на глобальных моделях и параметрах.

TENDL – это инструмент ядерной физики, который можно использовать для анализа экспериментов с ядерными реакциями. Сочетание эксперимента и теории дает нам представление о фундаментальном взаимодействии между частицами и ядрами, а точные измерения позволяют ограничить используемые модели. Если полученные ядерные модели обладают достаточной предсказательной силой, они могут дать представление о надежности измерений.

TALYS может быть использован либо в режиме по умолчанию, когда измерения недоступны, либо после точной настройки регулируемых параметров различных моделей реакций с использованием доступных экспериментальных данных. TALYS может генерировать ядерные данные для всех открытых каналов реакции в заданном пользователем диапазоне энергии. Появление новых экспериментальных данных способствует улучшению прогнозируемости используемого кода. Так как некоторые реакции имеют большие расхождения с данными, полученными в режиме по умолчанию. Библиотеки ядерных данных, созданные на основе этих расчетных и экспериментальных результатов, предоставляют важную информацию о существующих и новых ядерных технологиях.

В данной работе библиотека TENDL выбрана для сравнения с полученными экспериментальными данными. Это особенно актуально при исследовании ядерных реакций, которые изучаются на практике впервые.

## 2.8 Выходы ядерных реакций

Помимо сечений ядерных реакций важным понятием является выход ядерной реакции на толстой мишени *TTY* (thick target yield), который позволяет оценить практическую пригодность конкретного метода получения изотопа [91].

Выход *TTY* [МБк/мкА·ч] связан с наработанной активностью изотопа формулой:

$$A_{EOB} = \frac{TTY \cdot I}{\lambda} \cdot (1 - e^{-\lambda t_{обл}}) \quad (13)$$

где  $A_{EOB}$  – активность изотопа на конец облучения [МБк];

$t_{обл}$  – время облучения [с];

$I$  – ток облучения [А];

$\lambda$  – постоянная распада [ $\text{ч}^{-1}$ ].

Энергия заряженной частицы при прохождении через мишень меняется из-за ионизационных потерь, что приводит к изменению сечения. Поэтому формула принимает следующий вид:

$$TTY = \frac{n \cdot \lambda}{z \cdot e} \int_0^r \sigma(x) dx \quad (14)$$

где  $n$  – концентрация исходных ядер [ $\text{ат}/\text{см}^2$ ];

$z \cdot e$  – заряд налетающей частицы [Кл];

$\sigma(x)$  – зависимость сечения реакции от глубины проникновения частицы в слой;

$r$  – пробег заряженной частицы в слое [см].

Таким образом, интегрирование полученных в эксперименте функций возбуждения позволяет найти выходы наработанных изотопов.

Выходы реакций на толстой мишени ТТУ были рассчитаны с помощью программы RYC [92].

## 2.9 Оценка погрешностей измерений

Погрешность сечений  $\sigma$  находили по формуле:

$$\delta\sigma = \sqrt{\left(\frac{\Delta A_{EOB}}{A_{EOB}}\right)^2 + \left(\frac{\Delta d}{d}\right)^2 + \left(\frac{\Delta I}{I}\right)^2 + \delta_{\text{ОСГИ}}^2 + \delta_{\text{калиб}}^2} \quad (15)$$

где  $A_{EOB}$  и  $\Delta A_{EOB}$  – активность на конец облучения и ее погрешность;

$d$  и  $\Delta d$  – толщина слоя и его абсолютная погрешность (относительная погрешность 10%);

$I$  – ток, рассчитанный по нескольким мониторам;

$\Delta I$  – абсолютная погрешность тока по разным реакциям;

$\delta_{\text{ОСГИ}}$  – относительная погрешность активности ОСГИ (5%);

$\delta_{\text{калиб}}$  – относительная погрешность калибровки (5%).

## 2.10 Методика хроматографического разделения

Ключевым этапом в производстве медицинских радионуклидов является их выделение из облученной мишени с высокой радионуклидной и химической чистотой. В настоящей работе для разделения лантана и бария был применен метод экстракционной хроматографии.

### 2.10.1 Общая информация

Хроматография – метод разделения смесей химических соединений на их компоненты. В этом методе используется специальный материал, называемый стационарной фазой (сорбентом), который взаимодействует с компонентами подвижной фазы (сорбатами) и задерживает их на определенное время. Затем эти компоненты перемещаются через стационарную фазу с помощью подвижной фазы, которая может быть жидкой или газообразной. Различные компоненты смеси имеют различные скорости движения через стационарную фазу. Различия в скорости обусловлены силой взаимодействия сорбатов с поверхностью сорбента. Чем меньше взаимодействие компонентов смеси со стационарной фазой, тем быстрее они покинут колонку. Данный механизм позволяет разделить компоненты исследуемой смеси.

Хроматография широко используется в различных научных областях, например, в аналитической химии, биологии и медицине для анализа и очистки различных соединений. В зависимости от физической природы подвижной фазы, механизма взаимодействия сорбатов с сорбентом, техники и условий разделения выделяют довольно много хроматографических методов, каждый из которых можно классифицировать по особенностям разделения.

Подробнее остановимся на методе, использованном в данной работе, а именно, на экстракционной хроматографии, которая в последнее время часто используется для разделения радионуклидов [93].

В этом методе проводится колоночное разделение компонентов исследуемой смеси с помощью двух несмешивающихся между собой жидкостей: неподвижной и подвижной фаз. Неподвижной фазой выступает инертная твердая матрица (органический комплексообразующий лиганд с большими гидрофобными радикалами) с закрепленным на ней экстрагентом – веществом, извлекающим из подвижной фазы различные сорбаты. В качестве подвижной фазы, как правило, используются растворы неорганических кислот.

Для разделения  $^{135}\text{La}$  и  $^{135\text{m}}\text{Ba}$  использовалась смола TRU resin [94] в качестве неподвижной фазы, в качестве подвижной - раствор азотной кислоты в двух различных концентрациях: 0,05М и 3М. Смола TRU представляет собой смесь экстрагентов октилфенил-N,N-диизобутилкарбамоилфосфиноксида (КМФО) (Рисунок 14) и трибутилфосфата (ТБФ) (Рисунок 15).

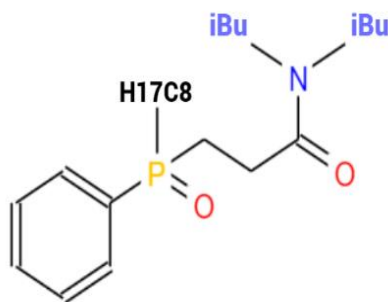


Рисунок 14 – КМФО

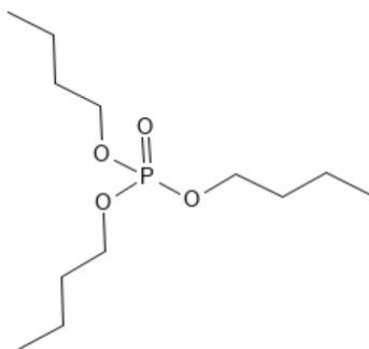
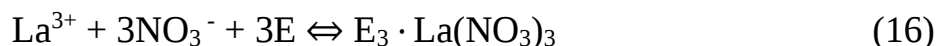


Рисунок 15 – ТБФ

Уравнение экстракции:



где E – экстрагент.

Одним из ключевых параметров удерживания в жидкостной хроматографии является  $k'$ . Фактор удерживания показывает во сколько раз дольше вещество пребывает в неподвижной фазе, чем в подвижной. Для хроматографического

разделения условия выбираются таким образом, чтобы  $k'$  была в интервале от 1,5 до 4. Это безразмерная величина, которая описывает удерживание вещества и равная отношению абсолютного объема удерживания  $V_N$  к свободному объему колонки  $V_0$  или отношению приведенного времени удерживания  $t_R$  к мертвому времени  $t_M$ :

$$k' = \frac{V_N}{V_0} = \frac{t_R}{t_M} \quad (17)$$

При концентрации кислоты  $\text{HNO}_3$  от 1М и выше смола TRU эффективно сорбирует  $^{135}\text{La}$  (Рисунок 16).

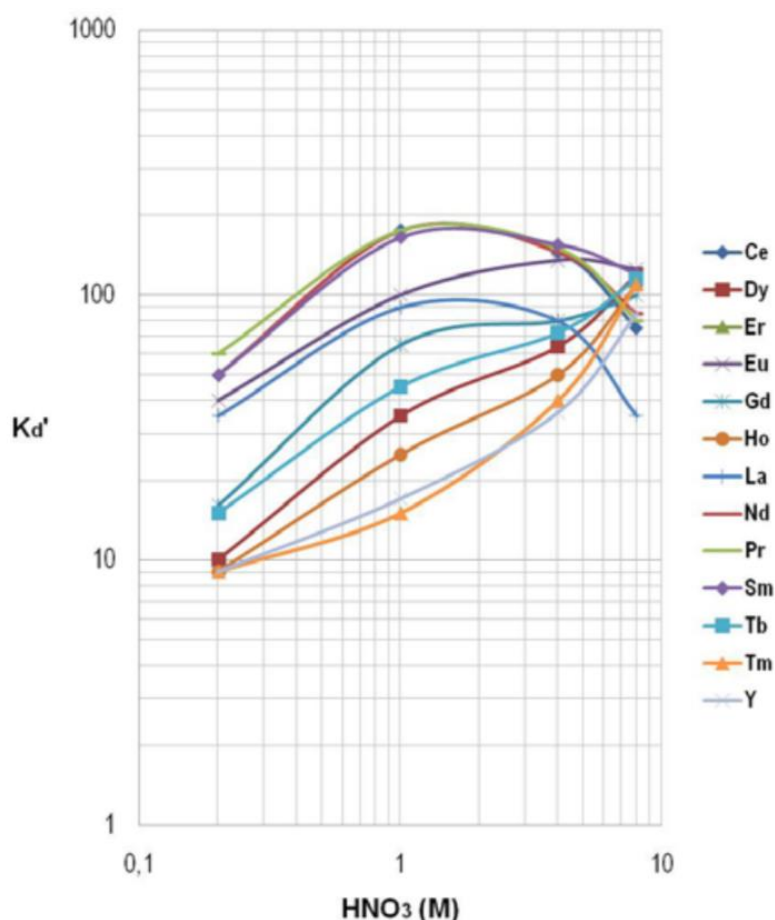


Рисунок 16 – Величины  $k'$  для лантаноидов в азотнокислой среде для TRU Resin [94]

При таких концентрациях, как, собственно, и при любых других, не происходит сорбции  $^{135m}\text{Ba}$ . При концентрациях меньше 1М лантан, наоборот, имеет низкое сродство к смоле TRU. Различное поведение элементов по отношению к неподвижной фазе позволяет провести их разделение. При 3М  $\text{HNO}_3$  элюируется барий, но задерживается лантан, при 0,05М элюируется лантан.

### 2.10.2 Детальное описание методики

Мишень для проведения хроматографического разделения (под номером 11) изготавливалась аналогично остальным, за исключением массы карбоната бария, объема ацетона и коллодия (0,0095 г, 600 мкл и 3 мкл соответственно). Мишень соскребли с алюминиевой подложки, поместили в стеклянный стакан объемом 5 мл и растворили в концентрированной азотной кислоте при нагревании до 100 С, затем упарили до влажных солей и перенесли в эппендорф пятью порциями по 200 мкл 3М  $\text{HNO}_3$ , тщательно обмывая стакан. Итоговый раствор объемом 1 мл был измерен на гамма-спектрометре.

Наличие лантана определяли по изотопу  $^{135}\text{La}$  (19,5 ч, 480,51 кэВ, 1,52%). Наличие бария – по изотопу  $^{135\text{m}}\text{Ba}$  (28,7 ч, 268,22 кэВ, 16%). Из полученного раствора 900 мкл переносили на колонку PolyPrep (внутренний диаметр 0,8 см), оставшиеся 100 мкл – стандартный образец - измеряли на гамма-спектрометре для оценки активности изотопов. Разделение проводили на смоле TRU массой 0,4962 г. Сначала элюировали  $^{135\text{m}}\text{Ba}$  с помощью 3М  $\text{HNO}_3$ , после чего колонку промывали 10 мл 3М азотной кислотой. Затем, начиная с 16 эппендорфа, элюировали  $^{135}\text{La}$  с помощью 0,05М  $\text{HNO}_3$  (Рисунок 17).

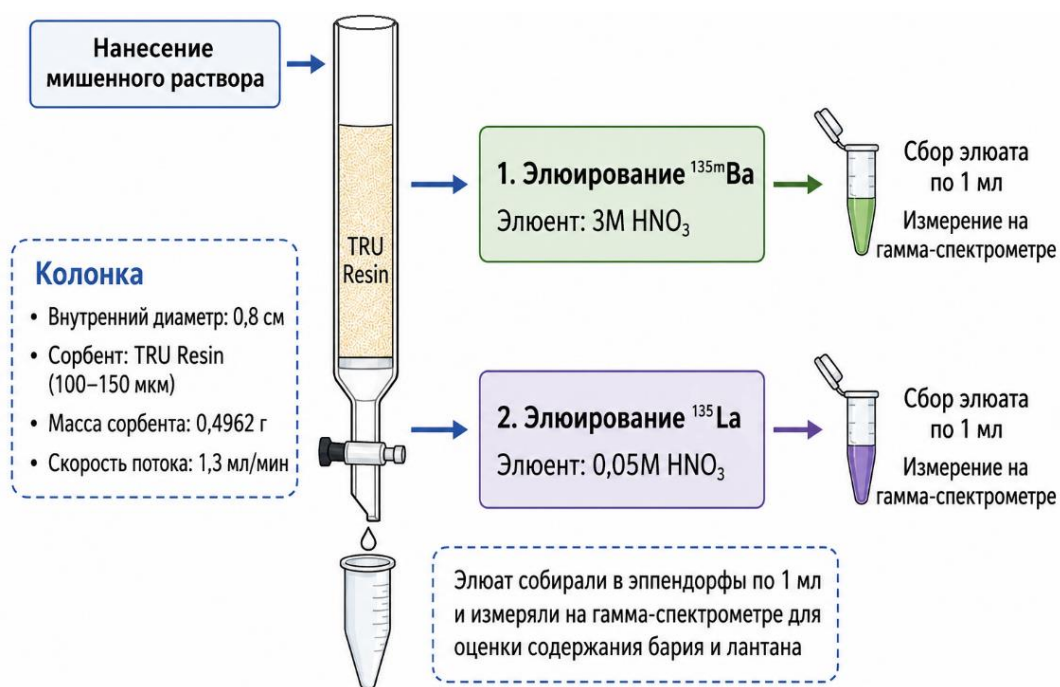


Рисунок 17 – Схема хроматографического разделения

Скорость элюирования – 1,3 мл/мин. Элюат собирали в эппендорфы по 1 мл. Полученные образцы (1 мл в эппендорфе) измеряли на гамма-спектрометре для оценки изотопной чистоты радионуклидов.

Принимая активность радионуклидов, измеренную для стандартного образца, за 10% от общей, можно определить долю выделенных изотопов в ходе разделения для каждого эппендорфа. То есть, для каждого эппендорфа (или для объема элюата в мл, что одно и то же) справедливо:

$$A(\%) = \frac{A(\text{Бк})}{9 \cdot A_{\text{стандарт}}(\text{Бк})} \cdot 100\% \quad (18)$$

### 3 ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИЙ ОБРАЗОВАНИЯ РАДИОИЗОТОПОВ ЛАНТАНА, БАРИЯ И ЦЕРИЯ В РЕАКЦИЯХ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ

Экспериментальные сечения ядерных реакций расширяют экспериментальную базу ядерных данных (EXFOR) [95] и позволяют уточнить параметры ядерных моделей в диапазоне энергий альфа-частиц до 60 МэВ и протонов до 30 МэВ, где экспериментальная информация была фрагментарной.

Полученные данные служат физической основой для выбора оптимальных режимов облучения, обеспечивающих получение целевых радионуклидов с минимальным уровнем радиоактивных примесей, что определяет качество и безопасность будущих радиофармпрепаратов.

#### 3.1 Реакции $^{nat}\text{Ba}(\alpha, x)$

Данная глава посвящена описанию результата облучения  $^{nat}\text{BaCO}_3$  альфа-частицами с энергией 60 МэВ. Был получен ряд изотопов:  $^{132,133m,134,135,137m,g,139,141}\text{Ce}$ ,  $^{135,140}\text{La}$  и  $^{131,133m,135m}\text{Ba}$  (Таблица 7).

Таблица 7 – Характеристики исследуемых продуктов реакций

| Нуклид             | $T_{1/2}$ | Тип распада (%)     | $E_\gamma$ (кэВ) | $I_\gamma$ (%) | Реакция образования           | Энерг. эффект реакции (МэВ) |
|--------------------|-----------|---------------------|------------------|----------------|-------------------------------|-----------------------------|
| $^{132}\text{Ce}$  | 3,51 ч    | ЕС+ $\beta^+$ (100) | 182,11           | 77,4           | $^{130}\text{Ba}(\alpha, 2n)$ | -18,508                     |
|                    |           |                     |                  |                | $^{132}\text{Ba}(\alpha, 4n)$ | -35,824                     |
|                    |           |                     |                  |                | $^{134}\text{Ba}(\alpha, 6n)$ | -52,482                     |
| $^{133m}\text{Ce}$ | 5,1 ч     | ЕС+ $\beta^+$ (100) | 130,803          | 18,0           | $^{130}\text{Ba}(\alpha, n)$  | -10,527                     |
|                    |           |                     | 477,22           | 39,3           | $^{132}\text{Ba}(\alpha, 3n)$ | -27,843                     |
|                    |           |                     |                  |                | $^{134}\text{Ba}(\alpha, 5n)$ | -44,500                     |
|                    |           |                     |                  |                | $^{135}\text{Ba}(\alpha, 6n)$ | -51,472                     |
| $^{134}\text{Ce}$  | 3,16 сут  | ЕС (100)            | 162,306          | 0,230          | $^{132}\text{Ba}(\alpha, 2n)$ | -17,320                     |
|                    |           |                     |                  |                | $^{134}\text{Ba}(\alpha, 4n)$ | -33,977                     |
|                    |           |                     |                  |                | $^{135}\text{Ba}(\alpha, 5n)$ | -40,949                     |
|                    |           |                     |                  |                | $^{136}\text{Ba}(\alpha, 6n)$ | -50,057                     |

|                    |             |                                        |         |       |                           |         |
|--------------------|-------------|----------------------------------------|---------|-------|---------------------------|---------|
| <sup>135</sup> Ce  | 17,7 ч      | EC+β <sup>+</sup> (100)                | 299,11  | 1,25  | <sup>132</sup> Ba(α,n)    | -9,465  |
|                    |             |                                        | 300,07  | 23,5  | <sup>134</sup> Ba(α,3n)   | -26,123 |
|                    |             |                                        | 572,26  | 10,4  | <sup>135</sup> Ba(α,4n)   | -33,095 |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>136</sup> Ba(α,5n)   | -42,202 |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>137</sup> Ba(α,6n)   | -49,108 |
| <sup>137g</sup> Ce | 9,0 ч       | EC+β <sup>+</sup> (100)                | 447,15  | 1,68  | <sup>134</sup> Ba(α,n)    | -8,678  |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>135</sup> Ba(α,2n)   | -15,649 |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>136</sup> Ba(α,3n)   | -24,757 |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>137</sup> Ba(α,4n)   | -31,663 |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>138</sup> Ba(α,5n)   | -40,275 |
|                    |             |                                        |         |       | Распад <sup>137m</sup> Ce |         |
| <sup>137m</sup> Ce | 34,4 ч      | IT (99.21)<br>EC+β <sup>+</sup> (0.79) | 254,29  | 11,1  | <sup>134</sup> Ba(α,n)    | -8,932  |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>135</sup> Ba(α,2n)   | -15,903 |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>136</sup> Ba(α,3n)   | -25,011 |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>137</sup> Ba(α,4n)   | -31,917 |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>138</sup> Ba(α,5n)   | -40,529 |
| <sup>139</sup> Ce  | 137,63 сут  | EC (100)                               | 165,857 | 79,9  | <sup>136</sup> Ba(α,n)    | -7,585  |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>137</sup> Ba(α,2n)   | -14,491 |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>138</sup> Ba(α,3n)   | -23,103 |
| <sup>141</sup> Ce  | 32,511 сут  | β <sup>-</sup> (100)                   | 145,443 | 48,4  | <sup>138</sup> Ba(α,n)    | -8,475  |
| <sup>134</sup> La  | 6,45 мин    | EC+β <sup>+</sup> (100)                | 604,721 | 5,04  | <sup>132</sup> Ba(α,pn)   | -16,152 |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>134</sup> Ba(α,p3n)  | -32,809 |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>135</sup> Ba(α,p4n)  | -39,781 |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>136</sup> Ba(α,p5n)  | -48,889 |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>137</sup> Ba(α,p6n)  | -55,794 |
|                    |             |                                        |         |       | Распад <sup>134</sup> Ce  |         |
| <sup>135</sup> La  | 19,5 ч      | EC+β <sup>+</sup> (100)                | 480,51  | 1,52  | <sup>134</sup> Ba(α,p2n)  | -23,313 |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>135</sup> Ba(α,p3n)  | -30,285 |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>136</sup> Ba(α,p4n)  | -39,393 |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>137</sup> Ba(α,p5n)  | -46,299 |
|                    |             |                                        |         |       | <sup>138</sup> Ba(α,p6n)  | -54,910 |
|                    |             |                                        |         |       | Распад <sup>135</sup> Ce  |         |
| <sup>140</sup> La  | 1,67858 сут | β <sup>-</sup> (100)                   | 487,021 | 45,5  | <sup>137</sup> Ba(α,p)    | -8,269  |
|                    |             |                                        | 815,772 | 23,28 | <sup>138</sup> Ba(α,pn)   | -16,881 |

|                           |          |                             |         |      |                                               |         |
|---------------------------|----------|-----------------------------|---------|------|-----------------------------------------------|---------|
| $^{131}\text{Ba}$         | 11,5 сут | EC+ $\beta^+$ (100)         | 496,321 | 48,0 | $^{130}\text{Ba}(\alpha, 2\text{pn})$         | -20,802 |
|                           |          |                             |         |      | $^{132}\text{Ba}(\alpha, \alpha\text{n})$     | -9,823  |
|                           |          |                             |         |      | $^{134}\text{Ba}(\alpha, \alpha 3\text{n})$   | -26,480 |
|                           |          |                             |         |      | $^{135}\text{Ba}(\alpha, \alpha 4\text{n})$   | -33,452 |
|                           |          |                             |         |      | $^{136}\text{Ba}(\alpha, \alpha 5\text{n})$   | -42,560 |
|                           |          |                             |         |      | $^{137}\text{Ba}(\alpha, \alpha 6\text{n})$   | -49,653 |
|                           |          |                             |         |      | Распад $^{131}\text{La}$                      |         |
|                           |          |                             |         |      | Распад $^{131\text{m}}\text{Ba}$              |         |
| $^{133\text{m}}\text{Ba}$ | 38,93 ч  | IT (99,9896)<br>EC (0,0104) | 275,925 | 17,7 | $^{132}\text{Ba}(\alpha, 2\text{pn})$         | -21,393 |
|                           |          |                             |         |      | $^{134}\text{Ba}(\alpha, 2\text{p}3\text{n})$ | -38,051 |
|                           |          |                             |         |      | $^{135}\text{Ba}(\alpha, 2\text{p}4\text{n})$ | -45,023 |
|                           |          |                             |         |      | $^{136}\text{Ba}(\alpha, 2\text{p}5\text{n})$ | -54,131 |
|                           |          |                             |         |      | $^{134}\text{Ba}(\alpha, \alpha\text{n})$     | -9,755  |
|                           |          |                             |         |      | $^{135}\text{Ba}(\alpha, \alpha 2\text{n})$   | -16,727 |
|                           |          |                             |         |      | $^{136}\text{Ba}(\alpha, \alpha 3\text{n})$   | -25,835 |
|                           |          |                             |         |      | $^{137}\text{Ba}(\alpha, \alpha 4\text{n})$   | -32,740 |
| $^{135\text{m}}\text{Ba}$ | 28,7 ч   | IT (100)                    | 268,218 | 16,0 | $^{138}\text{Ba}(\alpha, \alpha 5\text{n})$   | -41,352 |
|                           |          |                             |         |      | $^{134}\text{Ba}(\alpha, 2\text{pn})$         | -21,591 |
|                           |          |                             |         |      | $^{135}\text{Ba}(\alpha, 2\text{p}2\text{n})$ | -28,564 |
|                           |          |                             |         |      | $^{136}\text{Ba}(\alpha, 2\text{p}3\text{n})$ | -37,671 |
|                           |          |                             |         |      | $^{137}\text{Ba}(\alpha, 2\text{p}4\text{n})$ | -44,577 |
|                           |          |                             |         |      | $^{138}\text{Ba}(\alpha, 2\text{p}5\text{n})$ | -53,189 |
|                           |          |                             |         |      | $^{135}\text{Ba}(\alpha, \alpha')$            | -0,268  |
|                           |          |                             |         |      | $^{136}\text{Ba}(\alpha, \alpha\text{n})$     | -9,375  |
|                           |          |                             |         |      | $^{137}\text{Ba}(\alpha, \alpha 2\text{n})$   | -16,281 |
|                           |          |                             |         |      | $^{138}\text{Ba}(\alpha, \alpha 3\text{n})$   | -24,893 |

Полученные сечения представлены в таблицах 8 и 9. На рисунках 18-30 приведено сравнение экспериментальных сечений с теоретическими данными TENDL-2021 и TENDL-2023 [89].

Таблица 8 – Экспериментальные значения сечений образования радиоизотопов церия

| Энергия частиц (МэВ) | Сечение (мб)      |                           |                   |                   |                           |                           |                   |                   |
|----------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|
|                      | $^{132}\text{Ce}$ | $^{133\text{m}}\text{Ce}$ | $^{134}\text{Ce}$ | $^{135}\text{Ce}$ | $^{137\text{m}}\text{Ce}$ | $^{137\text{g}}\text{Ce}$ | $^{139}\text{Ce}$ | $^{141}\text{Ce}$ |
| 59,0±0,6             | 0,7±0,1           | 5,5±0,5                   | 55,8±7,0          | 85,7±7,0          | 622,8±50,0                | 52,3±11,3                 | 88,0±8,3          | 3,7±0,3           |
| 56,6±0,8             | 0,7±0,1           | 3,3±0,4                   | 53,2±6,8          | 80,8±6,6          | 529,1±42,3                | 57,0±10,6                 | 96,5±8,8          | 4,0±0,3           |
| 54,2±0,9             | 0,6±0,1           | 1,3±0,2                   | 36,8±5,9          | 68,9±6,2          | 373,7±31,1                | 51,7±8,9                  | 103,0±10,0        | 4,1±0,4           |
| 51,8±1,1             | 0,6±0,1           | 0,7±0,2                   | 33,1±5,7          | 65,8±6,3          | 280,3±23,6                | 34,9±7,1                  | 128,9±12,3        | 4,3±0,4           |
| 49,3±1,2             | 0,5±0,1           | 0,6±0,2                   | 22,5±3,4          | 74,3±6,6          | 223,0±19,0                | 36,9±6,9                  | 188,6±16,5        | 5,2±0,5           |
| 46,6±1,4             | 0,3±0,1           | 0,8±0,2                   | 14,2±2,6          | 65,0±5,8          | 168,6±14,3                | 24,7±6,1                  | 247,8±21,5        | 6,1±0,6           |
| 44,0±1,6             | 0,3±0,1           | 0,5±0,2                   | 10,9±1,9          | 60,3±5,8          | 156,8±14,5                | 19,9±6,0                  | 378,0±34,8        | 8,1±0,8           |
| 41,3±1,8             | 0,3±0,1           | 0,8±0,2                   | 2,5±0,6           | 48,7±4,8          | 153,8±14,3                | 14,7±5,9                  | 606,9±55,5        | 10,7±1,0          |
| 38,5±2,0             | 0,5±0,1           | 0,8±0,2                   | 2,3±0,7           | 31,8±3,3          | 124,2±11,8                | 21,9±5,7                  | 782,7±71,5        | 11,1±1,1          |
| 35,5±2,3             | 0,6±0,1           | 0,4±0,2                   |                   | 21,7±2,5          | 90,5±8,9                  | 17,3±4,8                  | 760,1±71,4        | 12,6±1,2          |
| 32,4±2,5             | 1,0±0,1           | 0,4±0,3                   |                   | 17,3±2,1          | 106,1±10,2                | 22,3±5,4                  | 963,3±90,4        | 20,5±1,9          |
| 28,9±2,8             | 1,1±0,1           |                           |                   | 5,6±1,1           | 90,1±8,8                  | 16,5±4,4                  | 631,4±59,5        | 24,9±2,3          |
| 25,4±3,3             | 0,7±0,1           |                           |                   | 3,8±1,5           | 70,2±10,5                 | 18,9±4,9                  | 229,2±33,9        | 27,2±3,9          |
| 21,9±3,8             | 0,3±0,1           | 0,2±0,1                   |                   | 1,1±0,3           | 44,4±6,4                  | 14,7±3,9                  | 111,4±16,1        | 25,3±3,7          |

Таблица 9 – Экспериментальные значения сечений образования радиоизотопов лантана и бария

| Энергия частиц (МэВ) | Сечение (мб)      |                   |                   |                           |                           |
|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|---------------------------|
|                      | $^{135}\text{La}$ | $^{140}\text{La}$ | $^{131}\text{Ba}$ | $^{133\text{m}}\text{Ba}$ | $^{135\text{m}}\text{Ba}$ |
| 59,0±0,6             | 55,2±9,4          | 8,7±0,7           | 3,1±0,6           | 4,8±1,1                   | 25,7±2,8                  |
| 56,6±0,8             | 52,0±9,1          | 9,6±0,7           | 2,5±0,4           | 4,0±1,0                   | 22,3±2,5                  |
| 54,2±0,9             | 45,8±8,0          | 10,0±0,8          | 1,7±0,2           | 3,2±1,0                   | 17,7±2,2                  |
| 51,8±1,1             | 35,1±8,1          | 10,9±1,0          | 1,5±0,3           | 3,0±0,8                   | 13,9±1,8                  |
| 49,3±1,2             | 32,1±5,4          | 13,4±1,1          | 1,8±0,5           | 2,6±0,6                   | 13,0±1,5                  |
| 46,6±1,4             | 29,5±4,9          | 14,8±1,3          | 1,5±0,4           | 2,3±0,6                   | 10,0±1,3                  |
| 44,0±1,6             | 9,0±1,6           | 14,4±1,7          | 1,6±0,4           | 2,2±0,6                   | 7,1±1,1                   |
| 41,3±1,8             |                   | 17,2±2,7          | 1,7±0,5           | 1,7±0,6                   | 5,5±1,0                   |
| 38,5±2,0             |                   | 18,8±1,9          | 1,0±0,2           |                           | 4,8±0,9                   |
| 35,5±2,3             |                   | 14,8±1,4          |                   |                           | 3,5±0,8                   |
| 32,4±2,5             |                   | 17,6±2,1          |                   |                           | 2,3±0,7                   |
| 28,9±2,8             |                   | 10,9±1,1          |                   |                           | 2,3±0,7                   |
| 25,4±3,3             |                   | 4,7±0,8           |                   |                           | 1,7±1,2                   |
| 21,9±3,8             |                   | 1,0±0,5           |                   |                           | 0,7±0,2                   |

### 3.1.1 Сечения образования $^{132}\text{Ce}$

Образование  $^{132}\text{Ce}$  ( $T_{1/2}=3,51$  ч) происходит по реакциям  $^{130}\text{Ba}(\alpha,2n)$ ,  $^{132}\text{Ba}(\alpha,4n)$  и  $^{134}\text{Ba}(\alpha,6n)$ . Для идентификации  $^{132}\text{Ce}$  была использована самая интенсивная гамма-линия 182,11 кэВ ( $I_\gamma=77,4\%$ ). Сечения данной реакции показаны на рисунке 18 в сравнении с данными из библиотек TENDL-2021 и TENDL-2023.

Максимальное значение сечений невелико из-за низкого содержания легких изотопов бария в природной смеси, составляет  $\sim 1,1$  мб при энергии альфа-частиц  $\sim 30$  МэВ и соответствует преобладанию процесса  $^{130}\text{Ba}(\alpha, 2n)$ . Рост в области энергии выше 45 МэВ связан с реакцией  $^{132}\text{Ba}(\alpha, 4n)$ . Выше 55 МэВ также вносит вклад процесс  $^{134}\text{Ba}(\alpha, 6n)$ .

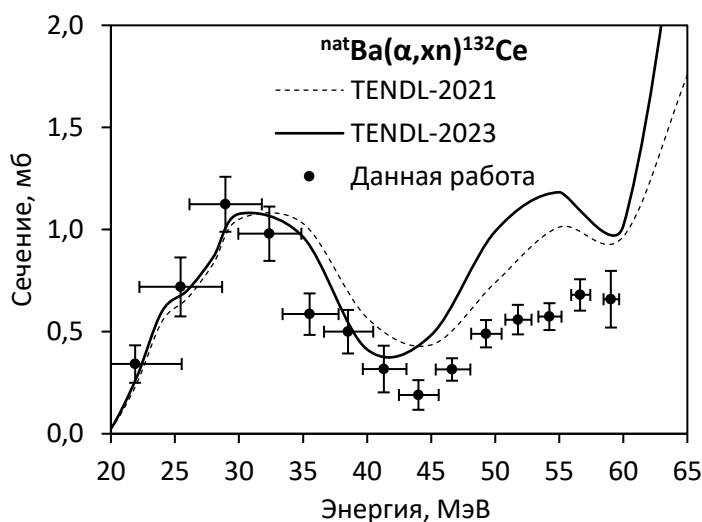


Рисунок 18 – Сечения ядерной реакции  $^{\text{nat}}\text{Ba}(\alpha, xn)^{132}\text{Ce}$ , полученные в настоящей работе, и их сравнение с данными библиотеки TENDL-2021 и TENDL-2023

### 3.1.2 Сечения образования $^{133\text{m}}\text{Ce}$

$^{133\text{m}}\text{Ce}$  – это метастабильное состояние  $^{133}\text{Ce}$ , период полураспада составляет 5,1 ч. Данное состояние распадается за счет  $\text{EC}+\beta^+$  (100%), образуется по реакциям  $^{130}\text{Ba}(\alpha, n)$ ,  $^{132}\text{Ba}(\alpha, 3n)$ ,  $^{134}\text{Ba}(\alpha, 5n)$ ,  $^{135}\text{Ba}(\alpha, 6n)$ . Сечения образования  $^{133\text{m}}\text{Ce}$  были определены по измерениям интенсивной гамма-линии 477,22 кэВ ( $I_\gamma=39,3\%$ ), другая интенсивная гамма-линия 130,803 кэВ ( $I_\gamma=18,0\%$ ) была использована для дополнительной проверки измеренного сечения. Как видно из рисунка 19, экспериментально полученная функция возбуждения хорошо согласуется с результатами моделирования. На графике можно выделить два характерных пика, обусловленных вкладами следующих реакций:  $^{130}\text{Ba}(\alpha, n)$  ( $\sim 22$  МэВ),  $^{132}\text{Ba}(\alpha, 3n)$  ( $\sim 40$  МэВ), и дальнейший быстрый рост в области энергии  $> 50$  МэВ, связанный с процессом  $^{134}\text{Ba}(\alpha, 5n)$ .

Сечение образования основного состояния  $^{133g}\text{Ce}$  ( $T_{1/2}=97$  мин) не было измерено, так как его линия 97,261 кэВ ( $I_\gamma=45\%$ ) совпадает с линией  $^{133m}\text{Ce}$  97,261 кэВ ( $I_\gamma=1,45\%$ ), а другие гамма-линии  $^{133g}\text{Ce}$  не видны в спектре.

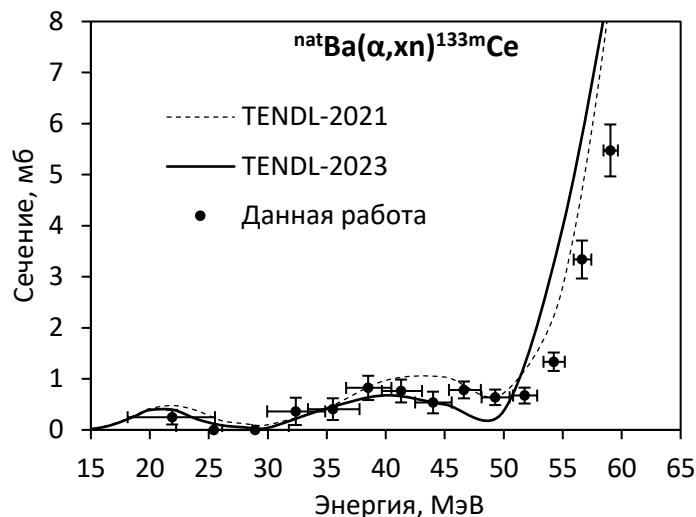


Рисунок 19 – Сечения ядерной реакции  $^{nat}\text{Ba}(\alpha, xn)^{133m}\text{Ce}$ , полученные в настоящей работе, и их сравнение с данными библиотек TENDL-2021 и TENDL-2023

### 3.1.3 Сечения образования $^{134}\text{Ce}$ и $^{134}\text{La}$

$^{134}\text{Ce}$  ( $T_{1/2}=3,16$  сут) распадается в  $^{134}\text{La}$  ( $T_{1/2}=6,45$  мин) по механизму электронного захвата. Единственная гамма-линия  $^{134}\text{Ce}$  162,306 кэВ имеет низкую интенсивность 0,23%, что усложняет его детектирование. В диапазоне энергий от 40 до 60 МэВ основной вклад в образование  $^{134}\text{Ce}$  вносят ядерные реакции  $^{134}\text{Ba}(\alpha, 4n)$  и  $^{135}\text{Ba}(\alpha, 5n)$ .

Определение активности  $^{134}\text{Ce}$  проводилось по дочернему  $^{134}\text{La}$ , который находится с ним в радиоактивном равновесии. Единственная гамма-линия  $^{134}\text{La}$  604,721 кэВ ( $I_\gamma=5,04\%$ ) совпадает с гамма-линией  $^{135}\text{Ce}$  604,56 кэВ ( $I_\gamma=2,80\%$ ). Поэтому при расчете активности  $^{134}\text{La}$  необходимо было учесть вклад  $^{135}\text{Ce}$  в пик 604,721 кэВ. Для этого была измерена активность  $^{135}\text{Ce}$  по другой более интенсивной гамма-линии (см. раздел 3.1.4. Сечения образования  $^{135}\text{Ce}$  и  $^{135}\text{La}$ ).

Образование  $^{134}\text{Ce}$  (рисунок 20) в интервале энергий от 40 МэВ до 50 МэВ обусловлено реакцией  $(\alpha, 4n)$ , при энергии больше 50 МэВ начинает вносить вклад реакция  $(\alpha, 5n)$  и становится преобладающей после 60 МэВ. Данные библиотеки TENDL-2021 лучше соотносятся с результатами данной работы.

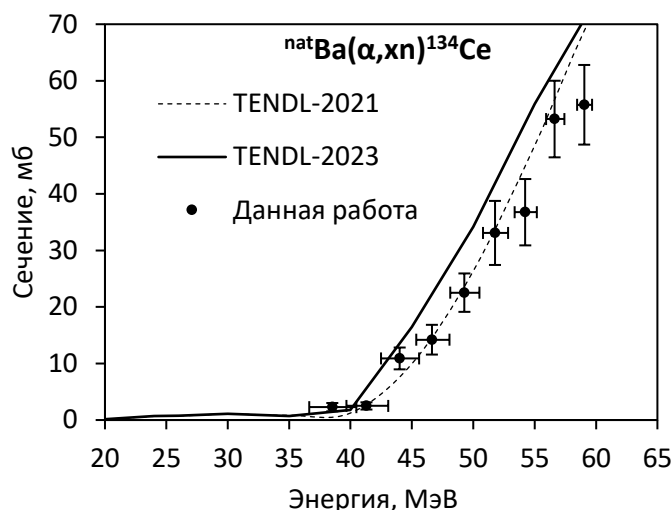


Рисунок 20 – Сечения ядерной реакции  ${}^{\text{nat}}\text{Ba}(\alpha, xn){}^{134}\text{Ce}$ , полученные в настоящей работе, и их сравнение с данными библиотек TENDL-2021 и TENDL-2023

### 3.1.4 Сечения образования ${}^{135}\text{Ce}$ и ${}^{135}\text{La}$

${}^{135}\text{Ce}$  ( $T_{1/2}=17,7$  ч) образуется по реакциям  ${}^{132}\text{Ba}(\alpha, n)$ ,  ${}^{134}\text{Ba}(\alpha, 3n)$ ,  ${}^{135}\text{Ba}(\alpha, 4n)$ ,  ${}^{136}\text{Ba}(\alpha, 5n)$ ,  ${}^{137}\text{Ba}(\alpha, 6n)$ .  ${}^{135}\text{Ce}$  имеет множество гамма-линий, измерение его активности было выполнено по пику  $\sim 300$  кэВ, соответствующему сумме двух гамма-линий 300,07 кэВ ( $I_{\gamma}=23,5\%$ ) и 299,11 кэВ ( $I_{\gamma}=1,25\%$ ). Дополнительная проверка проводилась по гамма-линии 572,26 кэВ ( $I_{\gamma}=10,4\%$ ), которая не совпадают с линиями других радионуклидов.

На рисунке 21 изображены сечения образования  ${}^{135}\text{Ce}$ , полученные экспериментально и смоделированные данные TENDL-2021, TENDL-2023. В области энергий ниже 46 МэВ наблюдается хорошее согласование экспериментальных значений с библиотечными данными. В области более высоких энергий экспериментальные значения меньше предсказанных. Слабо выраженный пик в области энергий 50 МэВ мы связываем с реакцией  ${}^{135}\text{Ba}(\alpha, 4n)$ , дальнейший рост сечения обусловлен реакцией  ${}^{136}\text{Ba}(\alpha, 5n)$ .

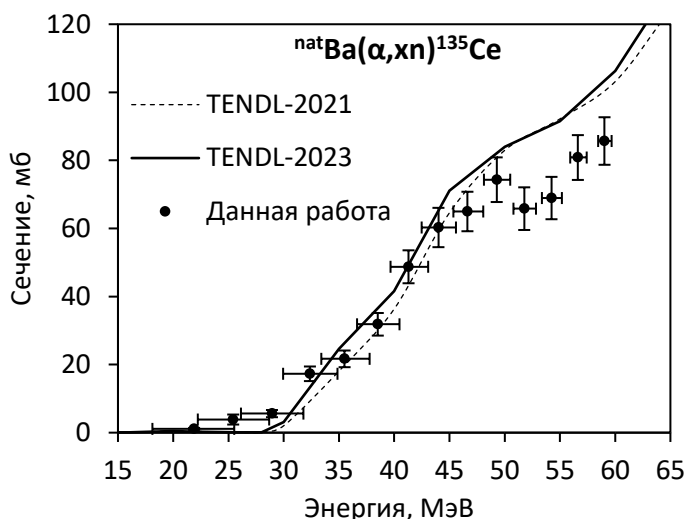


Рисунок 21 – Сечения ядерной реакции  ${}^{\text{nat}}\text{Ba}(\alpha, \text{xn}){}^{135}\text{Ce}$ , полученные в настоящей работе, и их сравнение с данными библиотек TENDL-2021 и TENDL-2023

Образование  ${}^{135}\text{La}$  ( $T_{1/2}=19,5$  ч) происходит как в результате прямых реакций  ${}^{\text{nat}}\text{Ba}(\alpha, \text{rxn}){}^{135}\text{La}$ , так и при распаде  ${}^{135}\text{Ce}$ . Для измерения активности  ${}^{135}\text{La}$  использовалась единственная гамма-линия 480,51 кэВ ( $I_{\gamma}=1,52\%$ ). Для определения  ${}^{135}\text{La}$ , полученного по прямой реакции, из его общего количества вычиталась часть, образовавшаяся при распаде  ${}^{135}\text{Ce}$ . Экспериментально полученные сечения значительно превышают данные библиотеки TENDL-2021 и TENDL-2023 (рисунок 22).

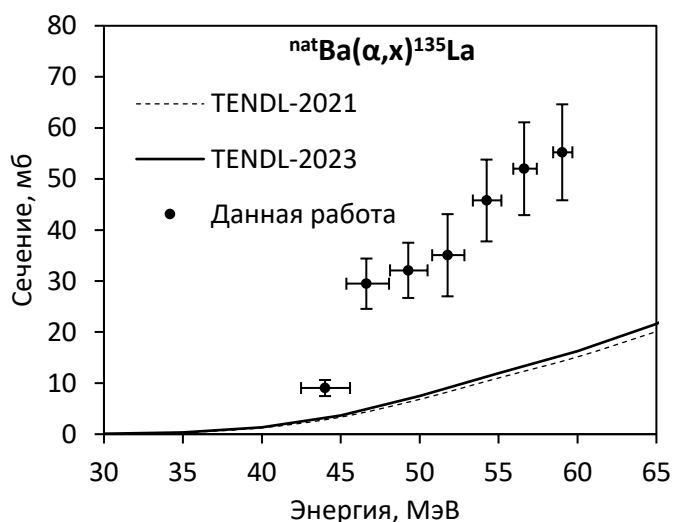


Рисунок 22 – Сечения ядерной реакции  ${}^{\text{nat}}\text{Ba}(\alpha, \text{rxn}){}^{135}\text{La}$ , полученные в настоящей работе, и их сравнение с данными библиотек TENDL-2021 и TENDL-2023

### 3.1.5 Сечения образования $^{137g}\text{Ce}$ и $^{137m}\text{Ce}$

$^{137}\text{Ce}$  существует в виде изомерных состояний  $^{137g}\text{Ce}$  ( $T_{1/2}=9,0$  ч) и  $^{137m}\text{Ce}$  ( $T_{1/2}=34,4$  ч). Метастабильное состояние  $^{137m}\text{Ce}$  с вероятностью 99,21% распадается в  $^{137g}\text{Ce}$ . При измерении его активности использовалась линия 254,29 кэВ ( $I_\gamma=11,1\%$ ).

На рисунке 23 представлены сечения образования  $^{137m}\text{Ce}$ , полученные в результате эксперимента. Небольшой пик в области энергии  $\sim 22$  МэВ обусловлен реакциями  $^{134}\text{Ba}(\alpha, n)$  и  $^{135}\text{Ba}(\alpha, 2n)$ , в пик в области энергии  $\sim 60$  МэВ вносят вклад несколько реакций, в наибольшей степени – реакция  $^{138}\text{Ba}(\alpha, 5n)$ . Данные хорошо согласуются с теоретическими значениями из библиотеки TENDL-2021. Данные библиотеки TENDL-2023 уступают результатам данной работы в области энергий больше 55 МэВ. Результаты ранее опубликованных работ [73, 74] покрывают диапазон энергий только до 40 МэВ и уступают экспериментальным значениям данной работы.

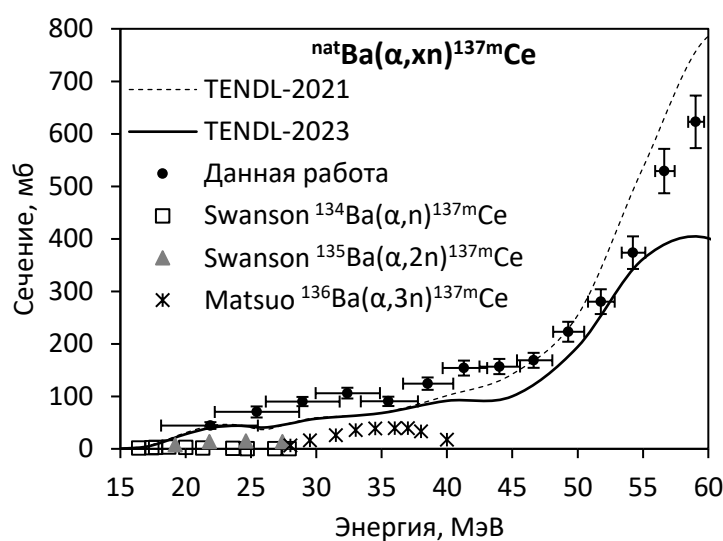


Рисунок 23 – Сечения ядерной реакции  $^{\text{nat}}\text{Ba}(\alpha, xn)^{137m}\text{Ce}$ , полученные в настоящей работе, и их сравнение с данными библиотек TENDL-2021, TENDL-2023 и данными ранее опубликованных работ

$^{137g}\text{Ce}$  образуется как в результате реакций  $^{\text{nat}}\text{Ba}(\alpha, xn)$ , так и при распаде  $^{137m}\text{Ce}$ . Для расчета активности использовалась гамма-линия 447,15 кэВ ( $I_\gamma=1,68\%$ ).

На рисунке 24 приведены сечения образования  $^{137g}\text{Ce}$  только по прямым реакциям. Результаты данной работы находятся в соответствии с данными работы [73] и библиотечными данными TENDL-2021. Сечения, представленные в работе

[74], значительно превосходят значения других работ, что предположительно может быть связано с использованием авторами более ранних ядерных данных. Данные библиотеки TENDL-2023 значительно отличаются от данных библиотеки TENDL-2021 и результатов данной работы, что возможно связано с изменением расчетной методики в более ранних версиях программы TALYS.

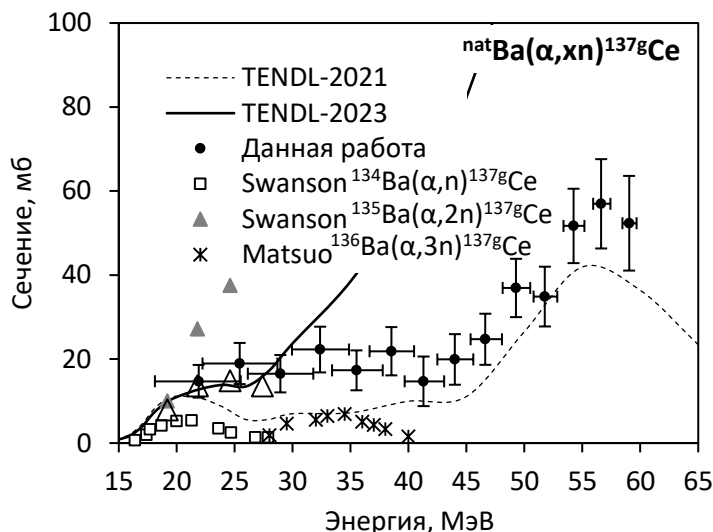


Рисунок 24 – Сечения ядерной реакции  $^{nat}\text{Ba}(\alpha, xn)^{137g}\text{Ce}$ , полученные в настоящей работе, и их сравнение с данными библиотек TENDL-2021, TENDL-2023 и данными ранее опубликованных работ

### 3.1.6 Сечения образования $^{139}\text{Ce}$

Долгоживущий радионуклид  $^{139}\text{Ce}$  ( $T_{1/2}=137,63$  сут) образуется в результате (а,хп) реакций. Измерения данного радионуклида проводились после распада основных короткоживущих продуктов облучения по единственной гамма-линии 165,857 кэВ ( $I_\gamma=79,9\%$ ).

Полученная функция возбуждения (Рисунок 25) имеет максимум при энергии около 32 МэВ (~960 мб), который связан с протеканием ядерной реакции  $^{137}\text{Ba}(\alpha, 2n)$ . Слабо выраженный пик в области 38 МэВ (~780 мб) предположительно обусловлен реакцией  $^{138}\text{Ba}(\alpha, 3n)$ . Экспериментальные данные в целом согласуются с данными из библиотеки TENDL-2021 и TENDL-2023.

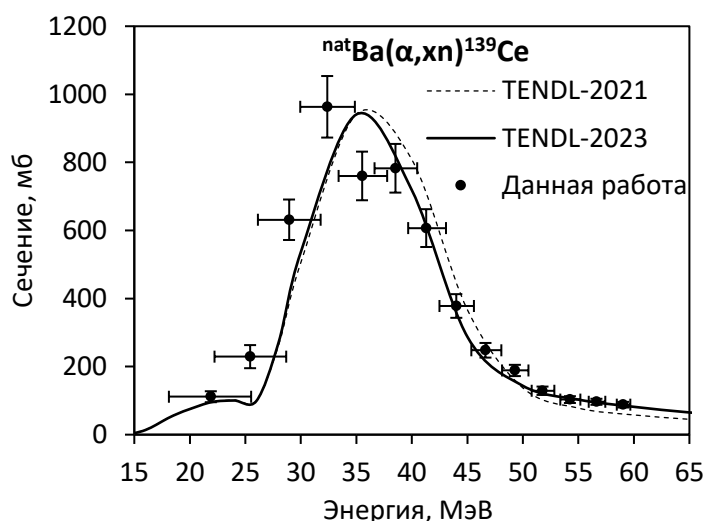


Рисунок 25 – Сечения ядерной реакции  ${}^{\text{nat}}\text{Ba}(\alpha, xn){}^{139}\text{Ce}$ , полученные в настоящей работе, и их сравнение с данными библиотек TENDL-2021 и TENDL-2023

### 3.1.7 Сечения образования ${}^{141}\text{Ce}$

${}^{141}\text{Ce}$  ( $T_{1/2}=32,511$  сут) образуется в результате реакции  ${}^{138}\text{Ba}(\alpha, n)$ . Сечения данной реакции были посчитаны на основе измерений единственной гамма-линии  ${}^{141}\text{Ce}$  145,443 кэВ ( $I_{\gamma}=48,4\%$ ). Измеренное значение сечения (Рисунок 26) достигает величины  $\sim 25$  мб при энергиях 25-30 МэВ, однако о характере функции возбуждения сделать вывод невозможно, так как измерения в области  $<22$  МэВ не проводились. Детальное изучение функции возбуждения реакции  ${}^{138}\text{Ba}(\alpha, n)$  требует дальнейших исследований.

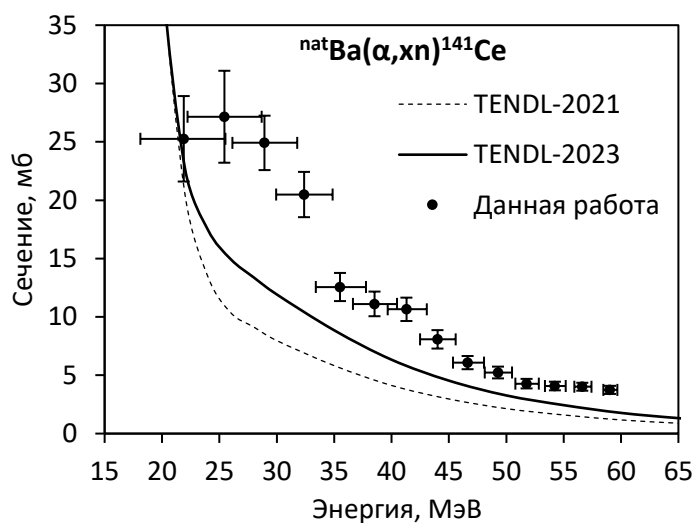


Рисунок 26 – Сечения ядерной реакции  ${}^{\text{nat}}\text{Ba}(\alpha, xn){}^{141}\text{Ce}$ , полученные в настоящей работе, и их сравнение с данными библиотеки TENDL-2021 и TENDL-2023

### 3.1.8 Сечения образования $^{140}\text{La}$

$^{140}\text{La}$  ( $T_{1/2}=1,67858$  сут) образуется по реакциям  $^{137}\text{Ba}(\alpha, p)$  и  $^{138}\text{Ba}(\alpha, pn)$ . Для измерения активности были выбраны наиболее интенсивные гамма-линии 487,021 кэВ ( $I_\gamma=45,5\%$ ) и 815,772 кэВ ( $I_\gamma=23,28\%$ ).

Функция возбуждения имеет один широкий пик с максимумом в области 30-45 МэВ (Рисунок 27). При энергии больше 44 МэВ экспериментальные значения хорошо согласуются с предсказанными, однако в области более низких энергий данные из библиотеки TENDL-2021 уступают экспериментальным значениям.

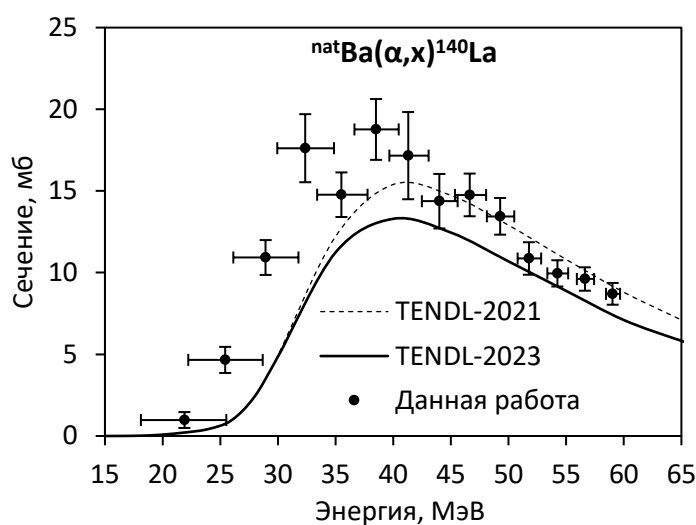


Рисунок 27 – Сечения ядерной реакции  $^{\text{nat}}\text{Ba}(\alpha, x)^{140}\text{La}$ , полученные в настоящей работе, и их сравнение с данными библиотек TENDL-2021 и TENDL-2023

### 3.1.9 Сечения образования $^{131}\text{Ba}$

$^{131}\text{Ba}$  ( $T_{1/2}=11,5$  сут) распадается путем  $\text{EC}+\beta^+$  (100%), для его идентификации использовалась единственная гамма линия 496,321 кэВ с  $I_\gamma=48,0\%$ . В работе рассчитано кумулятивное сечение образования  $^{\text{cum}}^{131}\text{Ba}$ , которое было измерено после полного распада родительских  $^{131}\text{La}$  ( $T_{1/2}=59$  мин) и  $^{131\text{m}}\text{Ba}$  ( $T_{1/2}=14,6$  мин).

Экспериментальная кривая повторяет форму теоретической кривой данных библиотеки TENDL-2021 и близка к ее значениям в области энергий от 38 до 52 МэВ, в области более высоких энергий практические сечения достигают больших значений (Рисунок 28).

Данные более ранней версии TENDL-2023 отличаются от экспериментальных как формой кривой, так и значениями.

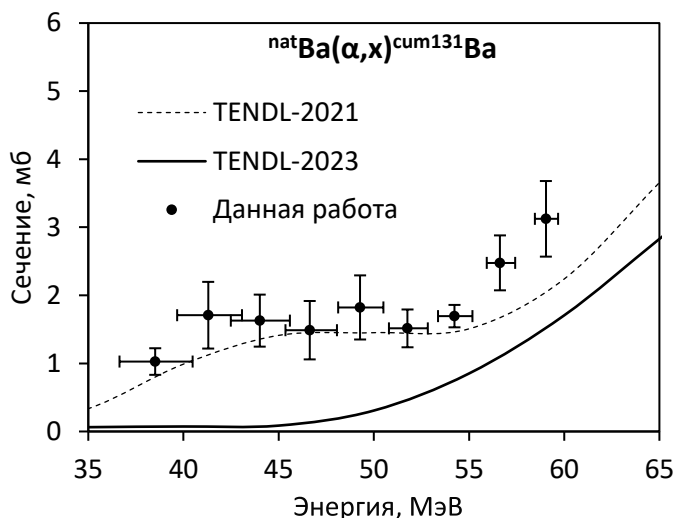


Рисунок 28 – Сечения ядерной реакции  ${}^{\text{nat}}\text{Ba}(\alpha, x){}^{131\text{m}}\text{Ba}$ , полученные в настоящей работе, и их сравнение с данными библиотек TENDL-2021 и TENDL-2023

### 3.1.10 Сечения образования ${}^{133\text{m}}\text{Ba}$

Образование  ${}^{133\text{m}}\text{Ba}$  ( $T_{1/2}=38,93$  ч) происходит по прямым реакциям. Распадается путем изомерного перехода (99,9896%) с испусканием гамма-квантов с энергией 275,925 кэВ ( $I_{\gamma}=17,7\%$ ).

В области энергий 41-52 МэВ смоделированные данные TENDL-2021 демонстрируют немного завышенные значения по сравнению с результатами экспериментов, в области более высоких энергий наблюдается согласованность данных в пределах погрешности (Рисунок 29).

Идентично библиотечным данным для ранее рассмотренных изотопов в библиотеке TENDL-2023 представлены заниженные значения сечений. Однако в случае  ${}^{133\text{m}}\text{Ba}$  экспериментальные результаты находятся в промежуточном интервале библиотечных значений.

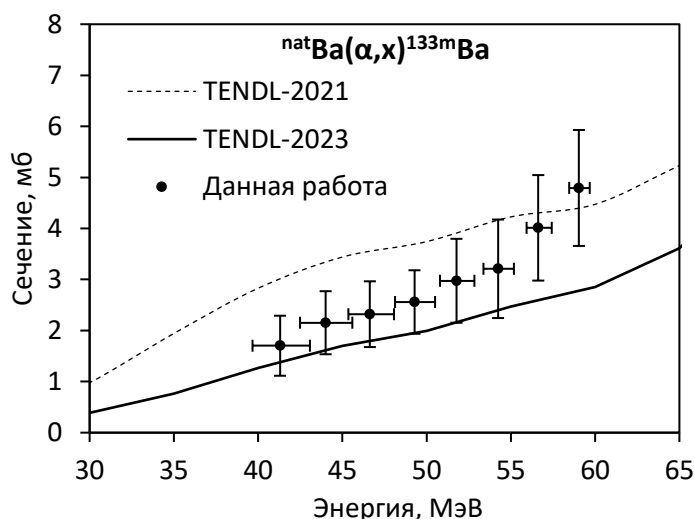


Рисунок 29 – Сечения ядерной реакции  $^{nat}\text{Ba}(\alpha, x)^{133m}\text{Ba}$ , полученные в настоящей работе, и их сравнение с данными библиотек TENDL-2021 и TENDL-2023

### 3.1.11 Сечения образования $^{135m}\text{Ba}$

$^{135m}\text{Ba}$  ( $T_{1/2}=28,7$  ч) распадается путем ИТ (100%) с испусканием гамма-квантов с энергией 268,218 кэВ ( $I_\gamma=16,0\%$ ), которые были использованы для измерения активности. Теоретические сечения из библиотеки TENDL-2021 значительно превосходят сечения, полученные в результате эксперимента (Рисунок 30). В эксперименте не наблюдалось пика в районе 26 МэВ, предсказанного моделью и соответствующего процессу  $^{135}\text{Ba}(\alpha, \alpha')^{135m}\text{Ba}$ . Данные TENDL-2023 не представлены на рисунке по причине низких значений, которые не превосходят 0,6 мб.

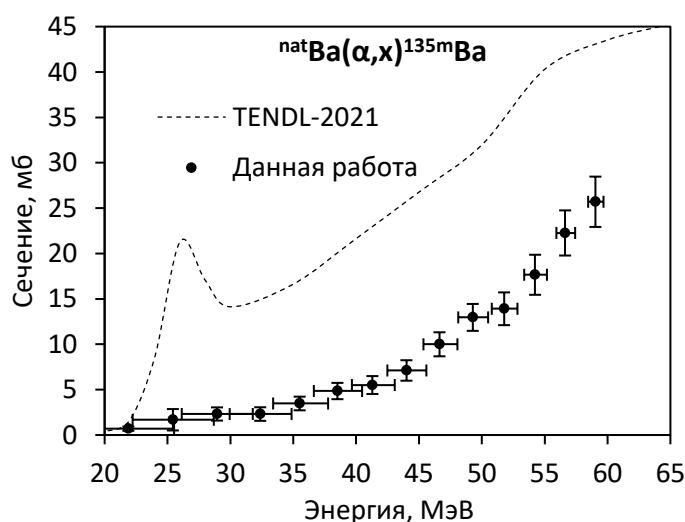


Рисунок 30 – Сечения ядерной реакции  $^{nat}\text{Ba}(\alpha, x)^{135m}\text{Ba}$ , полученные в настоящей работе, и их сравнение с данными библиотеки TENDL-2021

### 3.1.12 Выходы на толстой мишени

На основании измеренных сечений были рассчитаны выходы радионуклидов церия и лантана на толстой мишени в исследованном энергетическом диапазоне (60→20 МэВ). Зависимость выходов от входной энергии пучка приведена на рисунках 31-33.

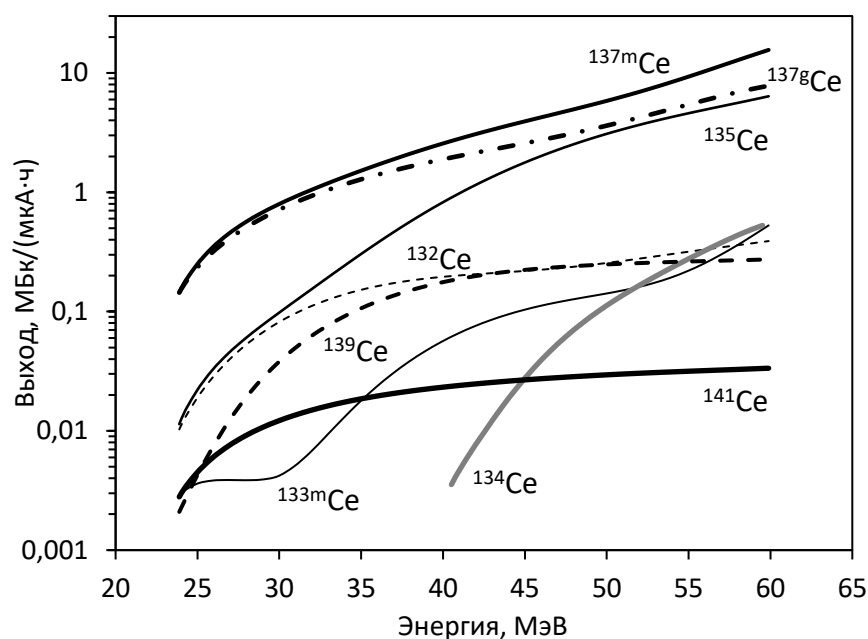


Рисунок 31 – Физические выходы радионуклидов церия в диапазоне энергий 60→20 МэВ на толстой мишени  $^{nat}\text{Ba}$  в реакциях под действием альфа-частиц

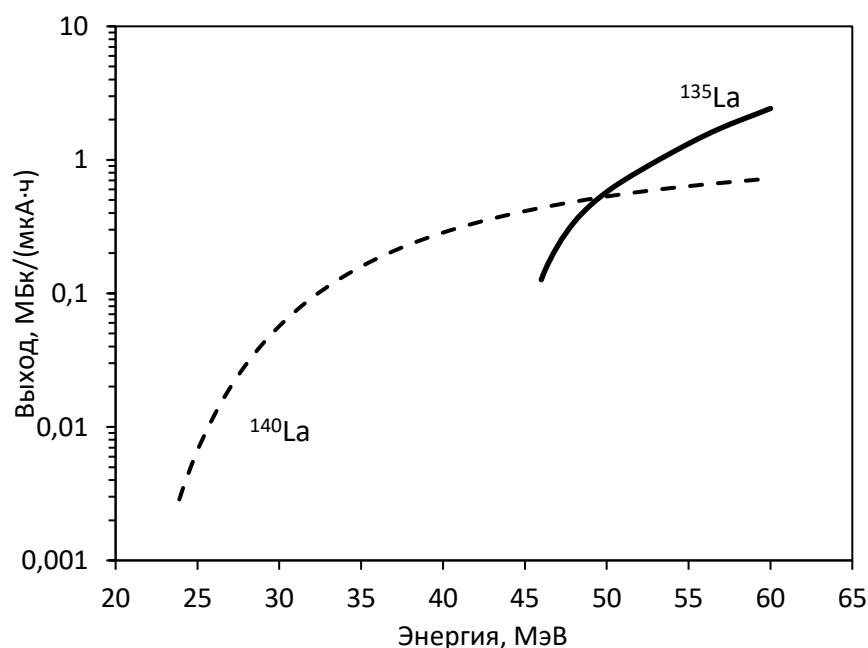


Рисунок 32 – Физические выходы радионуклидов лантана в диапазоне энергий 60→20 МэВ на толстой мишени  $^{nat}\text{Ba}$  в реакциях под действием альфа-частиц

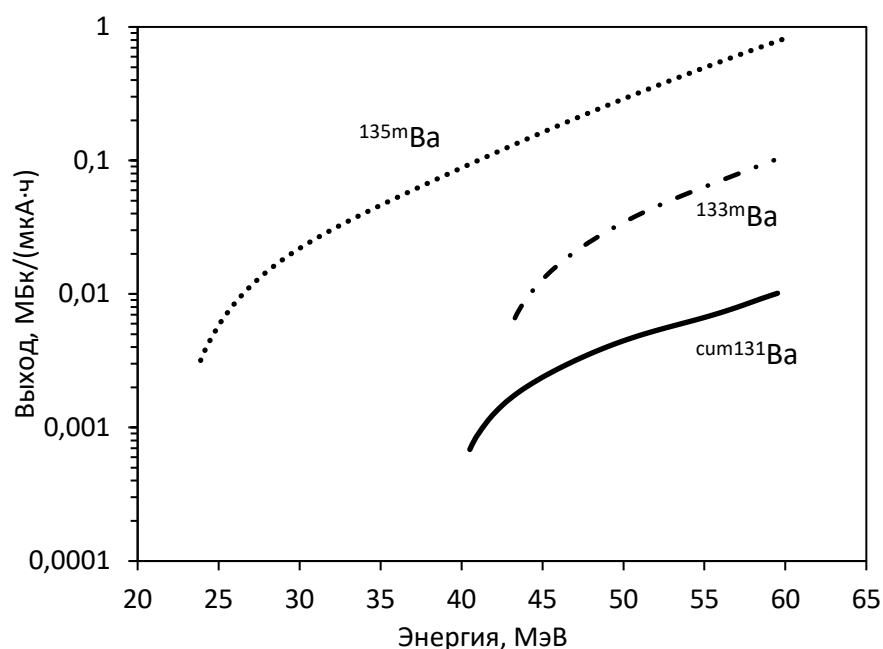


Рисунок 33 – Физические выходы радиоизотопов бария в диапазоне энергий 60→20 МэВ на толстой мишени  $^{\text{nat}}\text{Ba}$  в реакциях под действием альфа-частиц

### 3.1.13 Перспективы наработки $^{135}\text{La}$ и $^{134}\text{Ce}$

При облучении бария естественного изотопного состава альфа-частицами в диапазоне 60→45 МэВ образуется 2,4 МБк/мкАч  $^{135}\text{La}$ . Содержание примеси  $^{140}\text{La}$  при этом составляет 13,2% по активности. При сужении энергетического диапазона до 60→50 МэВ добиться существенного повышения радиоизотопной чистоты не удастся, выход же при этом падает (выход 1,8 МБк/мкАч и примесь 10,5%  $^{140}\text{La}$ ).

Дополнительное количество  $^{135}\text{La}$  может быть получено при распаде  $^{135}\text{Ce}$ . Выход  $^{135}\text{Ce}$  в диапазоне 60→45 МэВ составляет 4,6 МБк/мкАч. Церий может быть выделен из облученной мишени радиохимически, и тогда за счет распада  $^{135}\text{Ce}$  через сутки можно получить 2,2 МБк/мкАч  $^{135}\text{La}$ , свободного от  $^{140}\text{La}$  и с минимальным количеством других радиоизотопных примесей.

При использовании интенсивных пучков в десятки мкА при длительности облучения около суток открывается возможность получения  $^{135}\text{La}$  на уровне ГБк. Этот метод по производительности несколько уступает реакции под действием протонов. Выход процесса  $^{\text{nat}}\text{Ba}(p, xn)^{135}\text{La}$  составляет 5,6 МБк/мкАч при энергии 11,8 МэВ. Одновременно образуется 0,26 МБк/мкАч  $^{132}\text{La}$  [70]. С ростом энергии

протонов выход растет, и достигает 20 МБк/мкАч для  $^{135}\text{La}$  при 22 МэВ. Одновременно образуется 29 МБк/мкАч  $^{133}\text{La}$  [66].

При облучении естественного бария альфа-частицами в диапазоне энергий 60→45 МэВ образуется сравнительно немного  $^{134}\text{Ce}$  (0,50 МБк/мкАч) при значительном количестве примесей. Так, выход  $^{135}\text{Ce}$  в этом же диапазоне примерно на порядок больше, чем целевого продукта. Реакция  $^{139}\text{La}(p,6n)^{134}\text{Ce}$ , протекающая под действием протонов средней энергии, имеет гораздо более высокий выход, равный 73,2 МБк/мкАч (72,1→62,1 МэВ) [79]. Этот метод также не позволяет получить радиоизотопно чистый продукт, но количество примесей значительно ниже (на ЕОВ составляет: 0,091% для  $^{139}\text{Ce}$ ; 33,2% для  $^{137\text{m}}\text{Ce}$  и 178% для  $^{135}\text{Ce}$  [79]).

### 3.2 Реакции $^{133}\text{Cs}(\alpha, x)$

Данная глава посвящена описанию эксперимента по измерению сечений реакций  $^{133}\text{Cs}(\alpha, x)$  для получения новых ядерных данных и сравнения с другими имеющимися способами получения радиоизотопов лантана.

В результате облучения хлорида цезия альфа-частицами были получены радиоизотопы лантана, бария и цезия. Их ядерно-физические характеристики и возможные пути образования приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Основные продукты реакций, их свойства и пути образования

| Нуклид                    | $T_{1/2}$ | Тип распада   | $E_\gamma$ , кэВ           | $I_\gamma$ , %       | Реакция образования                 | Энерг. эффект реакции, МэВ |
|---------------------------|-----------|---------------|----------------------------|----------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| $^{132}\text{La}$         | 4,8 ч     | ЕС, $\beta^+$ | 464,55<br>567,14<br>663,07 | 76,0<br>15,7<br>9,0  | $^{133}\text{Cs}(\alpha, 5n)$       | -42,28                     |
| $^{133}\text{La}$         | 3,912 ч   | ЕС, $\beta^+$ | 278,84<br>302,38<br>290,06 | 2,44<br>1,61<br>1,38 | $^{133}\text{Cs}(\alpha, 4n)$       | -32,44                     |
| $^{135}\text{La}$         | 19,5 ч    | ЕС, $\beta^+$ | 480,510                    | 1,52                 | $^{133}\text{Cs}(\alpha, 2n)$       | -15,15                     |
| $^{133\text{m}}\text{Ba}$ | 38,93 ч   | ИТ, ЕС        | 275,9                      | 17,7                 | $^{133}\text{Cs}(\alpha, d2n)$      | -27,37                     |
| $^{135\text{m}}\text{Ba}$ | 28,7 ч    | ИТ            | 268,218                    | 16,0                 | $^{133}\text{Cs}(\alpha, pn)$       | -13,16                     |
| $^{132}\text{Cs}$         | 6,48 сут  | ЕС, $\beta^+$ | 667,714                    | 97,59                | $^{133}\text{Cs}(\alpha, \alpha n)$ | -8,99                      |

Типичный гамма-спектр одной из облученных мишеней приведен на рисунке 34, на котором подписаны пики интересующих изотопов. Экспериментально полученные значения сечений отображены в таблице 11.

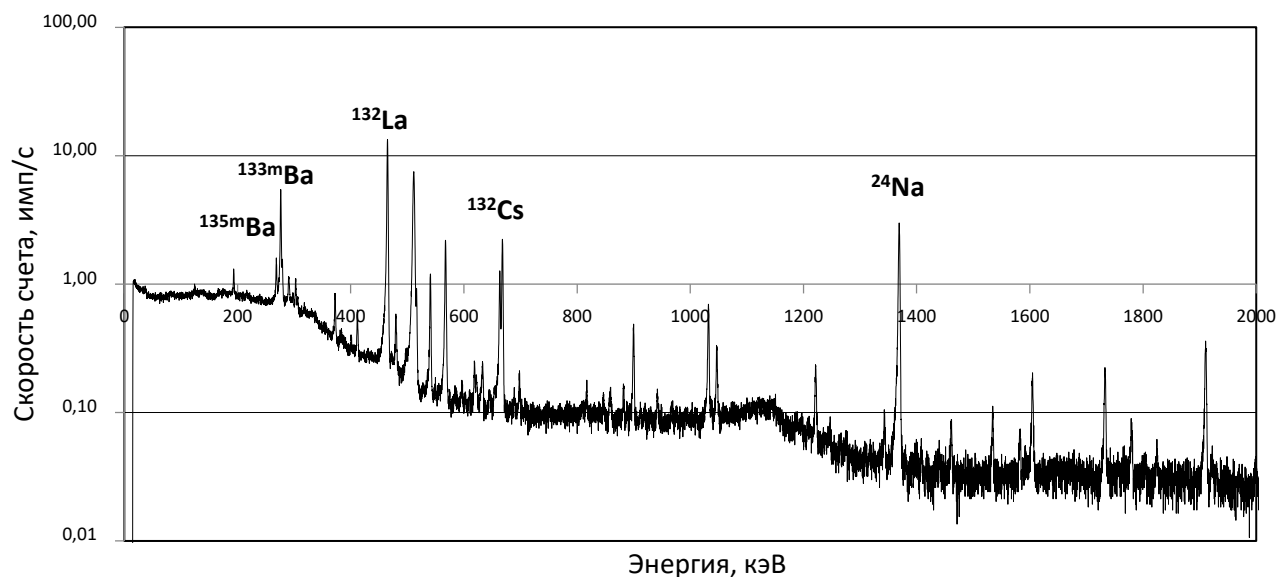


Рисунок 34 – Гамма-спектр облученной мишени из  $^{133}\text{CsCl}$

Таблица 11 – Сечения образования экспериментально полученных радиоизотопов лантана, бария и цезия в реакциях  $^{133}\text{Cs}(\alpha, x)$

| Энергия частиц, МэВ | Сечение, мб       |                   |                   |                   |                           |                           |
|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|---------------------------|
|                     | $^{132}\text{La}$ | $^{133}\text{La}$ | $^{135}\text{La}$ | $^{132}\text{Cs}$ | $^{133\text{m}}\text{Ba}$ | $^{135\text{m}}\text{Ba}$ |
| 58,1±0,7            | 71,5±8,4          | 580,8±76,1        | 105,3±32,9        | 48,6±5,6          | 80,7±9,3                  | 11,0±1,8                  |
| 55,6±0,8            | 74,6±8,8          | 654,3±86,6        | 105,1±36,5        | 45,6±5,3          | 69,9±8,1                  | 11,8±1,7                  |
| 53,3±1,0            | 41,2±4,8          | 809,8±103,6       | 74,4±18,8         | 46,7±5,4          | 62,2±7,2                  | 13,7±1,9                  |
| 50,9±1,1            | 15,3±1,8          | 953,3±117,2       | 52,8±8,8          | 47,5±5,4          | 51,3±6,0                  | 16,4±2,1                  |
| 48,5±1,3            | 3,1±0,4           | 920,5±113,0       | 54,3±6,9          | 45,5±5,2          | 36,3±4,3                  | 19,8±2,5                  |
| 46,2±1,5            | 0,4±0,1           | 948,6±123,5       | 78,4±10,4         | 49,8±5,8          | 26,9±3,1                  | 26,0±3,0                  |
| 44,1±1,7            | 0,2±0,1           | 609,3±78,9        | 78,8±11,7         | 42,1±4,9          | 13,6±1,6                  | 26,0±3,0                  |
| 42,0±1,9            | 0,2±0,1           | 290,1±40,4        | 85,3±10,5         | 32,7±3,7          | 6,3±0,8                   | 24,2±2,8                  |
| 39,9±2,0            | 0,1±0,1           | 124,1±22,9        | 126,1±15,7        | 30,6±3,5          | 3,9±0,6                   | 28,7±3,4                  |

### 3.2.1 Сечения образования $^{132}\text{La}$

Образование  $^{132}\text{La}$  происходит в результате ядерной реакции  $^{133}\text{Cs}(\alpha, 5n)$ . Измеренные значения сечений представлены на рисунке 35. При энергиях ниже 50 МэВ сечения образования  $^{132}\text{La}$  достигают низких значений (до 3,1 мб). При

энергиях частиц больше 50 МэВ теоретические данные библиотеки TENDL-2023 значительно превосходят экспериментальные результаты.

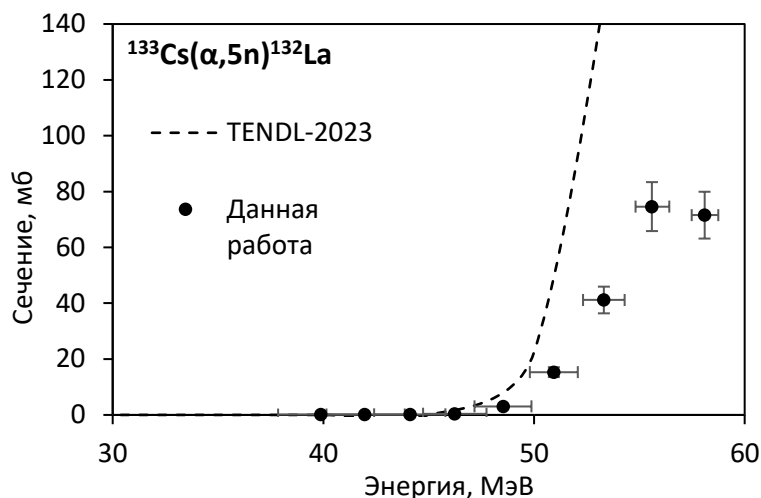


Рисунок 35 – Сечения ядерной реакции  $^{133}\text{Cs}(\alpha,5n)^{132}\text{La}$ , полученные в настоящей работе, их сравнение с данными библиотеки TENDL-2023

### 3.2.2 Сечения образования $^{133}\text{La}$

Образование  $^{133}\text{La}$  происходит в результате ядерной реакции  $^{133}\text{Cs}(\alpha,4n)$ . Измеренные значения сечений представлены на рисунке 36, также приведены результаты из работы [96].

Данные текущей работы незначительно уступают значениям теоретических данных библиотеки TENDL-2023. В работе Sathik (1996) получено только 4 экспериментальных значения, которые имеют большую погрешность и превосходят теоретические значения и значения данной работы.

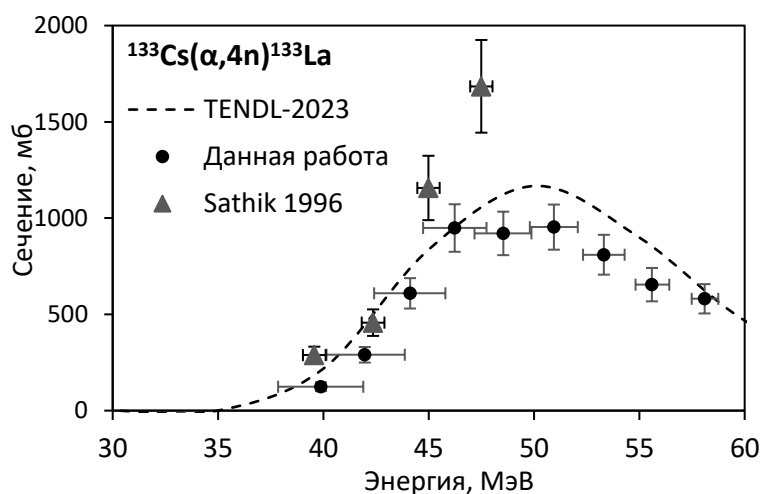


Рисунок 36 – Сечения ядерной реакции  $^{133}\text{Cs}(\alpha,4n)^{133}\text{La}$ , полученные в настоящей работе, их сравнение с данными библиотеки TENDL-2023 и работой других авторов

### 3.2.3 Сечения образования $^{135}\text{La}$

Образование  $^{135}\text{La}$  происходит в результате ядерной реакции  $^{133}\text{Cs}(\alpha, 2n)$ . Измеренные значения сечений представлены на рисунке 37. Исследуемый в данной работе диапазон энергий соответствует началу функции возбуждения. Полученные результаты согласуются с данными библиотеки TENDL-2023 и данными Sathik (1996) в данной области. Для полноценной проверки теоретических данных необходимо проведение дополнительных экспериментов по облучению мишеней альфа-частицами в энергетическом диапазоне 15-40 МэВ.

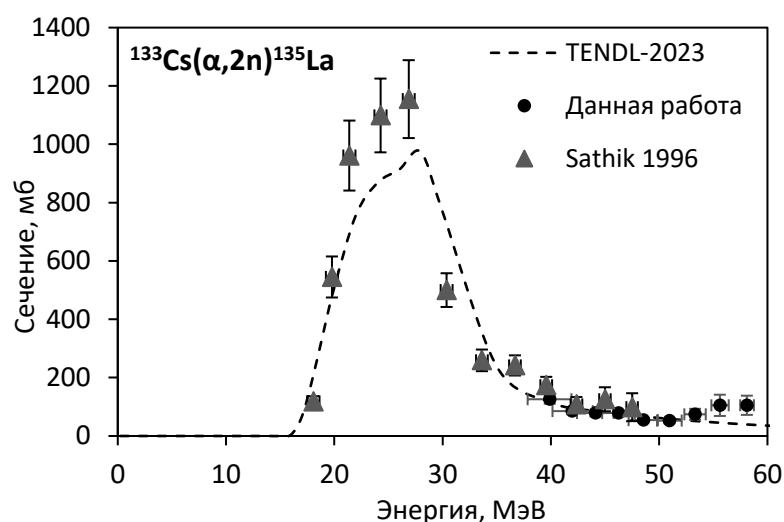


Рисунок 37 – Сечения ядерной реакции  $^{133}\text{Cs}(\alpha, 2n)^{135}\text{La}$ , полученные в настоящей работе, их сравнение с данными библиотеки TENDL-2023 и работой других авторов

### 3.2.4 Сечения образования $^{132}\text{Cs}$

Образование  $^{132}\text{Cs}$  происходит в результате ядерной реакции  $^{133}\text{Cs}(\alpha, n)$ . Идентификация  $^{132}\text{Cs}$  осуществлялась по единственной гамма-линии 667,714 кэВ ( $I_\gamma=97,59\%$ ).

Несмотря на хорошую статистику проведенных измерений, полученные значения сильно отличаются от данных библиотеки TENDL-2023. Форма функции возбуждения также не совпадает (Рисунок 38). Результаты других авторов в литературе отсутствуют.

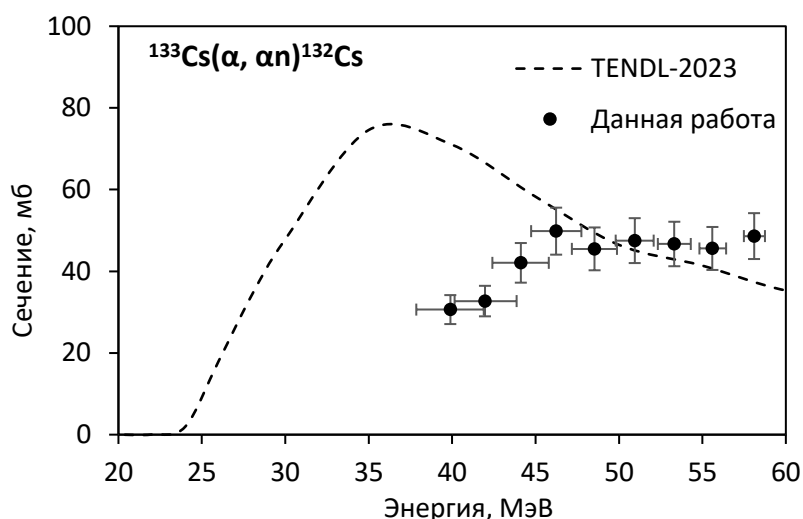


Рисунок 38 – Сечения ядерной реакции  $^{133}\text{Cs}(\alpha, \alpha n)^{132}\text{Cs}$ , полученные в настоящей работе, их сравнение с данными библиотеки TENDL-2023

### 3.2.5 Сечения образования $^{133\text{m}}\text{Ba}$

Образование  $^{133\text{m}}\text{Ba}$  происходит в результате ядерной реакции  $^{133}\text{Cs}(\alpha, d2n)$ . Экспериментальные результаты данной работы незначительно превосходят теоретические данные TENDL-2023 (Рисунок 39). Как было замечено в работе ранее, для метастабильных состояний библиотека TENDL-2023 предоставляет заниженные значения.

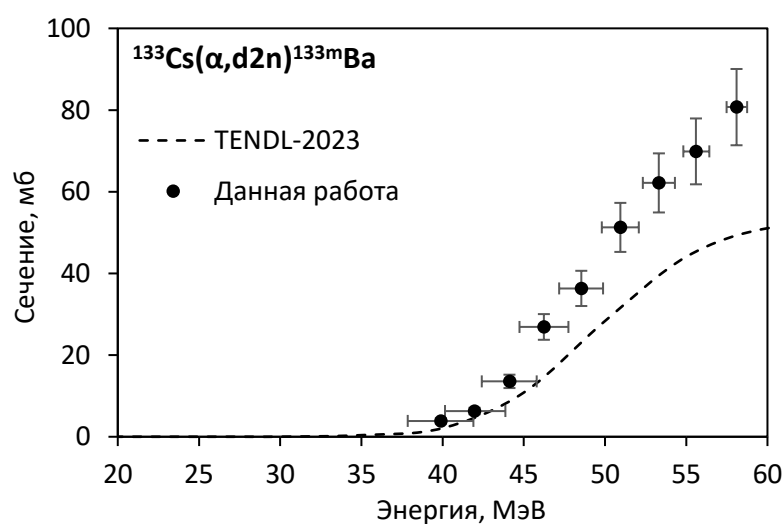


Рисунок 39 – Сечения ядерной реакции  $^{133}\text{Cs}(\alpha, d2n)^{133\text{m}}\text{Ba}$ , полученные в настоящей работе, их сравнение с данными библиотеки TENDL-2023

### 3.2.6 Сечения образования $^{135m}\text{Ba}$

Образование  $^{135m}\text{Ba}$  происходит в результате ядерной реакции  $^{133}\text{Cs}(\alpha, \text{pn})$ . Экспериментальные данные уступают теоретическим значениям TENDL-2023, однако форма функции возбуждения воспроизводится (Рисунок 40).

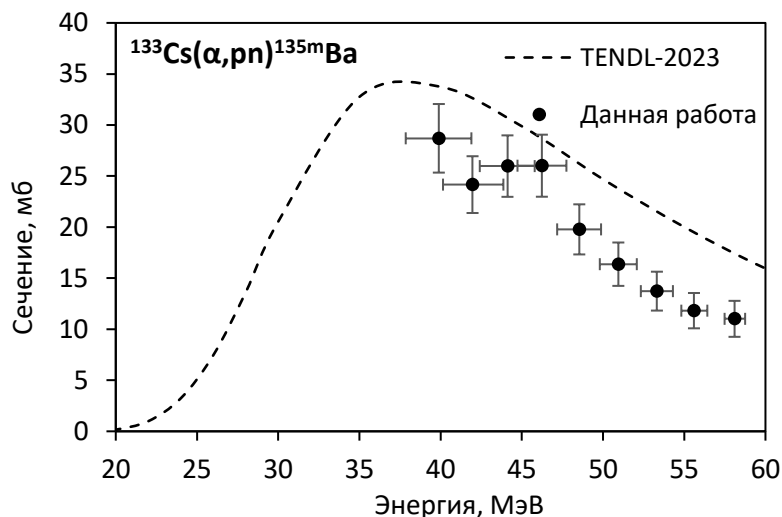


Рисунок 40 – Сечения ядерной реакции  $^{133}\text{Cs}(\alpha, \text{pn})^{135m}\text{Ba}$ , полученные в настоящей работе, их сравнение с данными библиотеки TENDL-2023

### 3.2.7 Выходы на толстой мишени

На основании измеренных сечений были рассчитаны выходы радионуклидов бария, цезия и лантана на толстой мишени в исследованном энергетическом диапазоне (58,1→39,9 МэВ). Зависимость выходов от входной энергии пучка приведена на рисунках 41-42.

При облучении альфа-частицами  $^{133}\text{Cs}$  в диапазоне 58,1→39,9 МэВ образуется 9,7 МБк/(мкА·ч)  $^{135}\text{La}$ , 432,8 МБк/(мкА·ч)  $^{133}\text{La}$ , 12,3 МБк/(мкА·ч)  $^{132}\text{La}$ . В данном диапазоне образуется в большем количестве  $^{133}\text{La}$ , однако избавиться от примесных изотопов лантана при использовании данного метода невозможно. Выходы других изотопов составили: 2,5 МБк/(мкА·ч)  $^{133m}\text{Ba}$ , 1,6 МБк/(мкА·ч)  $^{135m}\text{Ba}$ , 0,7 МБк/(мкА·ч)  $^{132}\text{Cs}$ ; с помощью радиохимического разделения данные изотопы могут быть отделены от целевого продукта.

За 8-ми часовое облучение альфа-частицами  $^{133}\text{Cs}$  в диапазоне энергий 58,1→39,9 МэВ при токе 1 мкА может быть наработано ~1,9 ГБк  $^{133}\text{La}$  с примесью  $^{132}\text{La}$  и  $^{135}\text{La}$  (6,8%).

За 2-х часовое облучение альфа-частицами  $^{133}\text{CsCl}$  в диапазоне энергий 58,1→39,9 МэВ при токе 10 мкА может быть наработано ~4 ГБк  $^{133}\text{La}$  с примесью  $^{132}\text{La}$  и  $^{135}\text{La}$  (5,3%).

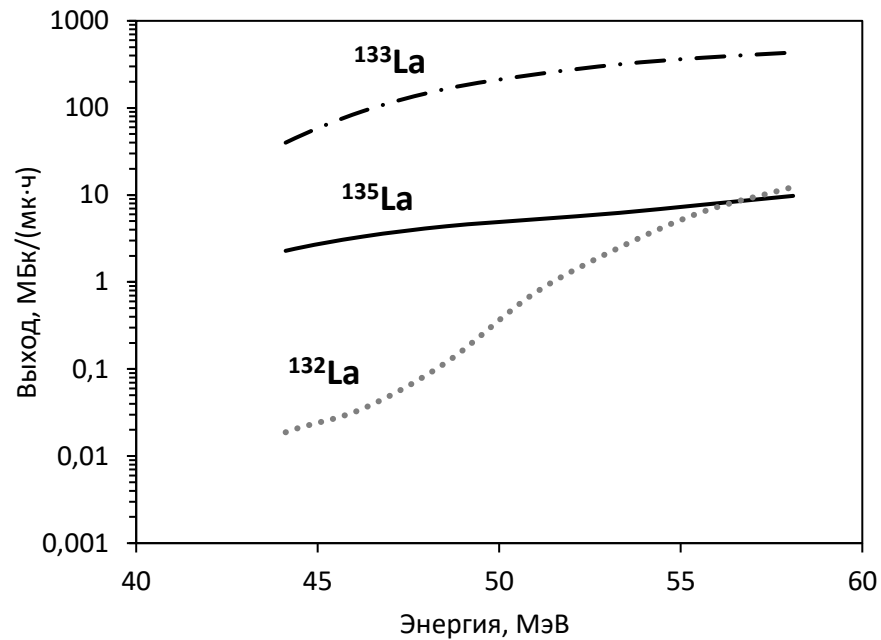


Рисунок 41 – Физические выходы радиоизотопов лантана в энергетическом диапазоне 58,1→39,9 МэВ на толстой мишени  $^{133}\text{Cs}$  в реакциях под действием альфа-частиц

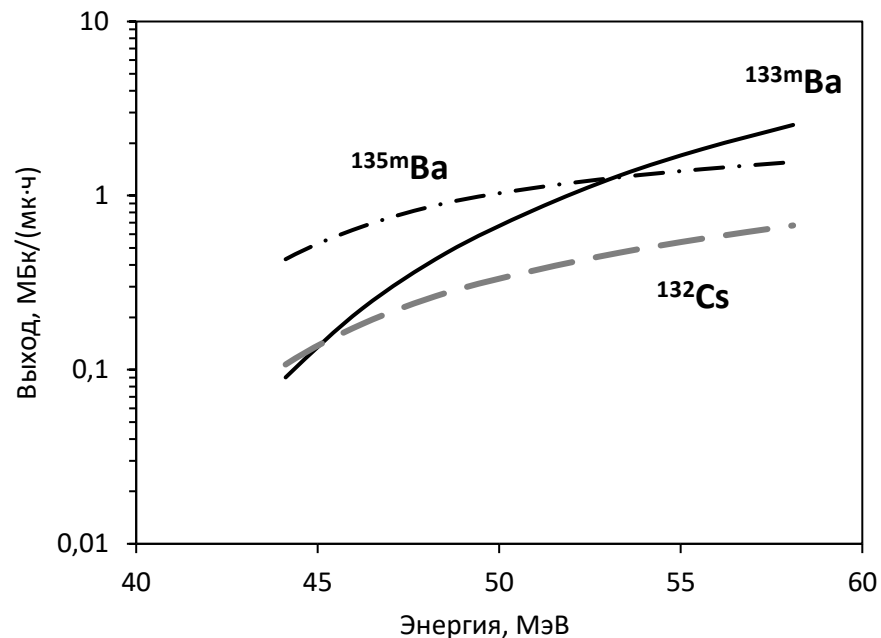


Рисунок 42 – Физические выходы радиоизотопов бария и цезия в энергетическом диапазоне 58,1→39,9 МэВ на толстой мишени  $^{133}\text{Cs}$  в реакциях под действием альфа-частиц

### 3.3 Реакции $^{135}\text{Ba}(\text{p},\text{x})$

Данная глава посвящена описанию результата облучений  $^{135}\text{BaCO}_3$  протонами с энергией 30 МэВ. В таблице 12 представлены идентифицированные продукты реакции  $^{135}\text{Ba}(\text{p},\text{x})$ , в таблице 13 – численные значения полученных сечений реакций.

Таблица 12 – Продукты реакции  $^{135}\text{Ba}(\text{p},\text{x})$  и их ядерно-физические свойства

| Нуклид                    | $T_{1/2}$ | Тип распада  | $E_\gamma$ , кэВ | $I_\gamma$ , % | Реакция образования                                                                    | Энерг. эффект реакции, МэВ |
|---------------------------|-----------|--------------|------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| $^{133}\text{La}$         | 3,912 ч   | ЕС $\beta^+$ | 278,8            | 2,44           | $^{135}\text{Ba}(\text{p},3\text{n})$                                                  | -19,3                      |
| $^{135}\text{La}$         | 19,5 ч    | ЕС $\beta^+$ | 480,5            | 1,52           | $^{135}\text{Ba}(\text{p},\text{n})$                                                   | -1,9                       |
| $^{133\text{m}}\text{Ba}$ | 38,93 ч   | ИТ, ЕС       | 275,9            | 17,7           | $^{135}\text{Ba}(\text{p},\text{p}2\text{n})$<br>$^{135}\text{Ba}(\text{p},\text{dn})$ | -16,4<br>-14,2             |
| $^{135\text{m}}\text{Ba}$ | 28,7 ч    | ИТ           | 268,2            | 16             | $^{135}\text{Ba}(\text{p},\text{p}')$                                                  | -0,27                      |

#### 3.3.1 Сечения образования $^{133}\text{La}$ , $^{135}\text{La}$ , $^{133\text{m}}\text{Ba}$ , $^{135\text{m}}\text{Ba}$

Экспериментально определены сечения реакций  $^{135}\text{Ba}(\text{p},\text{x})$   $^{133,135}\text{La}$ ,  $^{133\text{m},135\text{m}}\text{Ba}$  в энергетическом диапазоне 29,8→3,5 МэВ. Сечения для данных реакций были изучены впервые, поэтому результаты текущей работы пополняют базу экспериментальных ядерных данных.

Полученные значения  $^{135}\text{La}$  и  $^{133\text{m}}\text{Ba}$  согласуются с теоретическими данными, взятыми из TENDL-2023, экспериментальные сечения  $^{133}\text{La}$  достигают больших значений, в области более высоких энергий экспериментальные сечения  $^{135\text{m}}\text{Ba}$  имеют разброс и несколько меньше теоретических данных.

Таблица 13 – Сечения образования экспериментально радиоизотопов  $^{133,135}\text{La}$ ,  $^{133\text{m},135\text{m}}\text{Ba}$

| Энергия частиц, МэВ | Сечение, мб       |                   |                           |                           |
|---------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|---------------------------|
|                     | $^{133}\text{La}$ | $^{135}\text{La}$ | $^{133\text{m}}\text{Ba}$ | $^{135\text{m}}\text{Ba}$ |
| 29,8±0,5            | 1214,8±136,8      | 71,2±11,3         | 39,5±4,6                  | 41,9±4,9                  |
| 28,0±0,6            | 1127,4±128,7      | 42,3±6,7          | 22,6±2,6                  | 34,7±4,0                  |
| 27,1±0,6            | 1203,3±136,9      | 55,8±8,5          | 20,0±2,3                  | 40,9±4,7                  |
| 25,9±0,7            | 1173,2±135,3      | 65,9±10,4         | 13,3±1,6                  | 43,6±5,0                  |
| 25,0±0,7            | 1005,2±113,5      | 107,7±15,5        | 9,6±1,3                   | 45,3±5,3                  |

|          |             |            |         |          |
|----------|-------------|------------|---------|----------|
| 24,1±0,8 | 882,1±103,1 | 84,4±12,5  | 5,8±0,8 | 44,7±5,1 |
| 23,1±0,8 | 551,0±66,5  | 78,3±11,8  | 3,3±0,5 | 41,1±4,7 |
| 22,0±0,9 | 197,6±26,0  | 59,8±9,2   | 1,5±0,3 | 28,1±3,3 |
| 19,8±1,0 | 15,7±9,7    | 121,3±16,5 | 0,7±0,5 | 36,4±4,3 |
| 17,0±1,2 |             | 119,1±15,3 |         | 25,0±2,9 |
| 15,5±1,3 |             | 193,7±23,0 |         | 18,8±2,2 |
| 14,1±1,4 |             | 355,6±43,6 |         | 13,9±1,6 |
| 13,1±1,5 |             | 544,2±62,3 |         | 12,4±1,6 |
| 12,1±1,5 |             | 783,9±91,0 |         | 10,4±1,4 |
| 11,3±1,7 |             | 540,5±65,0 |         | 6,3±0,8  |
| 10,0±1,9 |             | 321,0±37,8 |         | 3,5±0,5  |
| 9,5±1,7  |             | 423,5±51,9 |         | 3,4±0,9  |
| 8,3±2,1  |             | 116,0±16,6 |         | 1,5±0,3  |
| 7,2±2,4  |             | 92,7±13,0  |         | 2,1±0,3  |
| 6,7±2,2  |             | 61,8±12,0  |         | 1,4±0,6  |
| 3,5±3,0  |             | 3,3±2,0    |         | 1,9±0,4  |

На рисунках 43-46 приведены функции возбуждения для продуктов реакций  $^{135}\text{Ba}(p,x)$  и их сравнение с теоретическими кривыми из TENDL-2023.

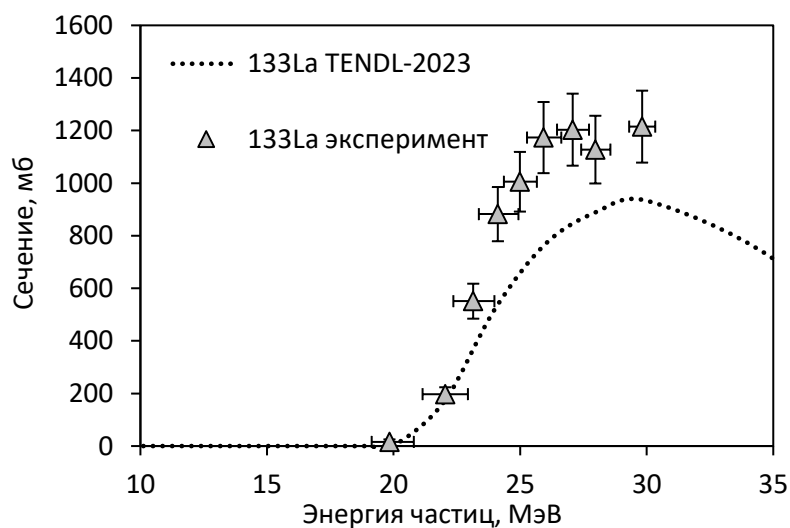


Рисунок 43 – Сечения реакций  $^{135}\text{Ba}(p,x)^{133}\text{La}$

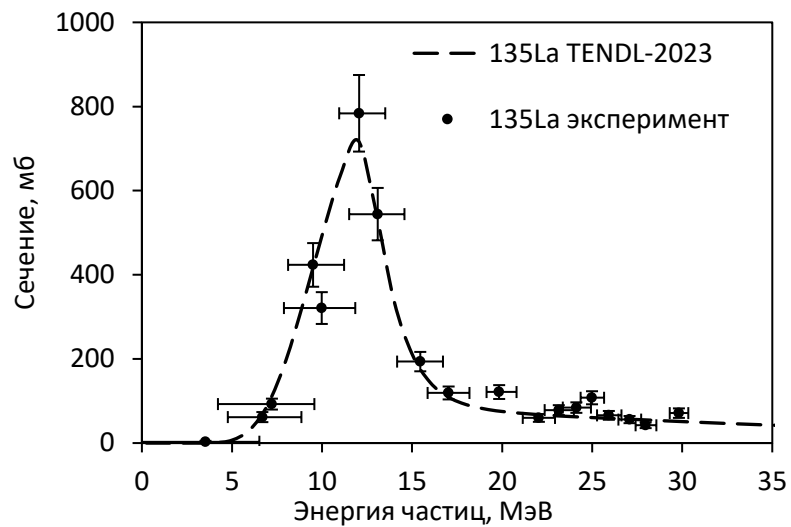


Рисунок 44 – Сечения реакций  $^{135}\text{Ba}(p,x)^{135}\text{La}$

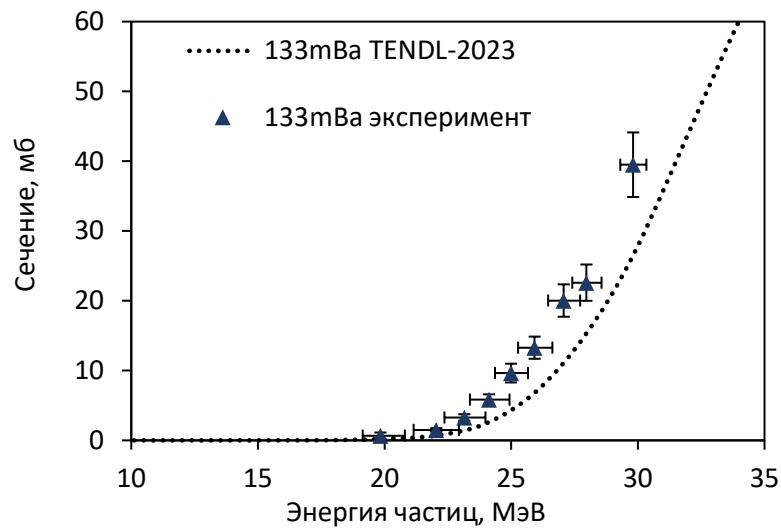


Рисунок 45 – Сечения реакций  $^{135}\text{Ba}(p,x)^{133\text{m}}\text{Ba}$

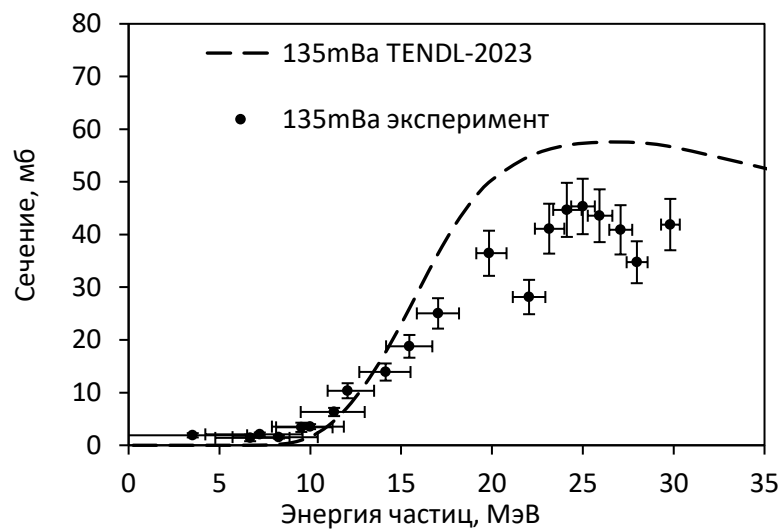


Рисунок 46 – Сечения реакций  $^{135}\text{Ba}(p,x)^{135\text{m}}\text{Ba}$

### 3.3.2 Выходы на толстой мишени

На основании измеренных сечений были рассчитаны выходы радионуклидов бария, цезия и лантана на толстой мишени в исследованном энергетическом диапазоне (29,8→19,8 МэВ). Зависимость выходов от энергии пучка приведена на рисунках 47-48.

При облучении протонами металлического  $^{135}\text{Ba}$  в диапазоне 29,8→19,8 МэВ образуется 3,3 ГБк/(мкА·ч)  $^{133}\text{La}$ , 56,3 МБк/(мкА·ч)  $^{135}\text{La}$ . Выходы других изотопов составили: 5,3 МБк/(мкА·ч)  $^{133\text{m}}\text{Ba}$ , 21,1 МБк/(мкА·ч)  $^{135\text{m}}\text{Ba}$ .

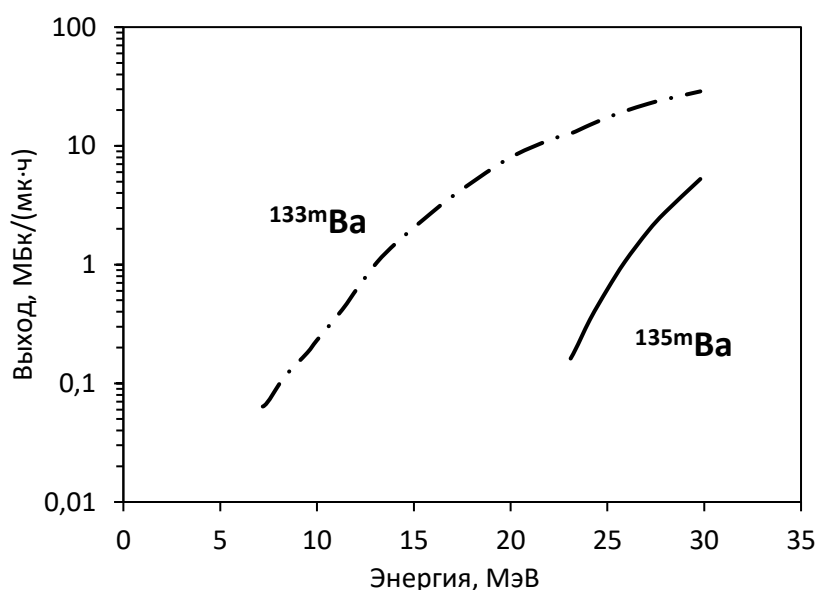


Рисунок 47 – Физические выходы  $^{133\text{m}}\text{Ba}$  и  $^{135\text{m}}\text{Ba}$ , полученных в результате реакций  $^{135}\text{Ba}(p,x)$

За 1 час облучения протонами  $^{135}\text{Ba}$  в диапазоне 29,8→19,8 МэВ при токе 1 мкА может быть наработано 3,0 ГБк  $^{133}\text{La}$  с примесью  $^{135}\text{La}$  (1,8%). За аналогичное 2-х часовое облучение при токе 10 мкА может быть наработано 5,6 ГБк  $^{133}\text{La}$  с примесью  $^{135}\text{La}$  (2,0%). Данный диапазон энергии подходит для получения  $^{133}\text{La}$ . При энергиях ниже 19,8 МэВ возможна наработка  $^{135}\text{La}$  без примеси  $^{133}\text{La}$ .

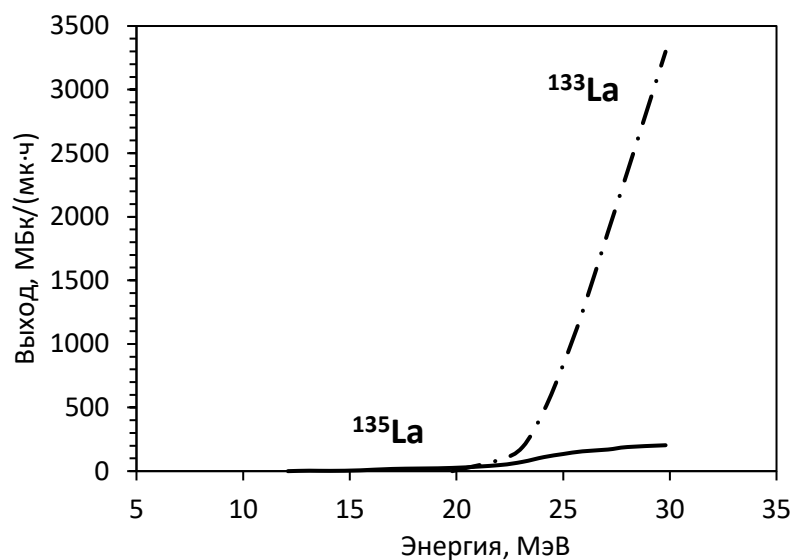


Рисунок 48 – Физические выходы  $^{133}\text{La}$  и  $^{135}\text{La}$ , полученных в результате реакций  $^{135}\text{Ba}(p,x)$

### 3.4 Реакции $^{136}\text{Ba}(p,x)$

В результате облучения карбоната бария-136 протонами были получены радиоизотопы лантана, бария и цезия (Таблица 14). Экспериментально полученные значения сечений отображены в таблице 15.

Таблица 14 – Основные продукты реакций, их свойства и пути образования

| Нуклид             | $T_{1/2}$ | Тип распада   | $E_\gamma$ , кэВ | $I_\gamma$ , % | Основные пути           | Энергетический эффект реакции, МэВ |
|--------------------|-----------|---------------|------------------|----------------|-------------------------|------------------------------------|
| $^{133}\text{La}$  | 3,912 ч   | EC, $\beta^+$ | 278,84           | 2,44           | $^{136}\text{Ba}(p,4n)$ | -28,4                              |
|                    |           |               | 302,38           | 1,61           | $^{135}\text{Ba}(p,3n)$ | -19,3                              |
|                    |           |               | 290,06           | 1,38           |                         |                                    |
| $^{135}\text{La}$  | 19,5 ч    | EC, $\beta^+$ | 480,510          | 1,52           | $^{136}\text{Ba}(p,2n)$ | -11,1                              |
| $^{135m}\text{Ba}$ | 28,7 ч    | IT            | 268,218          | 16             | $^{136}\text{Ba}(p,d)$  | -6,9                               |
|                    |           |               |                  |                | $^{136}\text{Ba}(p,pn)$ | -9,1                               |
| $^{132}\text{Cs}$  | 6,48 сут  | EC, $\beta^+$ | 667,714          | 97,59          | $^{136}\text{Ba}(p,an)$ | -4,9                               |

Таблица 15 – Экспериментальные значения сечений образования радиоизотопов лантана, бария и цезия

| Энергия<br>частиц,<br>МэВ | Сечение, мб                                  |                                       |                                        |                                              |
|---------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|
|                           | обогащ $^{136}\text{Ba}(p,x)^{133}\text{La}$ | $^{136}\text{Ba}(p,n)^{135}\text{La}$ | $^{136}\text{Ba}(p,x)^{135m}\text{Ba}$ | $^{136}\text{Ba}(p,\alpha n)^{132}\text{Cs}$ |
| 29,6±0,5                  | 10,8±1,4                                     | 226,7±30,1                            | 76,8±8,8                               | 6,4±0,9                                      |
| 29,3±0,6                  | 7,1±1,6                                      | 209,2±28,4                            | 64,6±7,9                               | 6,9±1,3                                      |
| 28,5±0,6                  | 9,5±1,3                                      | 275,5±35,6                            | 79,7±9,1                               | 6,2±0,9                                      |
| 27,8±0,6                  | 9,0±2,1                                      | 327,8±42,6                            | 75,9±9,4                               | 7,2±1,4                                      |
| 26,9±0,7                  | 10,0±1,4                                     | 466,5±57,6                            | 82,5±9,5                               | 6,7±1,0                                      |
| 26,1±0,7                  | 8,2±2,4                                      | 576,4±72,8                            | 73,7±9,3                               | 4,3±1,3                                      |
| 25,4±0,7                  | 8,6±1,3                                      | 626,1±75,5                            | 69,0±7,9                               | 5,3±0,8                                      |
| 24,6±0,7                  | 5,0±0,8                                      | 753,1±94,9                            | 53,6,1±7,3                             | 3,3±1,4                                      |
| 23,6±0,8                  |                                              | 787,5±92,4                            | 44,2±5,1                               | 2,7±0,5                                      |
| 23,0±0,8                  |                                              | 1066,0±123,1                          | 39,5±4,9                               | 1,9±0,6                                      |
| 21,6±1,1                  |                                              | 1166,8±137,3                          | 32,1±4,4                               |                                              |
| 20,7±1,0                  |                                              | 1094,3±124,9                          | 28,1±3,2                               |                                              |
| 19,8±1,2                  |                                              | 1023,4±121,0                          | 17,9±2,6                               |                                              |
| 18,0±1,4                  |                                              | 1027,5±123,2                          | 10,5±2,2                               |                                              |
| 17,4±1,4                  |                                              | 969,4±115,8                           | 8,5±1,8                                |                                              |
| 15,3±1,6                  |                                              | 807,5±99,8                            | 1,0±1,3                                |                                              |
| 15,2±1,3                  |                                              | 402,6±48,8                            |                                        |                                              |
| 14,5±1,4                  |                                              | 673,7±80,9                            |                                        |                                              |
| 14,0±1,8                  |                                              | 435,0±62,7                            |                                        |                                              |
| 13,4±1,4                  |                                              | 302,1±39,2                            |                                        |                                              |

#### 3.4.1 Сечения образования $^{133}\text{La}$

$^{133}\text{La}$  ( $T_{1/2}=3,912$  ч) был идентифицирован по линиям 278,835 кэВ ( $I_\gamma=2,44\%$ ), 290,06 кэВ ( $I_\gamma=1,38\%$ ) и 302,38 кэВ ( $I_\gamma=1,61\%$ ).

По реакции  $^{136}\text{Ba}(p,4n)^{133}\text{La}$  может образовываться при энергиях выше  $E_{\text{порог}}=28,6$  МэВ, однако соответствующие гамма-пики были обнаружены и на мишенях, которым соответствует энергия протонов ниже пороговой. Таким образом, необходимо учесть вклад реакций на примесных ядрах в материале мишени.

Для оценки вклада отдельных процессов были использованы данные из TENDL-2023 (рисунок 49). Как видно из рисунка, функция возбуждения для изотопной смеси мишени хорошо соотносится с экспериментальными данными. Причем основным процессом, приводящим к образованию  $^{133}\text{La}$ , является реакция

$^{135}\text{Ba}(p,3n)^{133}\text{La}$ . Незначительный вклад реакции  $^{134}\text{Ba}(p,2n)$  в функцию возбуждения для изотопной смеси мишени составляет  $\sim 0,3$  мб при 13 МэВ.

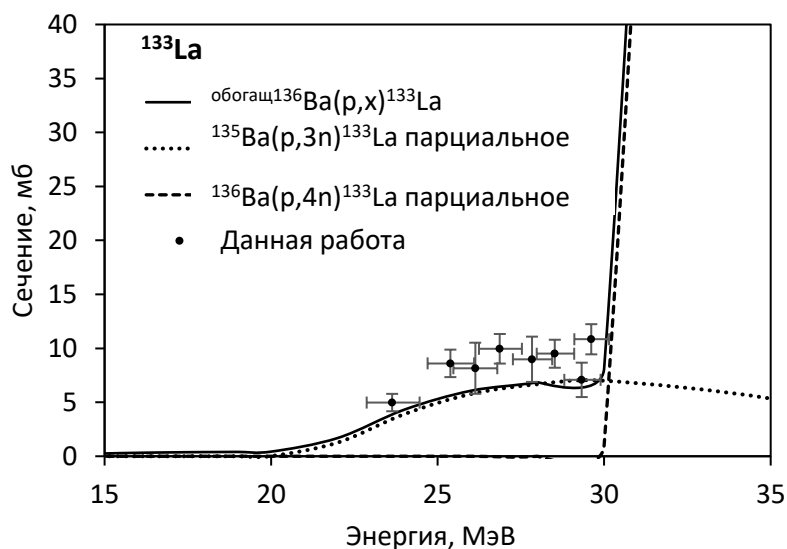


Рисунок 49 – Сечения ядерной реакции обогащ $^{136}\text{Ba}(p,x)^{133}\text{La}$ , полученные в настоящей работе, и их сравнение с данными TENDL-2023. При расчете использовался изотопный состав, соответствующий облученной мишени

### 3.4.2 Сечения образования $^{135}\text{La}$

Образование  $^{135}\text{La}$  ( $T_{1/2}=19,5$  ч) происходит в результате ядерной реакции  $^{136}\text{Ba}(p,2n)^{135}\text{La}$ .  $^{135}\text{La}$  распадается в стабильный  $^{135}\text{Ba}$ , испуская гамма-кванты с энергией 480,51 кэВ ( $I_\gamma=1,52\%$ ).

Измеренные сечения реакций образования  $^{135}\text{La}$  с учетом содержания  $^{136}\text{Ba}$  в мишени представлены на рисунке 50. Пик значений сечений приходится на диапазон энергий 22-18 МэВ, наибольшее значение 1166,8 мб соответствует энергии 21,6 МэВ. В пределах погрешности результаты, полученные в эксперименте, соотносятся с теоретически рассчитанными данными из базы TENDL-2023 по реакции  $^{136}\text{Ba}(p,2n)$ . Различия между функциями возбуждения для изотопной смеси и  $^{136}\text{Ba}(p,2n)$ , рассчитанных по TENDL-2023, существенно меньше неопределенности полученных в данной работе сечений.

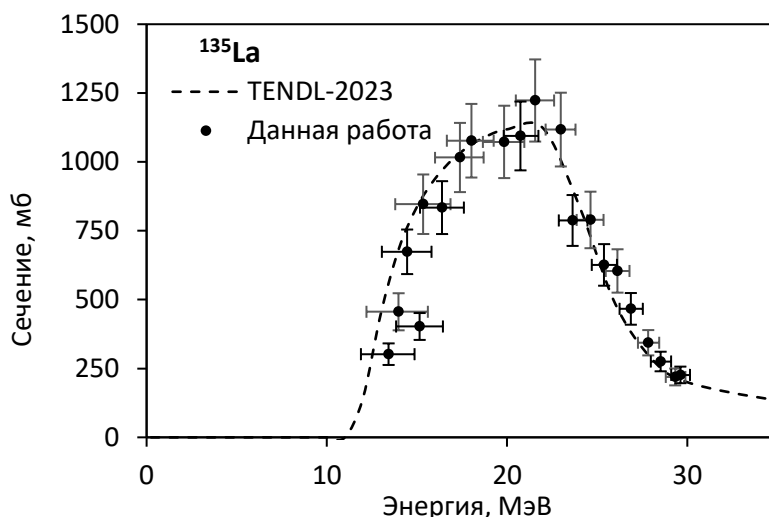


Рисунок 50 – Сечения ядерной реакции  $^{136}\text{Ba}(p,2n)^{135}\text{La}$ , полученные в настоящей работе, и их сравнение с данными библиотеки TENDL-2023

### 3.4.3 Сечения образования $^{135\text{m}}\text{Ba}$

Образование  $^{135\text{m}}\text{Ba}$  в ходе ядерной реакции  $^{136}\text{Ba}(p,x)^{135\text{m}}\text{Ba}$  протекает по двум возможным каналам (p,d) и (p,pn).  $^{135\text{m}}\text{Ba}$  ( $T_{1/2}=28,7$  ч) распадается путем ИТ (100%), для идентификации радионуклида использовалась единственная гамма-линия с энергией 268,218 кэВ ( $I_\gamma=16,0\%$ ).

Экспериментальные значения сечений образования  $^{135\text{m}}\text{Ba}$  для ядерной реакции  $^{136}\text{Ba}(p,x)^{135\text{m}}\text{Ba}$  представлены на рисунке 51.

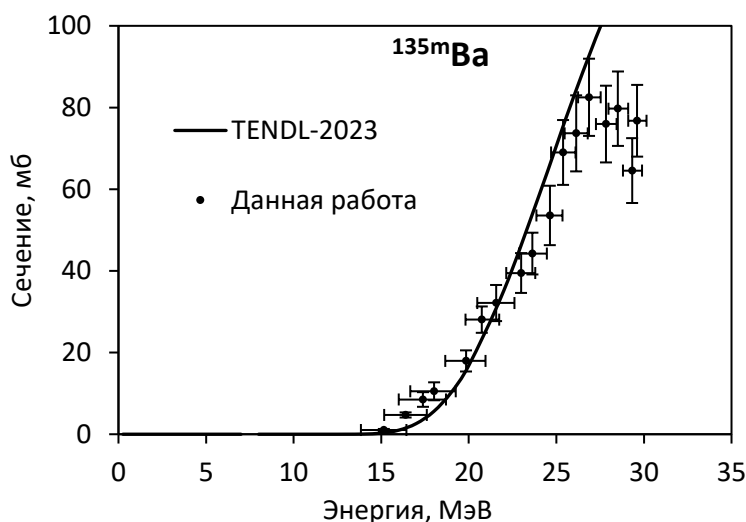


Рисунок 51 – Сечения ядерной реакции  $^{136}\text{Ba}(p,x)^{135\text{m}}\text{Ba}$ , полученные в настоящей работе, и их сравнение с данными библиотеки TENDL-2023

Они хорошо соотносятся с теоретически предсказанными значениями, взятыми из базы данных ядерных реакций TENDL-2023. Согласно данным из

TENDL-2023, вклад реакций на примесных ядрах в образование  $^{135m}\text{Ba}$  незначителен.

#### 3.4.4 Сечения образования $^{132}\text{Cs}$

$^{132}\text{Cs}$  ( $T_{1/2}=6,48$  сут) распадается путем ЕС  $\beta^+$  (98,13%) и  $\beta^-$  (1,87%). Для определения сечений использовалась единственная гамма-линия 667,714 кэВ ( $I_\gamma=97,59\%$ ), плохая статистика измерений послужила основной причиной высоких погрешностей полученных данных (14-42%). Полученная функция возбуждения изображена на рисунке 52. Согласно TENDL-2023, основной путь образования  $^{132}\text{Cs}$  при энергии протонов до 30 МэВ – реакция  $^{136}\text{Ba}(p,\alpha n)^{132}\text{Cs}$ . Образование  $^{132}\text{Cs}$  на примесных изотопах бария в мишени незначительно.

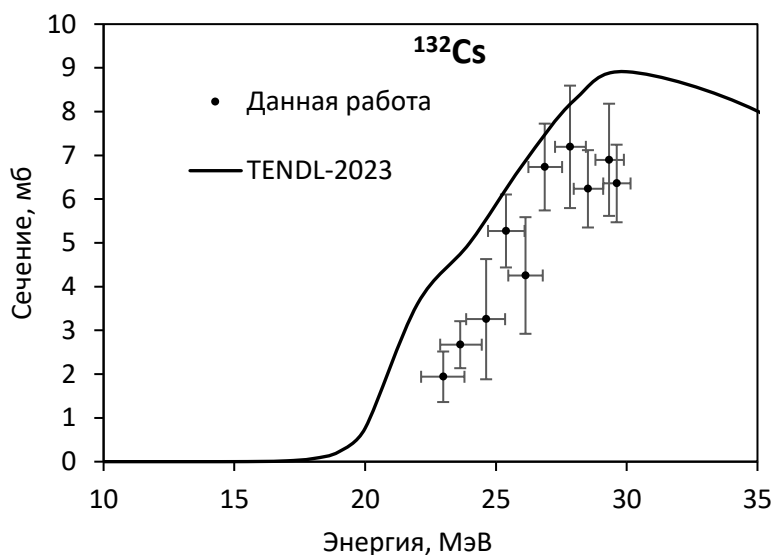


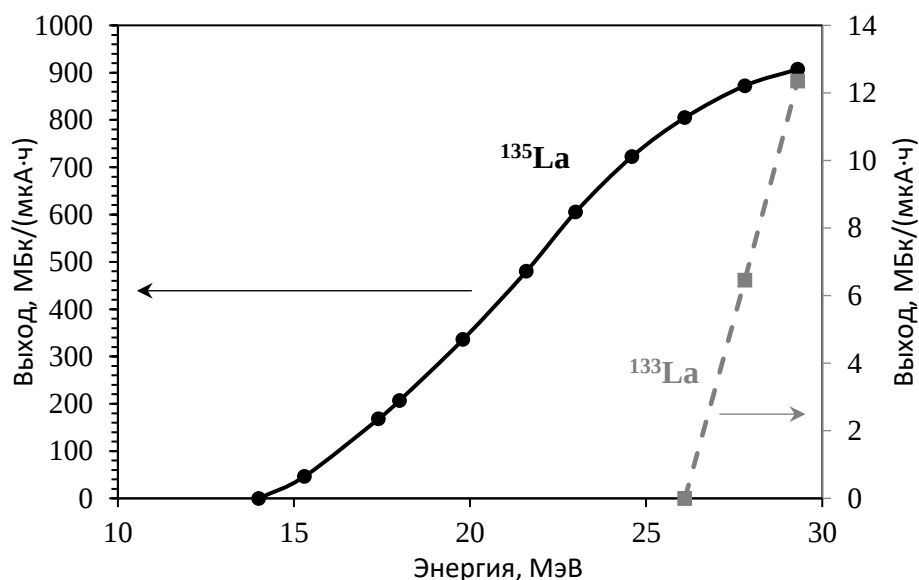
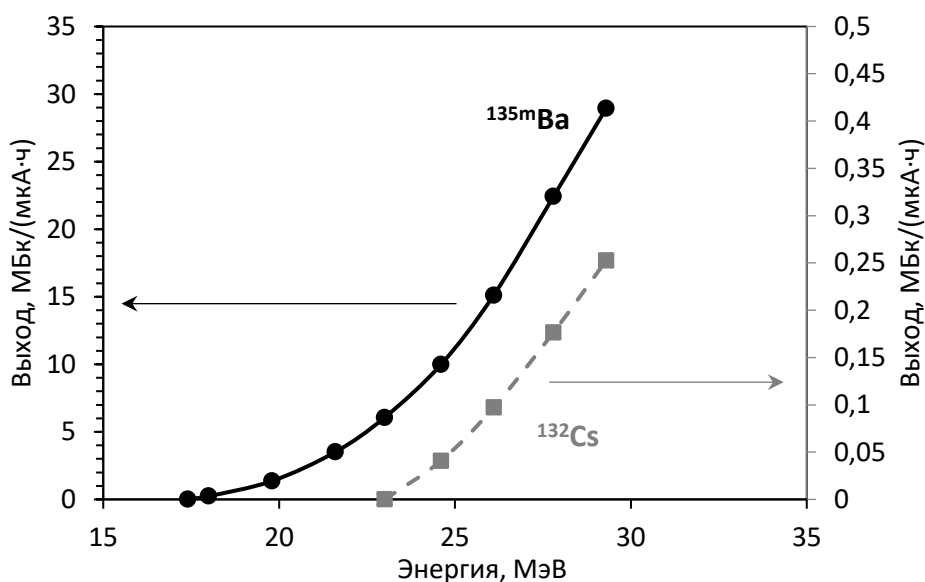
Рисунок 52 – Сечения ядерной реакции  $^{136}\text{Ba}(p,x)^{132}\text{Cs}$ , полученные в настоящей работе, и их сравнение с данными библиотеки TENDL-2023

#### 3.4.5 Выходы радионуклидов лантана

Рассчитанные на основе экспериментальных сечений физические выходы [97] радионуклидов для металлической мишени приведены на рисунках 53 и 54 и в таблице 16. При этом выход для  $^{133}\text{La}$  следует отнести только к мишени с использованным изотопным составом, т.к. он образуется, в основном, по реакции  $^{135}\text{Ba}(p,3n)^{133}\text{La}$ . Значения выходов радионуклидов были получены для металлической мишени.

Таблица 16 – Выходы радионуклидов

|                       | $^{136}\text{Ba}(p,2n)^{135}\text{La}$ | $^{136}\text{Ba}(p,x)^{135m}\text{Ba}$ | $^{136}\text{Ba}(p,\alpha n)^{132}\text{Cs}$ | обогащ $^{136}\text{Ba}(p,x)^{133}\text{La}$ |
|-----------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Диапазон энергий, МэВ | 29,3→14,0                              | 29,3→17,4                              | 29,3→23,0                                    | 29,3→26,1                                    |
| Выход, МБк/(мкА·ч)    | 907                                    | 29                                     | 0,3                                          | 12                                           |

Рисунок 53 – Физические выходы  $^{133}\text{La}$  и  $^{135}\text{La}$ , полученных в результате реакций  $^{136}\text{Ba}(p,x)$ Рисунок 54 – Физические выходы  $^{135m}\text{Ba}$  и  $^{132}\text{Cs}$ , полученных в результате реакций  $^{136}\text{Ba}(p,x)$ 

При расчетах выходов радионуклидов предполагалось использование металлического  $^{136}\text{Ba}$ , однако более доступной пригодной к облучению формой является карбонат бария. Поэтому был также сделан расчет выхода  $^{135}\text{La}$  при

облучении  $[^{136}\text{Ba}]\text{BaCO}_3$ . Как видно из рисунка 55, при начальной энергии протонов  $\sim 30$  МэВ выход радионуклида на мишенях из карбоната бария уступает практически в 2 раза. Однако это значение остается высоким и составляет 514,8 МБк/(мкА·ч).

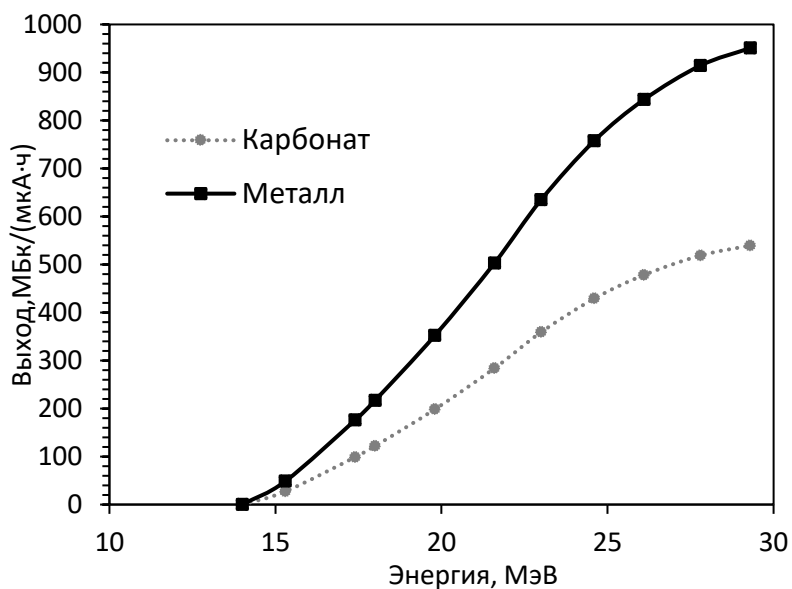


Рисунок 55 – Сравнение физических выходов  $^{135}\text{La}$  на мишенях из карбоната  $^{136}\text{Ba}$  и металлического  $^{136}\text{Ba}$  в реакциях под действием протонов

### 3.5 Перспективы наработки $^{133}\text{La}$

Для оценки необходимого количества  $^{133}\text{La}$  для диагностического применения в медицине стоит обратиться к уже используемым в ПЭТ и общепринятым уровням других радионуклидов, испускающих позитроны. Например, в 2025 году японскими учеными по всей стране были собраны значения референсных уровней активности в учреждениях, проводящих процедуры ядерной медицины, которые являются практическими ориентирами для оптимизации радиационного облучения пациентов при проведении медицинской визуализации [98]. Так, для широко используемого во всем мире диагностического радиофармпрепарата  $^{18}\text{F}$ -FDG характерное значение активности для процедуры составило 240 МБк. Как правило, данные показатели схожи в разных странах, но при непосредственном сравнении отдельных обследований в разных странах существуют различия. В значительной степени это объясняется разным уровнем

медицинского обслуживания и обновления оборудования в каждой стране и регионе, но на это также влияют расхождения в протоколах обследования, например, зависит ли доза введения от массы тела.

Другой часто используемый в диагностике радионуклид –  $^{68}\text{Ga}$ , который уже был упомянут в литературном обзоре. В статье 2017 года были описаны особенности использования  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATE для визуализации нейроэндокринных новообразований, в том числе приводились рекомендации Европейской ассоциации ядерной медицины рекомендуемая активность для получения изображения хорошего качества составляет от 2 МБк/кг массы тела (0,054 мКи/кг) до 200 МБк (5,4 мКи/кг), вводимых в виде внутривенной болюсной инъекции [99].

В данной работе на основе экспериментальных сечений был рассчитан выход на толстой мишени для реакции  $^{135}\text{Ba}(p,3n)^{133}\text{La}$  в энергетическом диапазоне 29,8→19,8 МэВ составил 3,3 ГБк/(мкА·ч). При облучении в энергетическом диапазоне 29,8→19,8 МэВ в течение 2 часов при токе 10 мкА можно наработать до 55,5 ГБк  $^{133}\text{La}$  с содержанием радиоизотопных примесей 2% на конец облучения ( $^{135}\text{La}$ ). Сравнивая с диагностическими дозами для широко применяемых радионуклидов, можно сделать вывод, что данная реакция позволяет получить количества  $^{133}\text{La}$ , равные нескольким процедурам, и является наиболее эффективным методом производства  $^{133}\text{La}$  для клинического применения.

### 3.6 Перспективы наработки $^{135}\text{La}$

Для оценки перспективности предложенного метода получения  $^{135}\text{La}$  по ядерной реакции  $^{136}\text{Ba}(p,2n)^{135}\text{La}$  было проведено сравнение данной реакции с результатами других работ (таблица 17, рисунок 56).

Основные примеси при получении  $^{135}\text{La}$  по реакции  $^{136}\text{Ba}(p,2n)^{135}\text{La}$  –  $^{132}\text{La}$  ( $T_{1/2}=4,8$  ч),  $^{133}\text{La}$  ( $T_{1/2}=3,912$  ч),  $^{134}\text{La}$  ( $T_{1/2}=6,45$  мин) и  $^{136}\text{La}$  ( $T_{1/2}=9,89$  мин) имеют короткие периоды полураспада в сравнении с целевым продуктом, поэтому их образование не является особой проблемой.

Таблица 17 – Сравнение основных способов производства  $^{135}\text{La}$ 

| Реакция                            | Энергетический диапазон, МэВ | Выход ЕОВ, МБк/(мкА·ч) | Ссылки        |
|------------------------------------|------------------------------|------------------------|---------------|
| $^{136}\text{Ba}(p,2n)$            | 29,3→14,0                    | 907                    | Данная работа |
| $^{135}\text{Ba}(p,n)$             | 29,8→19,8                    | 56,3                   | Данная работа |
| $^{\text{nat}}\text{Ba}(p,x)$      | 69,8→33,3                    | 1616                   | [100]         |
| $^{\text{nat}}\text{Ba}(p,x)$      | 44,2→11,9                    | 1099                   | [101]         |
| $^{\text{nat}}\text{Ba}(p,x)$      | 14,4→6,7                     | 19                     | [102]         |
| $^{\text{nat}}\text{Ba}(d,x)$      | 49,4→9,0                     | 700                    | [72]          |
| $^{\text{nat}}\text{Ba}(\alpha,x)$ | 59,0→44,0                    | 3,9                    | [103]         |
| $^{133}\text{Cs}(\alpha,2n)$       | 47,5→18,1                    | 63                     | [96]          |

Помимо работ из таблицы 17, полученных путем пересчета сечений реакций в выходы на металлической мишени, есть несколько работ с экспериментальными значениями выхода  $^{135}\text{La}$ .

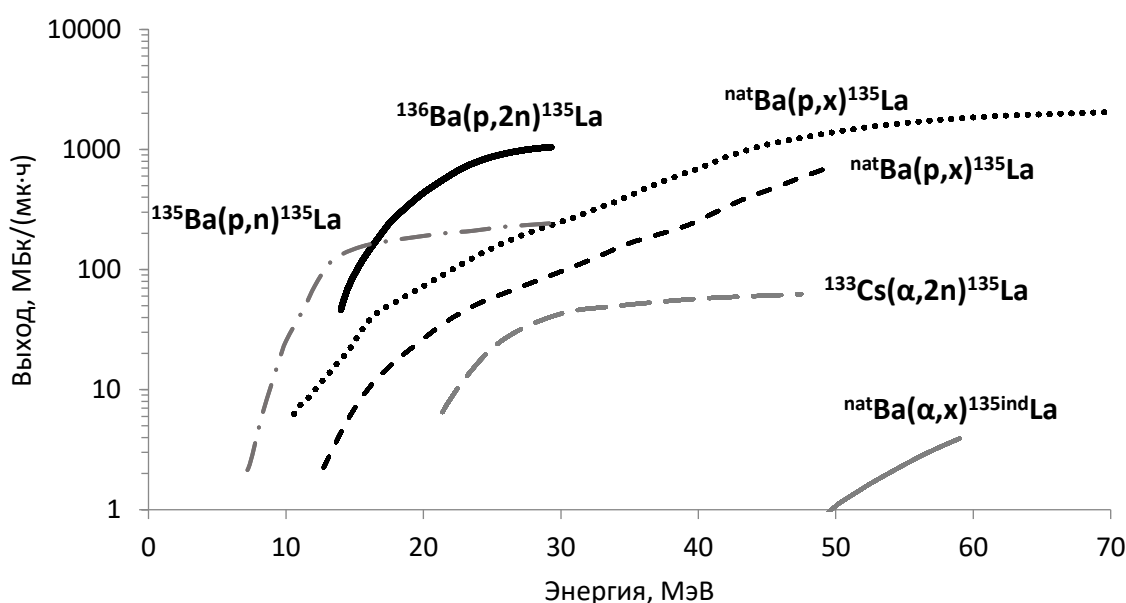


Рисунок 56 – Выходы  $^{135}\text{La}$  по разным реакциям, которые были рассчитаны из опубликованных экспериментальных сечений:  $^{136}\text{Ba}(p,2n)^{135}\text{La}$  и  $^{135}\text{Ba}(p,n)^{135}\text{La}$  – данная работа;  $^{\text{nat}}\text{Ba}(p,x)^{135}\text{La}$ ,  $^{\text{nat}}\text{Ba}(d,x)^{135}\text{La}$ ,  $^{133}\text{Cs}(\alpha,2n)^{135}\text{La}$ ,  $^{\text{nat}}\text{Ba}(\alpha,x)^{135}\text{La}$  – из работ, указанных в таблице 17

В работе [66] облучали мишени из металлического природного бария (200 мг) протонами с энергиями 22 МэВ и 11,9 МэВ в течение 25-200 минут при

токе 1-20 мкА. Они получили 166 МБк при 22 МэВ и 17,5 МБк при 11,9 МэВ. Также авторы приводят активность  $^{135}\text{La}$  на насыщении:  $561 \pm 17$  МБк/мкА при энергии 22 МэВ и  $60,6 \pm 2,8$  МБк/мкА для энергии 11,9 МэВ [66].

Авторы статьи [104] модернизировали мишенную конструкцию: использовали  $[^{135}\text{Ba}]\text{BaCO}_3$ , смешанный с алюминиевым порошком. Такая комбинация позволила избежать чувствительности металлического бария к влаге и окисляции без потери тепло- и электропроводности. При облучении 150-200 мг  $[^{135}\text{Ba}]\text{BaCO}_3$  протонами с энергией 16,5 МэВ и током 20 мкА в течение 4 часов по реакции  $^{135}\text{Ba}(p,n)^{135}\text{La}$  образовалось  $\sim 1,5$  ГБк  $^{135}\text{La}$  (с выходом на материале мишени  $\sim 19$  МБк/мкАч). Авторы также отметили, что различия в выходах для использованной конструкции в 8 раз выше, чем для аналогичной, но с  $[^{\text{nat}}\text{Ba}]\text{BaCO}_3$ .

Рассмотренный в данной работе метод получения  $^{135}\text{La}$  по реакции  $^{136}\text{Ba}(p,2n)$  дает выход несколько меньше, чем реакции  $^{\text{nat}}\text{Ba}(p,x)$  с протонами  $\sim 70$  МэВ и соизмерим с  $^{\text{nat}}\text{Ba}(d,x)$  с дейтронами  $\sim 50$  МэВ. Однако преимуществами реакции  $^{136}\text{Ba}(p,2n)$  являются большая доступность пучков протонов с 30 МэВ, меньшее количество примесей  $^{132,133}\text{La}$ , которые образуются через меньшее число каналов и меньшая толщина мишени, что упрощает изготовление, охлаждение и радиохимическую переработку мишени.

Изученная в данном исследовании реакция  $^{135}\text{Ba}(p,n)^{135}\text{La}$  в энергетическом диапазоне 29,8 $\rightarrow$ 3,5 МэВ дает выход на толстой мишени, равный 246 МБк/(мкА $\cdot$ ч). По данной реакции при облучении в течение 8 часов и токе 10 мкА в энергетическом диапазоне 19,8 $\rightarrow$ 3,5 МэВ возможна наработка 13,2 ГБк  $^{135}\text{La}$  (на конец облучения) без примеси  $^{133}\text{La}$ . В сравнении с реакцией  $^{135}\text{Ba}(p,n)$  реакция  $^{136}\text{Ba}(p,2n)$  может дать больший выход, т.к. известно, что сечения (p,n) реакций меньше, чем у (p,2n) в силу кулоновского барьера. Однако для реализации  $^{136}\text{Ba}(p,2n)$  реакции требуются ускорители с энергией  $\sim 30$  МэВ, а для  $^{135}\text{Ba}(p,n)$  – до 20 МэВ, что более реализуемо в клинических центрах на медицинских циклотронах.

Количественный расчет для оценки применимости реакции  $^{136}\text{Ba}(p,2n)$  для рутинной наработки  $^{135}\text{La}$  был проведен при следующих условиях: мишень из

карбоната бария [ $^{136}\text{Ba}$ ]BaCO<sub>3</sub> с изотопным составом, соответствующим данной работе ( $^{136}\text{Ba}$  – 95,4%,  $^{138}\text{Ba}$  – 2,25%,  $^{137}\text{Ba}$  – 1,56%,  $^{135}\text{Ba}$  – 0,75%,  $^{134}\text{Ba}$  – 0,04%), в изученном энергетическом диапазоне 29,3→14,0 МэВ, 1 мкА тока. Для оценки активностей короткоживущих  $^{134}\text{La}$  ( $T_{1/2}=6,45$  мин) и  $^{136}\text{La}$  ( $T_{1/2}=9,87$  мин) были взяты сечения из TENDL-2023 для изотопной смеси, для  $^{135}\text{La}$  и  $^{133}\text{La}$  – сечения, полученные в данной работе.

$^{134}\text{La}$  и  $^{136}\text{La}$  выходят на насыщение примерно за 4 часа облучения,  $^{133}\text{La}$  – за ~20 часов,  $^{135}\text{La}$  – за ~200 часов. При облучении в течение примерно 200 часов активность  $^{135}\text{La}$  составит 14,5 ГБк/мкА с содержанием примесей по активности  $^{133}\text{La}$  – 0,3%,  $^{134}\text{La}$  – 40%,  $^{136}\text{La}$  – 15%.

Более реалистичный сценарий облучения по реакции  $^{136}\text{Ba}(p,2n)^{135}\text{La}$  – в течение 20 часов, что примерно соответствует одному периоду полураспада  $^{135}\text{La}$  (рисунок 57). В таком случае, активность на ЕОВ  $^{135}\text{La}$  составит 7,4 ГБк/мкА, примесные активности –  $^{133}\text{La}$  – 0,6%,  $^{134}\text{La}$  – 84%,  $^{136}\text{La}$  – 30%. Благодаря коротким периодам полураспада примесных радионуклидов уже через 1 час после окончания облучения суммарная активность радионуклидных примесей падает до 1%.

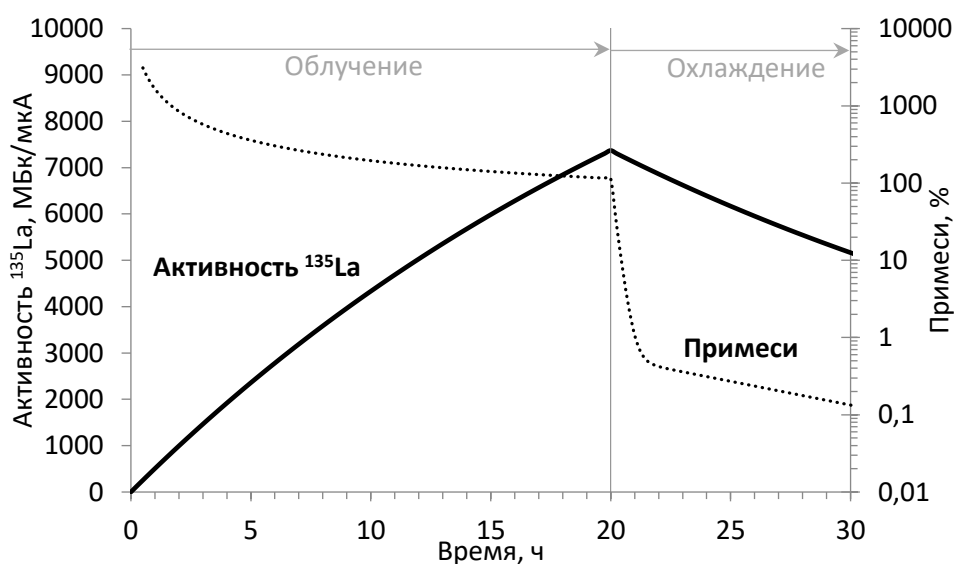


Рисунок 57 – Оценка количества нарабатываемого  $^{135}\text{La}$  (МБк/мкА) при облучении [ $^{136}\text{Ba}$ ]BaCO<sub>3</sub> в течение 20 часов в диапазоне 29,3→14,0 МэВ

### 3.7 Хроматографическое разделение

Мишень для проведения хроматографического разделения изготавливали по седиментационной методике аналогично остальным мишеням для эксперимента. Суспензия состояла из навески порошка  $^{136}\text{BaCO}_3$  (9,5 мг), ацетона (600 мкл) и коллодия (3 мкл).

Мишень облучалась в составе стопки эксперимента  $^{136}\text{Ba}(\text{p},\text{x})$ . После облучения материал мишени отделили от алюминиевой подложки, поместили в стеклянный стакан объемом 5 мл и растворили в концентрированной  $\text{HNO}_3$  при нагревании до  $100^\circ\text{C}$ , затем упарили до влажных солей и перенесли в эппендорф пятью порциями по 200 мкл 3М  $\text{HNO}_3$ , тщательно обмывая стакан.

Итоговый раствор объемом 1 мл был измерен на гамма-спектрометре. Наличие лантана определяли по изотопу  $^{135}\text{La}$  (19,5 ч, 480,51 кэВ, 1,52%). Наличие бария – по изотопу  $^{135\text{m}}\text{Ba}$  (28,7 ч, 268,218 кэВ, 16%). Из полученного раствора 900 мкл использовали для разработки методики выделения лантана, оставшиеся 100 мкл измеряли на гамма-спектрометре для оценки активности изотопов.

Разделение проводили на колонке (внутренний диаметр 0,8 см) с сорбентом TRU (100–150 мкм, Triskem International) массой 0,4962 г. Скорость потока растворов через колонку составила 1,3 мл/мин. После нанесения мишенного раствора на колонку элюировали  $^{135\text{m}}\text{Ba}$  с помощью 3М  $\text{HNO}_3$ , затем элюировали  $^{135}\text{La}$  с помощью 0,05М  $\text{HNO}_3$ . Элюат собирали в эппендорфы по 1 мл и измеряли на гамма-спектрометре для оценки содержания бария и лантана в элюате.

Более 98%  $^{135\text{m}}\text{Ba}$  элюируется в первых 4 мл. Во фракции объемом 5 мл (эппендорфы 14-19) содержится 82,7%  $^{135}\text{La}$ , при этом более 77% от исходного лантана собрано в эппендорфах с номерами 16-18 (Рисунок 58).

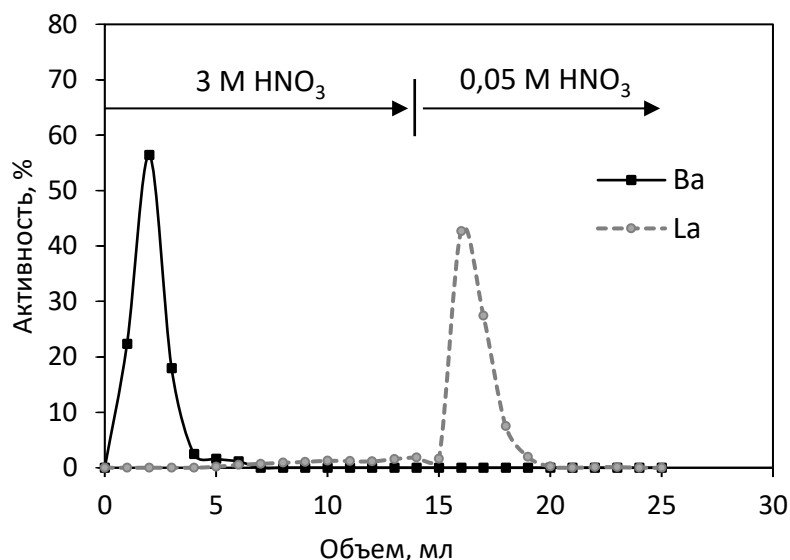


Рисунок 58 – Элюирование Ba и La на сорбенте TRU

#### 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью данной работы было экспериментально исследовать ядерные реакции под действием альфа-частиц с энергией до 60 МэВ на ядрах бария природного изотопного состава и ядрах  $^{133}\text{Cs}$  и ядерные реакции под действием протонов с энергией до 30 МэВ на ядрах бария, обогащенного по изотопам  $^{135}\text{Ba}$  и  $^{136}\text{Ba}$  для выбора оптимального способа производства перспективных для медицины радиоизотопов. В работе созданы физико-технологические основы для производства перспективных медицинских радионуклидов  $^{133}\text{La}$  и  $^{135}\text{La}$ . Разработанные методы обеспечивают получение данных изотопов с радионуклидной чистотой и удельной активностью, достаточными для создания радиофармпрепаратов, что открывает возможности для их применения в ПЭТ-диагностике и таргетной Оже-электронной терапии в рамках персонализированного подхода к лечению онкологических заболеваний.

Помимо медицинских радиоизотопов лантана в результате облучений получены и измерены сечения образования различных изотопов бария, лантана и церия, а именно:

1.  $^{133,135}\text{La}$ ,  $^{133\text{m},135\text{m}}\text{Ba}$  по реакциям  $^{135}\text{Ba}(p,x)$ ;
2.  $^{133,135}\text{La}$ ,  $^{135\text{m}}\text{Ba}$ ,  $^{132}\text{Cs}$  по реакциям  $^{136}\text{Ba}(p,x)$ ;

3.  $^{132,133,135}\text{La}$ ,  $^{132}\text{Cs}$ ,  $^{133\text{m},135\text{m}}\text{Ba}$  по реакциям  $^{133}\text{Cs}(\alpha, x)$ ;
4.  $^{132,133\text{m},134,135,137\text{m},\text{g},139,141}\text{Ce}$ ,  $^{135,140}\text{La}$ ,  $^{131,133\text{m},135\text{m}}\text{Ba}$  по реакциям  $^{\text{nat}}\text{Ba}(\alpha, x)$ .

При облучении  $^{\text{nat}}\text{Ba}$  альфа-частицами в диапазоне 60→45 МэВ образуется 2,4 МБк/(мкА·ч)  $^{135}\text{La}$ . Содержание примеси  $^{140}\text{La}$  при этом составляет 13,2% по активности. При сужении энергетического диапазона до 60→50 МэВ добиться существенного повышения радиоизотопной чистоты не удастся, выход же при этом падает (выход 1,8 МБк/(мкА·ч) и присутствует примесь  $^{140}\text{La}$  (10,5%). Дополнительное количество  $^{135}\text{La}$  может быть получено при распаде  $^{135}\text{Ce}$ . Выход  $^{135}\text{Ce}$  в диапазоне 60→45 МэВ составляет 4,6 МБк/(мкА·ч). Церий может быть выделен из облученной мишени радиохимически, и тогда за счет распада  $^{135}\text{Ce}$  через сутки можно получить 2,2 МБк/(мкА·ч)  $^{135}\text{La}$ , свободного от  $^{140}\text{La}$  и с минимальным количеством других радиоизотопных примесей.

При облучении альфа-частицами  $^{133}\text{Cs}$  в диапазоне 58,1→39,9 МэВ в большем количестве образуется  $^{133}\text{La}$  (432,8 МБк/(мкА·ч)) в сравнении с получаемыми количествами  $^{132}\text{La}$  (12,3 МБк/(мкА·ч)) и  $^{135}\text{La}$  (9,7 МБк/(мкА·ч)). В данном методе неизбежно образование примесей.

Реакции под действием альфа-частиц могут быть использованы для мелкомасштабного производства  $^{135}\text{La}$ , в частности, для выполнения доклинических или клинических исследований. Улучшить производительность метода можно, если естественный барий заменить на изотопно обогащенный, например,  $^{135}\text{Ba}$  (в случае получения  $^{135}\text{La}$ ).

Впервые экспериментально определены сечения реакций  $^{135}\text{Ba}(\text{p}, x)^{133,135}\text{La}$ ,  $^{133\text{m},135\text{m}}\text{Ba}$  в энергетическом диапазоне 29,8→3,5 МэВ. Выход на толстой мишени в энергетическом диапазоне 29,8→3,5 МэВ для реакции  $^{135}\text{Ba}(\text{p}, \text{n})^{135}\text{La}$  составил 246 МБк/(мкА·ч); в энергетическом диапазоне 29,8→19,8 МэВ для реакции  $^{135}\text{Ba}(\text{p}, 3\text{n})^{133}\text{La}$  – 3,3 ГБк/(мкА·ч).

Впервые экспериментально изучены реакции образования  $^{133}\text{La}$ ,  $^{135}\text{La}$ ,  $^{135\text{m}}\text{Ba}$  и  $^{132}\text{Cs}$  при облучении мишеней из  $^{136}\text{Ba}$  протонами в диапазоне энергий 29,3→14,0 МэВ. Для реакции  $^{136}\text{Ba}(\text{p}, 2\text{n})^{135}\text{La}$  значения сечений хорошо соотносятся с теоретическими из библиотеки TENDL-2023. В сравнении с ранее

проведенными исследованиями по получению  $^{135}\text{La}$  предлагаемый метод показал высокие выходы радионуклида на металлическую мишень – 907 МБк/(мкА·ч) в диапазоне 29,3→14,0 МэВ.

Полученные в ходе работы результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. В рамках экспериментального исследования впервые получены сечения ядерных реакций образования радиоизотопов лантана, бария и церия в реакциях  $^{\text{nat}}\text{Ba}(\alpha, x)$ ,  $^{133}\text{Cs}(\alpha, x)$ ,  $^{135}\text{Ba}(p, x)$  и  $^{136}\text{Ba}(p, x)$  в широком диапазоне энергий (протоны до 30 МэВ, альфа-частицы до 60 МэВ). Полученные данные дополнили международную базу ядерных данных EXFOR и позволили обосновать оптимальные режимы облучения для получения  $^{133}\text{La}$  и  $^{135}\text{La}$  с минимальным уровнем примесей, критичным для медицинского применения.

2. Облучение протонами дает существенно больший выход  $^{135}\text{La}$  в сравнении с облучением альфа-частицами, установленные в работе оптимальные параметры облучений достижимы на медицинских циклотронах. При выборе предложенного в работе диапазона энергий возможно получение перспективного радионуклида  $^{135}\text{La}$  без примесей как при использовании  $^{135}\text{BaCO}_3$ , так и при использовании  $^{136}\text{BaCO}_3$  в качестве материала мишеней.

3. Получение позитрон-излучающего  $^{133}\text{La}$  по реакции  $^{135}\text{Ba}(p, 3n)^{133}\text{La}$  с использованием протонов с энергией до 30 МэВ является наиболее эффективным методом производства радионуклида. При облучении в диапазоне 29,8→19,8 МэВ за 2 часа при токе 10 мкА можно наработать до 55,5 ГБк  $^{133}\text{La}$  с содержанием радиоизотопных примесей 2% на конец облучения, что удовлетворяет медицинским требованиям.

4. Разработанная методика получения и экстракционно-хроматографического выделения позволяют наработать достаточно целевого радионуклида с приемлемой чистотой для рутинного использования в клинических целях и создает физико-химическую основу для последующего синтеза радиофармпрепаратов на основе лантана. Может быть масштабирована для промышленного производства радионуклидов для медицины.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

TENDL – библиотека ядерных данных (от англ. TALYS Evaluated Nuclear Data Library)

TRU – сорбент для экстракционной, представляет собой смесь экстрагентов октилфенил-N,N-диизобутилкарбамоилфосфиноксида (КМФО) и трибутилфосфата (ТБФ)

КТ – компьютерная томография

ЛПЭ – линейная передача энергии

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

CD20 – белок, корцептор, расположенный на поверхности В-лимфоцитов

$^{18}\text{F}$ -FDG –  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза

ЕС – электронный захват (от англ. Electron Capture)

ИТ – изомерный переход (от англ. Isomeric Transition)

DOTA – 1,4,7,10-тетраазициклододекан-N,N',N'',N'''-тетрауксусная кислота

DGA – сорбент для экстракционной хроматографии на основе N,N,N',N'-тетра-N-октилдигликоида

NM600 – алкилфосфохолин

SRIM – группа компьютерных программ для расчета взаимодействия ионов с веществом (от англ. Stopping and Range of Ions in Matter)

МАГАТЭ – международное агентство по атомной энергии

ОСГИ – образцовые стандартные гамма-спектрометрические источники

ЕОВ – окончания облучения (от англ. End Of Bombardment)

TTY – выход на толстой мишени (от англ. Thick Target Yield)

## БЛАГОДАРНОСТИ

Научный путь, как любое большое путешествие, никогда не бывает одиночным. Эта диссертация – результат не только моих усилий, но и поддержки, и участия многих людей, без которых бы она не состоялась.

Выражаю искреннюю благодарность моему научному руководителю, Алиеву Р.А., за научное руководство, мудрость, новые знания и возможность заниматься интересным и важным делом.

Благодарность коллегам лаборатории радионуклидов и радиофармпрепаратов: Кормазевой Е.С., Фуркиной Е.Б., Моисеевой А.Н., Велешко А.Н., Мироновой Д.А., Фазлиеву Т.М. за дружескую атмосферу, обсуждение экспериментов и взаимопомощь.

Отдельная благодарность Загрядскому В.А. за предоставленное оборудование и ценные консультации.

Особая признательность сотрудникам циклотрона У-150: Унежеву В.Н., Латушкину С.Т., Новикову В.И. – за профессионализм в проведении облучений.

Теплые слова благодарности моей семье за терпение, безусловную поддержку и веру в успех. Спасибо, что были рядом на протяжении долгого и увлекательного пути.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Budinger, T. F. History of Nuclear Medicine and Molecular Imaging / T. F. Budinger, T. Jones. – Elsevier B.V., 2014. – 1-37 p.
2. Huang, Q. Advances in radiopharmaceuticals for precision medicine: A global and Chinese perspective / Q. Huang, G. Huang // LabMed Discovery. – 2024. – Vol. 1. – № 2. – P. 100031.
3. Terbium radionuclides for theranostics / C. Müller, R. Schibli, P. Bernhardt [et al.] // Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – Elsevier, 2022. – Vol. 4. – P. 328-339.
4. Promising Prospects for  $^{44}\text{Sc}$ -/ $^{47}\text{Sc}$ -Based Theragnostics: Application of  $^{47}\text{Sc}$  for Radionuclide Tumor Therapy in Mice / C. Müller, M. Bunka, S. Haller [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2014. – Vol. 55. – № 10. – P. 1658-1664.
5. Qaim, S. M. New developments in the production of theranostic pairs of radionuclides / S. M. Qaim, B. Scholten, B. Neumaier // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2018. – Vol. 318. – № 3. – P. 1493-1509.
6. Theragnostics in nuclear medicine practice / A. Yordanova, E. Eppard, S. Kürpig [et al.] // OncoTargets and Therapy. – 2017. – Vol. 10. – P. 4821-4828.
7. Theragnostics - a sure cure for cancer after 100 years? / Y. Song, J. Zou, E. A. Castellanos [et al.] // Theragnostics. – 2024. – Vol. 14. – № 6. – P. 2464-2488.
8. Therapeutic Radiometals: Worldwide Scientific Literature Trend Analysis (2008–2018) / L. Uccelli, P. Martini, C. Cittanti [et al.] // Molecules. – 2019. – Vol. 24. – № 3. – P. 640.
9. Neves, M. Radionuclides used for therapy and suggestion for new candidates / M. Neves, A. Kling, A. Oliveira // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2005. – Vol. 266. – № 3. – P. 377-384.
10.  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 for PSMA-targeted  $\alpha$ -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer / C. Kratochwil, F. Bruchertseifer, F. L. Giesel [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2016. – Vol. 57. – № 12. – P. 1941-1944.
11. Theranostic Imaging Surrogates for Targeted Alpha Therapy: Progress in Production, Purification, and Applications / B. J. B. Nelson, J. Wilson, J. D. Andersson,

F. Wuest // *Pharmaceuticals*. – 2023. – Vol. 16. – № 11. – P. 10-20.

12. Nelson, B. J. B. Radiolanthanum: Promising theranostic radionuclides for PET, alpha, and Auger-Meitner therapy / B. J. B. Nelson, J. D. Andersson, F. Wuest // *Nuclear Medicine and Biology*. – 2022. – Vols. 110-111. – P. 59-66.

13. Radiopharmaceuticals: navigating the frontier of precision medicine and therapeutic innovation / S. Dhoundiyal, S. Srivastava, S. Kumar [et al.] // *European Journal of Medical Research*. – 2024. – Vol. 29. – № 1. – P. 1-19.

14. The Future of Nuclear Medicine as an Independent Specialty / J. Czernin, I. Sonni, A. Razmaria, J. Calais // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2019. – Vol. 60. – № Supplement 2. – P. 3S-12S.

15. Pini, C. Present and future of target therapies and theranostics: refining traditions and exploring new frontiers—highlights from annals of Nuclear Medicine 2021 / C. Pini, F. Gelardi, M. Sollini // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2022. – Vol. 49. – № 11. – P. 3613-3621.

16. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges / G. Sgouros, L. Bodei, M. R. McDevitt, J. R. Nedrow // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2020. – Vol. 19. – № 9. – P. 589-608.

17. Hicks, R. J. Is there still a role for SPECT-CT in oncology in the PET-CT era? / R. J. Hicks, M. S. Hofman // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 9. – № 12. – P. 712-720.

18. Recent Advances in Radiometals for Combined Imaging and Therapy in Cancer / N. Herrero Álvarez, D. Bauer, J. Hernández-Gil, J. S. Lewis // *ChemMedChem*. – 2021. – Vol. 16. – № 19. – P. 2909-2941.

19. Sadeghi, M. External and internal radiation therapy: Past and future directions / M. Sadeghi, M. Enferadi, A. Shirazi // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. – 2010. – Vol. 6. – № 3. – P. 239.

20. Rösch, F. Radiolanthanides in endoradiotherapy: An overview. Vol. 95 / F. Rösch. – 2007.

21. Radiopharmaceuticals and their applications in medicine / S. Zhang, X. Wang, X. Gao [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2025. – Vol. 10. –

№ 1.

22. A Step-by-Step Guide for the Novel Radiometal Production for Medical Applications: Case Studies with  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  and  $^{161}\text{Tb}$  / Z. Talip, C. Favaretto, S. Geistlich, N. P. van der Meulen // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25. – № 4. – P. 966.

23. EANM guideline on the validation of analytical methods for radiopharmaceuticals / N. Gillings, S. Todde, M. Behe [et al.] // *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. – 2020. – Vol. 5. – № 1.

24. Ritt, P. SPECT/CT technology / P. Ritt, J. Sanders, T. Kuwert // *Clinical and Translational Imaging*. – 2014. – Vol. 2. – № 6. – P. 445-457.

25. Future prospects for SPECT imaging using the radiolanthanide terbium-155 — production and preclinical evaluation in tumor-bearing mice / C. Müller, E. Fischer, M. Behe [et al.] // *Nuclear Medicine and Biology*. – 2014. – Vol. 41. – P. e58-e65.

26. Baberwal, P. Advances in functional radionuclide imaging and therapy for individualized management of patients: the growing importance of Nuclear Theranostics in Precision Oncology Practice / P. Baberwal, S. Basu // *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*. – 2025. – Vol. 10. – № 1. – P. 56-74.

27. Toxicity of high-activity  $^{111}\text{In}$ -octreotide therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours / M. E. Caplin, W. Mielcarek, J. R. Buscombe [et al.] // *Nuclear Medicine Communications*. – 2000. – Vol. 21. – № 1. – P. 97-102.

28. Sephton, R. G. Brief Communication: Gallium-67 Citrate Uptake by Cultured Tumor Cells, Stimulated by Serum Transferrin / R. G. Sephton, A. W. Harris // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1974. – Vol. 54. – № 5. – P. 1263-1266.

29. Recent advances in radionuclide medical imaging techniques / S. Xu, G. Liu, Q. Wei [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2025. – Vol. 12. – № December. – P. 1-13.

30. Comparison of scandium-44 g with other PET radionuclides in pre-clinical PET phantom imaging / S. Ferguson, H. S. Jans, M. Wuest [et al.] // *EJNMMI Physics*. – 2019. – Vol. 6. – № 1.

31. Qaim, S. M. The present and future of medical radionuclide production / S. M. Qaim // *Radiochimica Acta*. – 2012. – Vol. 100. – № 8-9. – P. 635-651.

32. PET scan imaging in oncology / G. Jerusalem, R. Hustinx, Y. Beguin, G.

Fillet // *European Journal of Cancer*. – 2003. – Vol. 39. – № 11. – P. 1525-1534.

33. Comparative analysis of positron emitters for theranostic applications based on small bioconjugates highlighting  $^{43}\text{Sc}$ ,  $^{61}\text{Cu}$  and  $^{45}\text{Ti}$  / E. Hindié, U. Köster, C. Champion [et al.] // *EJNMMI Physics*. – 2024. – Vol. 11. – № 1. – P. 98.

34. Das, T. Options to meet the future global demand of radionuclides for radionuclide therapy / T. Das, M. R. A. Pillai // *Nuclear Medicine and Biology*. – 2013. – Vol. 40. – № 1. – P. 23-32.

35. Targeted  $\alpha$ -particle radiotherapy with  $^{211}\text{At}$ -labeled monoclonal antibodies / M. R. Zalutsky, D. A. Reardon, O. R. Pozzi [et al.] // *Nuclear Medicine and Biology*. – 2007. – Vol. 34. – № 7. – P. 779-785.

36. O'Donoghue, J. A. Targeted radiotherapy using Auger electron emitters / J. A. O'Donoghue, T. E. Wheldon // *Physics in Medicine and Biology*. – 1996. – Vol. 41. – № 10. – P. 1973-1992.

37. Pirovano, G. Auger: The future of precision medicine / G. Pirovano, T. C. Wilson, T. Reiner // *Nuclear Medicine and Biology*. – 2021. – Vols. 96-97. – P. 50-53.

38. Auger radiation targeted into DNA: A therapy perspective / F. Buchegger, F. Perillo-Adamer, Y. M. Dupertuis, A. Bischof Delaloye // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2006. – Vol. 33. – № 11. – P. 1352-1363.

39. Delivery systems exploiting natural cell transport processes of macromolecules for intracellular targeting of Auger electron emitters / A. A. Rosenkranz, T. A. Slastnikova, G. P. Georgiev [et al.] // *Nuclear Medicine and Biology*. – 2020. – Vols. 80-81. – P. 45-56.

40. Radiotoxicity of iodine-125 and other Auger-electron-emitting radionuclides: Background to therapy. Vol. 18 / S. J. Adelstein, A. I. Kassis, L. Bodei, G. Mariani. – 2003.

41. Kassis, A. I. Molecular and cellular radiobiological effects of Auger emitting radionuclides / A. I. Kassis // *Radiation Protection Dosimetry*. – 2011. – Vol. 143. – № 2-4. – P. 241-247.

42. Auger electrons for cancer therapy – a review. Vol. 4 / A. Ku, V. J. Facca, Z. Cai, R. M. Reilly. – 2019.

43. Olive, P. L. Detection of DNA double-Strand breaks through the cell cycle after exposure to x-rays, bleomycin, etoposide and 125idurd / P. L. Olive, J. P. Banáth // International Journal of Radiation Biology. – 1993. – Vol. 64. – № 4. – P. 349-358.
44. First human treatment of resistant neoplastic meningitis by intrathecal administration of MTX Plus 125IUdR / C. Rebeschung, D. Hoffmann, L. Stéfani [et al.] // International Journal of Radiation Biology. – 2008. – Vol. 84. – № 12. – P. 1123-1129.
45. Selective hepatic arterial infusion of In-111-DTPA-Phe1- octreotide in neuroendocrine liver metastases / G. S. Limouris, A. Chatziioannou, D. Kontogeorgakos [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2008. – Vol. 35. – № 10. – P. 1827-1837.
46. A phase II study of anti-epidermal growth factor receptor radioimmunotherapy in the treatment of glioblastoma multiforme / L. Li, T. S. Quang, E. J. Gracely [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 2010. – Vol. 113. – № 2. – P. 192-198.
47. Aghevlian, S. Radioimmunotherapy of cancer with high linear energy transfer (LET) radiation delivered by radionuclides emitting  $\alpha$ -particles or Auger electrons. Vol. 109 / S. Aghevlian, A. J. Boyle, R. M. Reilly. – Elsevier B.V., 2017.
48. In vitro toxicity of A-431 carcinoma cells with antibodies to epidermal growth factor receptor and epithelial glycoprotein-1 conjugated to radionuclides emitting low-energy electrons / R. B. Michel, M. E. Castillo, P. M. Andrews, M. J. Mattes // Clinical Cancer Research. – 2004. – Vol. 10. – № 17. – P. 5957-5966.
49. Antitumor effects and normal-tissue toxicity of  $^{111}\text{In}$ -nuclear localization sequence-trastuzumab in Athymic mice bearing HER-positive human breast cancer xenografts / D. L. Costantini, K. McLarty, H. Lee [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2010. – Vol. 51. – № 7. – P. 1084-1091.
50. Marshalling the Potential of Auger Electron Radiopharmaceutical Therapy / J. Bolcaen, M. A. Gizawy, S. Y. A. Terry [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2023. – Vol. 64. – № 9. – P. 1344-1351.
51. Filosofov, D. Potent candidates for Targeted Auger Therapy: Production and radiochemical considerations / D. Filosofov, E. Kurakina, V. Radchenko // Nuclear Medicine and Biology. – 2021. – Vols. 94-95. – P. 1-19.

52. Ice, R. D. History of medical radionuclide production / R. D. Ice // *Health Physics*. – 1995. – Vol. 69. – № 5. – P. 721-727.
53. Medical Radioisotopes Production: A Comprehensive Cross-Section Study for the Production of Mo and Tc Radioisotopes Via Proton Induced Nuclear Reactions on natMo / A. A., A. Azzam, M. McCleskey [et al.] // *Radioisotopes - Applications in Bio-Medical Science*. – InTech, 2011.
54. Synowiecki, M. A. Production of novel diagnostic radionuclides in small medical cyclotrons / M. A. Synowiecki, L. R. Perk, J. F. W. Nijssen // *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. – 2018. – Vol. 3. – № 1. – P. 3.
55. Qaim, S. M. Nuclear data relevant to the production and application of diagnostic radionuclides / S. M. Qaim // *Radiochimica Acta*. – 2001. – Vol. 89. – № 4-5/2001. – P. 223.
56. Garcia Borge, M. J. Nuclear Physics for Medicine / M. J. Garcia Borge // *Nuclear Physics News*. – 2014. – Vol. 24. – № 2. – P. 3-4.
57. Chemistry, N. Handbook of Nuclear Chemistry. Handb. Nucl. Chem. / N. Chemistry; eds. A. Vértes, S. Nagy, Z. Klencsár [et al.]. – Boston, MA : Springer US, 2011.
58. Willowson, K. P. Production of radionuclides for clinical nuclear medicine / K. P. Willowson // *European Journal of Physics*. – 2019. – Vol. 40. – № 4. – P. 043001.
59. Qaim, S. M. Nuclear data for production and medical application of radionuclides: Present status and future needs / S. M. Qaim // *Nuclear Medicine and Biology*. – 2017. – Vol. 44. – P. 31-49.
60. In Vivo Radionuclide Generators for Diagnostics and Therapy / P. E. Edem, J. Fonslet, A. Kjær [et al.] // *Bioinorganic Chemistry and Applications*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1-8.
61. Knapp, F. F. (Russ). The continuing important role of radionuclide generator systems for nuclear medicine / F. F. (Russ) Knapp, S. Mirzadeh // *European Journal of Nuclear Medicine*. – 1994. – Vol. 21. – № 10. – P. 1151-1165.
62. Kostelnik, T. I. Radioactive Main Group and Rare Earth Metals for Imaging and Therapy / T. I. Kostelnik, C. Orvig // *Chemical Reviews*. – 2019. – Vol. 119. – № 2.

– P. 902-956.

63. Giese, E. Rare Earth Elements: therapeutic and diagnostic applications in modern medicine / E. Giese // *Clinical and Medical Reports*. – 2018. – Vol. 2. – № 1. – P. 1-2.

64.  $^{135}\text{La}$  as an Auger-electron emitter for targeted internal radiotherapy / J. Fonslet, B. Q. Lee, T. A. Tran [et al.] // *Physics in Medicine and Biology*. – 2018. – Vol. 63. – № 1.

65. First In Vivo and Phantom Imaging of Cyclotron-Produced  $^{133}\text{La}$  as a Theranostic Radionuclide for  $^{225}\text{Ac}$  and  $^{135}\text{La}$  / B. J. B. Nelson, S. Ferguson, M. Wuest [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2022. – Vol. 63. – № 4. – P. 584-590.

66. High yield cyclotron production of a novel  $^{133}/^{135}\text{La}$  theranostic pair for nuclear medicine / B. J. B. Nelson, J. Wilson, J. D. Andersson, F. Wuest // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 22203.

67. Deblonde, G. J. P. The coordination properties and ionic radius of actinium: A 120-year-old enigma / G. J. P. Deblonde, M. Zavarin, A. B. Kersting // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2021. – Vol. 446. – P. 214130.

68. Efficient Production of the PET Radionuclide  $^{133}\text{La}$  for Theranostic Purposes in Targeted Alpha Therapy Using the  $^{134}\text{Ba}(p,2n)^{133}\text{La}$  Reaction / S. A. Brühlmann, M. Kreller, H. J. Pietzsch [et al.] // *Pharmaceuticals*. – 2022. – Vol. 15. – № 10.

69. An Eighteen-Membered Macrocyclic Ligand for Actinium-225 Targeted Alpha Therapy / N. A. Thiele, V. Brown, J. M. Kelly [et al.] // *Angewandte Chemie - International Edition*. – 2017. – Vol. 56. – № 46. – P. 14712-14717.

70. Production and in vivo PET/CT imaging of the theranostic pair  $^{132}/^{135}\text{La}$  / E. Aluicio-Sarduy, R. Hernandez, A. P. Olson [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 10658.

71. Cyclotron-Produced  $^{132}\text{La}$  as a PET Imaging Surrogate for Therapeutic  $^{225}\text{Ac}$  / E. Aluicio-Sarduy, T. E. Barnhart, J. Weichert [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2021. – Vol. 62. – № 7. – P. 1012-1015.

72. Study of activation cross sections of deuteron induced reactions on barium.

Production of  $^{131}\text{Cs}$ ,  $^{133}\text{Ba}$  / F. Tárkányi, A. Hermanne, F. Ditrói [et al.] // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. – 2018. – Vol. 414. – № September 2017. – P. 18-28.

73. Cross-section ratios of isomeric nuclides produced in medium-energy ( $\alpha$ ,xn) reactions / T. Matsuo, J. M. Matuszek, N. D. Dudey, T. T. Sugihara // Physical Review. – 1965. – Vol. 139. – № 4B. – P. 886-895.

74. Swanson, D. G. Average ranges, cross sections and isomer ratios for the  $^{134}\text{Ba}(\alpha, n) ^{137\text{m}}\text{gCe}$  reaction / D. G. Swanson, N. T. Porile // Nuclear Physics A. – 1970. – Vol. 144. – № 2. – P. 344-354.

75. Investigation of  $\alpha$ -induced reactions on  $^{130}\text{Ba}$  and  $^{132}\text{Ba}$  and their importance for the synthesis of heavy p nuclei / Z. Halász, G. Gyürky, J. Farkas [et al.] // Physical Review C - Nuclear Physics. – 2012. – Vol. 85. – № 2. – P. 1-10.

76. First In Vivo and Phantom Imaging of Cyclotron-Produced  $^{133}\text{La}$  as a Theranostic Radionuclide for  $^{225}\text{Ac}$  and  $^{135}\text{La}$  / B. J. B. Nelson, S. Ferguson, M. Wuest [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2022. – Vol. 63. – № 4. – P. 584-590.

77. It's a match: use of the radionuclide theranostic pair  $^{133}\text{La}/^{225}\text{Ac}$  for the radiopharmacological characterization of EGFR-targeted single-domain antibodies / J. Trommer, M. Ullrich, F. Reissig [et al.] // EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry. – 2025. – Vol. 10. – № 1.

78. Diagnostic Twins: Exploring the Radiohybrid Concept with Iodine-123 and Lanthanum-133 for PSMA-Targeted SPECT and PET Imaging / T. Krönke, M. Ullrich, M. K. Blei [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2026. – Vol. 69. – № 9. – P. 11072-11087.

79. Lubberink, M. Production, PET performance and dosimetric considerations of  $^{134}\text{Ce}/^{134}\text{La}$ , an Auger electron and positron-emitting generator for radionuclide therapy / M. Lubberink, H. Lundqvist, V. Tolmachev // Physics in Medicine and Biology. – 2002. – Vol. 47. – № 4. – P. 615-629.

80. Measurement of  $^{139}\text{La}(p,x)$  cross sections from 35–60 MeV by stacked-target activation / J. T. Morrell, A. S. Voyles, M. S. Basunia [et al.] // The European Physical Journal A. – 2020. – Vol. 56. – № 1. – P. 13.

81. Activation cross section data of proton induced nuclear reactions on lanthanum in the 34–65 MeV energy range and application for production of medical radionuclides / F. Tárkányi, A. Hermanne, F. Ditrói, S. Takács // *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. – 2017. – Vol. 312. – № 3. – P. 691-704.
82. Cross section measurements for proton induced reactions on natural La / K. V. Becker, E. Vermeulen, C. J. Kutyreff [et al.] // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. – 2020. – Vol. 468. – № March. – P. 81-88.
83. Developing the  $^{134}\text{Ce}$  and  $^{134}\text{La}$  pair as companion positron emission tomography diagnostic isotopes for  $^{225}\text{Ac}$  and  $^{227}\text{Th}$  radiotherapeutics / T. A. Bailey, V. Mocko, K. M. Shield [et al.] // *Nature Chemistry*. – 2021. – Vol. 13. – № 3. – P. 284-289.
84. Examination of the PET in vivo generator  $^{134}\text{Ce}$  as a theranostic match for  $^{225}\text{Ac}$  / D. Bauer, R. De Gregorio, E. C. Pratt [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2024. – Vol. 51. – № 13. – P. 4015-4025.
85. Rösch, F. Nuclear Data Relevant to the Production of the Positron Emitting Technetium Isotope  $^{94\text{m}}\text{Tc}$  via the  $^{94}\text{Mo}(p, n)$ -reaction / F. Rösch, S. M. Qaim // *Radiochimica Acta*. – 1993. – Vol. 62. – № 3. – P. 115-122.
86. Ziegler, J. F. SRIM – The stopping and range of ions in matter (2010) / J. F. Ziegler, M. D. Ziegler, J. P. Biersack // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. – 2010. – Vol. 268. – № 11-12. – P. 1818-1823.
87. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа для расчета энергетических потерь заряженных частиц по методу stacked foil «EnLoStack» №2020663480 от 28.10.2020. – Правообладатель «Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт». Кормазева Е.С., 2020.
88. Reference Cross Sections for Charged-particle Monitor Reactions / A. Hermanne, A. V. Ignatyuk, R. Capote [et al.] // *Nuclear Data Sheets*. – 2018. – Vol. 148. – P. 338-382.

89. TENDL: Complete Nuclear Data Library for Innovative Nuclear Science and Technology / A. J. Koning, D. Rochman, J.-C. Sublet [et al.] // Nuclear Data Sheets. – 2019. – Vol. 155. – P. 1-55.
90. Koning, A. J. Modern Nuclear Data Evaluation with the TALYS Code System / A. J. Koning, D. Rochman // Nuclear Data Sheets. – 2012. – Vol. 113. – № 12. – P. 2841-2934.
91. Nuclear data for light charged particle induced production of emerging medical radionuclides / G. Pupillo, L. Mou, S. Manenti [et al.] // Radiochimica Acta. – 2022. – Vol. 110. – № 6-9. – P. 689-706.
92. New cross-sections for  $\alpha, x$  reactions and medical  $^{97}\text{Ru}$  production estimations with radionuclide yield calculator / M. Sitarz, E. Nigron, A. Guertin [et al.] // Instruments. – 2019. – Vol. 3. – № 1. – P. 1-12.
93. Шаповалова, Е. Н. Хроматографические Методы Анализа. Методическое Пособие Для Специального Курса / Е. Н. Шаповалова, А. В. Пирогов. – 2007. – P. 109.
94. Huff, E. A. 34th ORNL/DOE Conference on Analytical Chemistry in Energy Technology / E. A. Huff, D. R. Huff. – Gatlinburg-TN, USA, 1993.
95. Zerkin, V. V. The experimental nuclear reaction data (EXFOR): Extended computer database and Web retrieval system / V. V. Zerkin, B. Pritychenko // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment. – 2018. – Vol. 888. – № January. – P. 31-43.
96. Measurement and analysis of excitation functions for alpha induced reactions on iodine and cesium / N. P. M. Sathik, M. A. Ansari, B. P. Singh, R. Prasad // Pramana. – 1996. – Vol. 47. – № 5. – P. 401-410.
97. Krasnov, N. N. Thick target yield / N. N. Krasnov // The International Journal Of Applied Radiation And Isotopes. – 1974. – Vol. 25. – № 5. – P. 223-227.
98. Establishment of National Diagnostic Reference Levels 2025 for nuclear medicine in Japan / K. Abe, S. Baba, R. Etani [et al.] // Annals of Nuclear Medicine. – 2025. – Vol. 39. – № 10. – P. 1027-1036.
99. Current concepts in  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE imaging of neuroendocrine

neoplasms: Interpretation, biodistribution, dosimetry, and molecular strategies / L. Bodei, V. Ambrosini, K. Herrmann, I. Modlin // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2017. – Vol. 58. – № 11. – P. 1718-1726.

100. Study of activation cross sections of proton induced reactions on barium: Production of  $^{131}\text{Ba}$   $^{131}\text{Cs}$  / F. Tárkányi, F. Ditrói, B. Király [et al.] // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2010. – Vol. 68. – № 10. – P. 1869-1877.

101. Thin-target cross sections of proton-induced reactions on barium and solar cosmic ray production rates of xenon-isotopes in lunar surface materials / K. Prescher, F. Peiffer, R. Stueck [et al.] // *Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, B*. – 1991. – Vol. 53. – № 2. – P. 105-121.

102. Study of activation cross sections of proton induced reactions on nat Ba and nat Ce near their threshold energy regions / M. S. Abdelshafy, B. M. Ali, K. E. A. Elmageed [et al.] // *Radiochimica Acta*. – 2022. – Vol. 110. – № 11. – P. 891-901.

103. Excitation functions of alpha particle induced nuclear reactions on natBa up to 60 MeV / I. A. Khomenko, E. S. Kormazeva, V. N. Unezhev, R. A. Aliev // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. – 2023. – Vol. 535. – № December 2022. – P. 47-54.

104. Improved procedures for production and purification of  $^{135}\text{La}$  from enriched  $^{135}\text{Ba}$   $\text{BaCO}_3$  on a 16.5 MeV cyclotron / K. S. Pedersen, C. Deville, U. Søndergaard [et al.] // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2023. – Vol. 192. – № December 2022.