

## АДАПТАЦИЯ УМС ИЯФ ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ

*С. А. Растигеев<sup>а, 1</sup>, А. Д. Гончаров<sup>а</sup>,  
В. Ф. Клюев<sup>а</sup>, Е. С. Константинов<sup>а</sup>, Л. А. Кутнякова<sup>б</sup>,  
В. В. Пархомчук<sup>а</sup>, А. В. Петрожицкий<sup>а</sup>, А. Р. Фролов<sup>а</sup>*

<sup>а</sup> Институт ядерной физики им. Г. И. Будкера, Новосибирск, Россия

<sup>б</sup> Институт археологии и этнографии, Новосибирск, Россия

Созданный в ИЯФ СО РАН ускорительный масс-спектрометр (УМС) установлен в ЦКП «Геохронология кайнозоя» для датирования образцов по изотопу  $^{14}\text{C}$ . Сепаратор ионов на средних энергиях, мишень на парах магния в качестве обдирочной мишени и телескоп тонкопленочных времяпролетных детекторов являются отличительными особенностями УМС ИЯФ для надежной селекции ионов. Представлены результаты экспериментов по измерению концентрации радиоуглерода в тестовых образцах с радиоуглеродными метками для биомедицинских приложений.

The accelerator mass spectrometer (AMS) created at BINP SB RAS is installed at CCU «Geochronology of the Cenozoic era» for sample dating by the  $^{14}\text{C}$  isotope. The most distinguishing features of BINP AMS is the use of the middle energy separator of ion beams, the magnesium vapors target as a stripper and time-of-flight telescope with thin films for accurate ion selection. The results of experiments for radiocarbon concentration measurements in test samples with radiocarbon labels for biomedical applications are presented.

PACS: 07.75.+h

### ВВЕДЕНИЕ

Ускорительная масс-спектрометрия — сверхчувствительный метод радиоуглеродного анализа вещества. В последние годы УМС-комплексы стали активно использоваться для проведения биомедицинских исследований. Принцип проведения исследований основывается на добавлении радиоуглеродных «меток» в биопрепарат, вводимый в живые системы, с последующей регистрацией таких меток в биомедицинских образцах на УМС. Высокая чувствительность УМС позволяет вводить минимальное количество радиоуглеродных меток для проведения анализа. Так, общепринятая радиоактивность радиоуглерода в препаратах, проходящих апробацию на человеке, составляет 100 нКи, что в тысячи

---

<sup>1</sup>E-mail: S.A.Rastigeev@inp.nsk.su

раз меньше активности, минимально значимой по нормам радиационной безопасности России. Однако даже при столь малом количестве радиоуглеродных меток чувствительность УМС в сотни раз превышает чувствительность жидкостной хроматографии, рутинно используемой в биомедицинских исследованиях.

При УМС-анализе природных образцов максимальная концентрация радиоуглерода содержится в современных объектах ( $^{14}\text{C}/^{12}\text{C} \sim 1,2 \cdot 10^{-12}$ ), спадая в два раза при увеличении возраста объекта на 5730 лет, что соответствует периоду полураспада радиоуглерода. Следует отметить, что концентрация радиоуглерода в объектах, сформированных в 60-е гг. XX в., превышала современный уровень в 1,5–2 раза за счет дополнительного образования радиоуглерода при проведении испытаний ядерных вооружений. При проведении биомедицинских исследований с применением УМС необходимо, чтобы радиоуглеродные метки увеличивали концентрацию радиоуглерода в анализируемой пробе на значимую величину, с учетом возможной естественной флуктуации радиоуглерода в живых системах. С учетом того, что неоднородность распределения введенного биопрепарата в живом организме, а также необходимости отслеживания изменений во времени концентрация радиоуглерода в конкретной пробе может на несколько порядков превышать естественную. Таким образом, УМС должен обеспечивать возможность измерения концентрации радиоуглерода более высокого уровня в сравнении с приложениями радиоуглеродного датирования. Даже при анализе естественных объектов немаловажен «эффект памяти», когда небольшая часть радиоуглерода при анализе предыдущего образца проявляется при анализе последующего образца. Ясно, что при увеличении диапазона измеряемых концентраций радиоуглерода данный эффект усиливается. Кроме того, в отличие от целей датирования объектов, где определение возраста одного объекта является самодостаточной задачей, при биомедицинских исследованиях необходим анализ десятков и даже сотен образцов. Это определяется необходимостью набора статистики по различным особям, необходимостью отслеживания изменения концентрации радиоуглерода во времени, в различных органах организма, при разных условиях и т. д. Таким образом, необходимо обеспечивать возможность загрузки большего количества образцов в ионный источник УМС. Кроме того, желательно сократить как время пробоподготовки образцов для УМС-анализа, так и стоимость данного процесса. Упрощение процедуры пробоподготовки образцов приводит к увеличению примесей в образце. Наличие азота и водорода приводит к появлению в ионных пучках молекулярных изобар радиоуглерода, поэтому УМС должен надежно разделять радиоуглерод и сопутствующие изобары.

В концепцию УМС ИЯФ [1, 2] заложены дополнительные, в сравнении с зарубежными аналогами, возможности по надежному выделению и идентификации радиоуглерода. В УМС ИЯФ используется перезарядная мишень на парах магния [3], что позволяет локализовать место как для перезарядки ионов, так и для развала молекулярных ионов в области горячих поверхностей мишени. Таким образом, предотвращается рост энергетического разброса в пучке, позволяющий фоновым ионам преодолевать стадии селекции в электромагнитных полях. Кроме того, в УМС ИЯФ производится отсеивание осколков ионов по энергии сразу после развала молекул, что очень эффективно, так как только в этот момент энергия осколков ионов всегда меньше энергии самих ионов [4, 5]. Немаловажно и применение созданного в ИЯФ времяпролетного телескопа [6, 7], позволяющего на конечном этапе селекции надежно идентифицировать ионы радиоуглерода.

## 1. АНАЛИЗ ОБРАЗЦОВ С ПОВЫШЕННОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ РАДИОУГЛЕРОДА НА УМС ИЯФ

Для тестирования возможностей УМС ИЯФ по анализу образцов с повышенной концентрацией радиоуглерода использовался распылительный ионный источник с барабаном на 23 образца. Графитизированные образцы располагаются по окружности, расстояние между образцами 7 мм, диаметр образца 2 мм. Посредством шагового двигателя барабан с образцами может вращаться для установки выбранного образца под пучок цезия. При распылении образца цезием отрицательные ионы углерода вытягиваются с образца приложенным напряжением и анализируются в УМС. Однако существенная часть атомов распыляется, «прилипая» к окружающим поверхностям. Учитывая то, что при анализе биомедицинских образцов возможно отличие концентрации радиоуглерода на много порядков, попадание даже незначительной части распыленного углерода с одного образца в область другого может приводить к заметному искажению результатов. Поэтому в УМС ИЯФ перед барабаном с образцами на расстоянии доли миллиметра установлена диафрагма диаметром 6 мм. Такая диафрагма позволяет прикрыть остальные образцы от попадания углерода при анализе выбранного образца. Кроме того, хотя диаметр пучка цезия на поверхности образца составляет примерно 0,5 мм, тем не менее, небольшая часть цезия выбивает ионы и с большей площади. Учитывая то, что попадающий на диафрагму углерод будет общим при анализе разных образцов, ее диаметр выбран достаточно большим. Следует отметить, что если ионы радиоуглерода стороннего происхождения вытягиваются из ионного источника с правильной энергией, то в дальнейшем отфильтровать их уже нельзя, однако «учесть» степень влияния такого процесса достаточно просто. Для этого необходимо добавить в барабан ионного источника образец с малым содержанием радиоуглерода и сравнить с измеренным значением. Если в УМС осуществляется надежная селекция и идентификация ионов радиоуглерода, то повышенная концентрация радиоуглерода в измерениях свидетельствует о загрязнении в ионном источнике (или о недостоверных данных о том, что в используемом образце мало радиоуглерода). Перед началом измерений барабан с образцами медленно прокручивается под пучком цезия для удаления загрязнений с поверхности образцов, способных исказить результаты измерений.

Выбиваемые ионы радиоуглерода проходят все стадии селекции в УМС и окончательно идентифицируются во времяпролетном телескопе на выходе УМС. На каждый ион, пролетевший времяпролетный детектор, регистрируется время прохождения каждого из двух прямолинейных промежутков и абсолютное время попадания на детектор. Проекция типичной трехмерной картины такой регистрации приведены на рис. 1, *а*, где приводятся времена пролета ионов двух времяпролетных промежутков TOF1–2 и TOF1–3 (один канал детектирующей системы равен 70 пс) и время прилета ионов с дискретностью 16 мкс. Принципы идентификации частиц по времени пролета двух промежутков хорошо известны. Однако для повышения надежности измерений немаловажную роль играет и регистрация времени попадания иона во времяпролетный телескоп. При использовании высоковольтных электростатических элементов всегда существует вероятность того, что произойдет пробой. При этом за счет изменения напряжения происходит кратковременный сбой фильтрующей способности УМС, в результате чего на выход УМС «проскакивают» фоновые ионы. Если производится регистрация момента прилета иона во времяпролетный промежуток, то такой процесс отчетливо виден (рис. 1, *б*) и хорошо

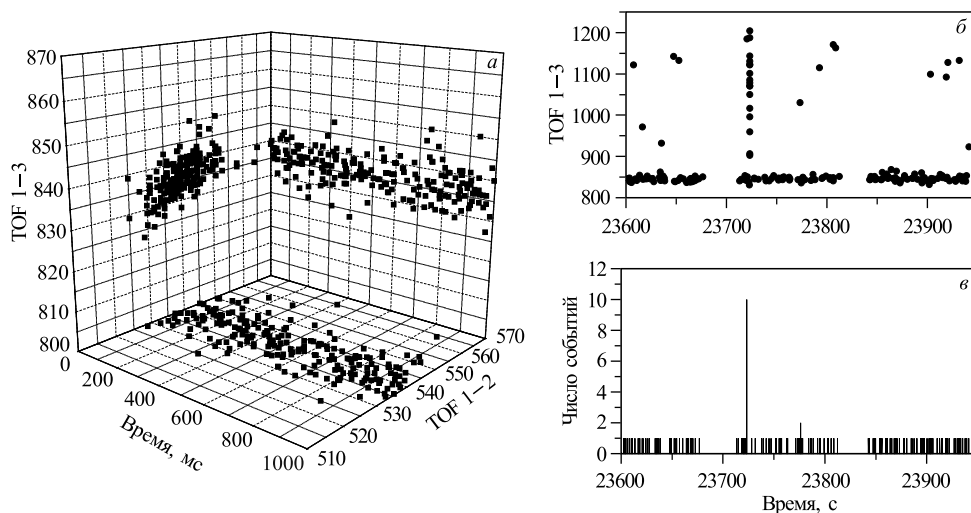


Рис. 1. Проекция трехмерной регистрации ионов (а) и регистрация высоковольтных пробоев (б, в) времяпролетным телескопом

диагностируется по резкому увеличению счета в единицу времени (на рис. 1, в приводится гистограмма событий с дискретностью 10 мс), и соответственно, при обработке полученных данных вырезается из подсчета ионов радиоуглерода. Следует отметить, что хотя такие события в хорошо протестированной установке весьма редки, тем не менее, неучет их ведет к понижению достоверности измерений на установке.

Для проверки возможности УМС по регистрации повышенного уровня счета в барабан ионного источника были установлены образцы с концентрацией углерода, в 10 и 100 раз превышающей естественный уровень в живых системах. Источником радиоуглеродных меток послужил обогащенный радиоуглеродом метанол. Детектирование проводилось при энергии ионов примерно 4 МэВ, в зарядовом состоянии 3+. Разбиение молекулярного ионного фона производилось в мишени на парах магния при температуре 580 °С, что соответствует достижению равновесного распределения по зарядам ионов на выходе мишени. Из рис. 2 видно хорошее отделение радиоуглеродного пика от места расположения ближайшего пика ионного фона — углерода массы 13 а.е.м. для всех концентраций радиоуглерода.

Для проверки степени загрязнения одних образцов при измерении других в барабан ионного источника были установлены образцы с естественным уровнем содержания радиоуглерода в живых системах (образцы углеродной нити в позиции 1 и 12 на рис. 3, а), образец с низкой концентрацией радиоуглерода (графит МПГ в позиции 2 на рис. 3, а) и серия образцов с концентрацией радиоуглерода, в 10–100 раз превышающей естественную (остальные образцы на рис. 3, а). Приведенные на рис. 3, а данные соответствуют количеству ионов радиоуглерода в образцах, нормированному на ток углерода массы 13 а.е.м., измеряемый на выходе УМС цилиндром Фарадея, с приведением статистической ошибки измерений. За 1 принято среднее значение в углеродных нитях. Из рис. 3, а видно, что измеренная концентрация радиоуглерода с графита МПГ меньше 1% (среднее значение концентрации радиоуглерода в графите МПГ при датировании образцов

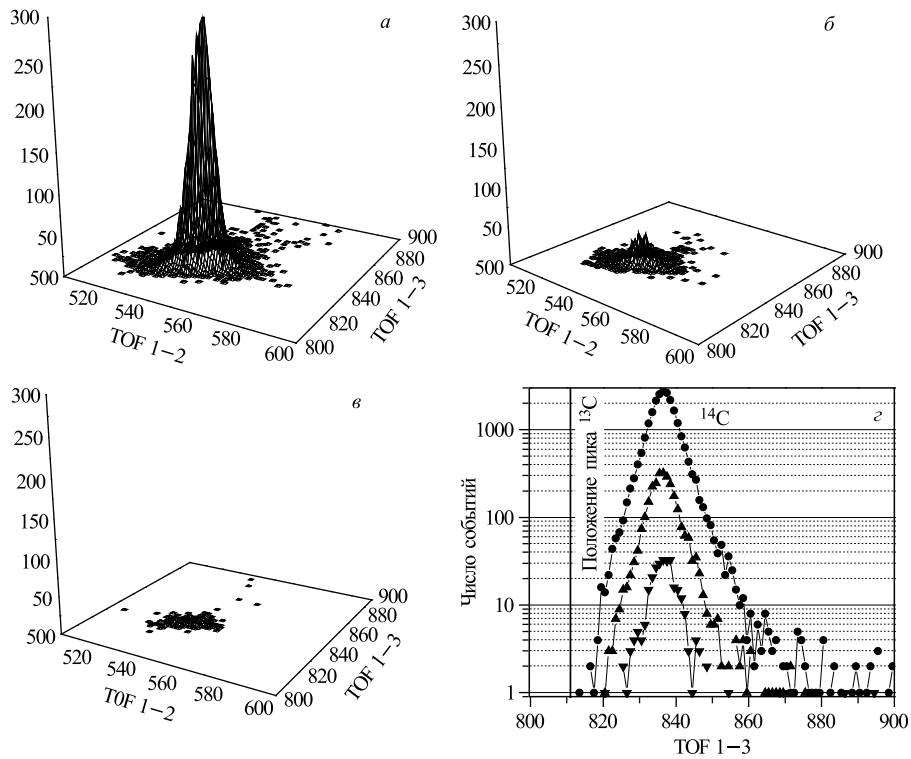


Рис. 2. Двумерные гистограммы регистрации радиоуглерода в образцах с естественным уровнем концентрации (в) и с внесенными метками, увеличивающими концентрацию радиоуглерода в 10 (б) и 100 (а) раз, а также одномерная гистограмма таких концентраций (г) с указанием места расположения ближайшего изотопного ионного фона

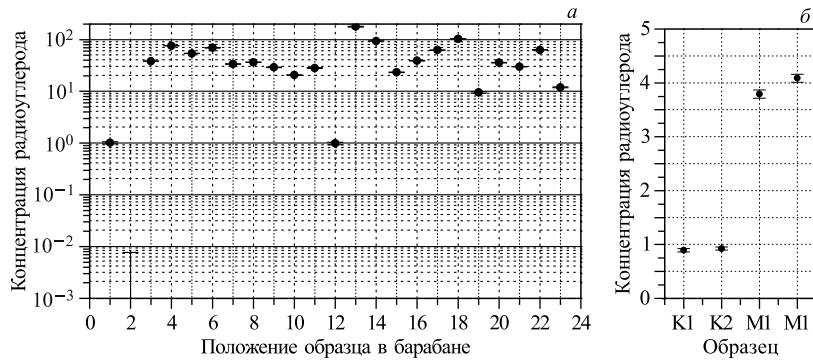


Рис. 3. Измеренная на УМС концентрация радиоуглерода в обогащенных радиоуглеродом образцах (а), а также пример УМС-анализа лабораторных мышей (б)

составляет 0,2%). Таким образом, можно сделать вывод, что при измерениях на УМС влияние образцов с повышенной концентрацией радиоуглерода на образцы с естественной незначительно. Следует отметить, что при графитизации биомедицинских образцов

графит МПГ, прошедший аналогичную процедуру сжигания и графитизации в тех же реакторах, показывает заметно большее значение загрязнения — 2–3 %.

На текущий момент, совместно с сотрудниками НГУ (Л. Ф. Гуляева и др.), начались первые работы по исследованиям в области биомедицины. В качестве примера приведем измеренную на УМС концентрацию радиоуглерода в почках меченых мышей (М1 и М2 на рис. 3, б) и контрольных (К1 и К2 на рис. 3, б). В меченых лабораторных мышей вводился метиловый спирт с радиоуглеродными метками радиоактивностью 10 Бк (что соответствует естественной радиоактивности — обычного банана). Через 3 ч были взяты образцы почек (по 3 мг углерода в каждом). Из рис. 3, б видно, что концентрация радиоуглерода в меченой мышце значительно (в четыре раза) превышает концентрацию радиоуглерода в контрольных мышцах, несмотря на малое количество радиоуглеродных меток.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в работе данные демонстрируют, что на УМС ИЯФ возможны измерения концентрации радиоуглеродных меток в биомедицинских образцах с надежным выделением радиоуглерода из сопутствующего ионного фона.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП: ГК № 14.512.12.0004 и интеграционного проекта СО РАН № 106.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиновский Н. И. и др. Ускорительный масс-спектрометр СО РАН // ЖТФ. 2009. Т. 79, вып. 9. С. 107.
2. Растигеев С. А. и др. Развитие комплекса УМС ИЯФ в ЦКП СО РАН // ВАНТ. 2012. № 3(79). С. 188.
3. Клюев В. Ф., Пархомчук В. В., Растигеев С. А. Перезарядная мишень на парах магния для ускорительного масс-спектрометра // ПТЭ. 2009. № 2. С. 101.
4. Пархомчук В. В., Растигеев С. А. Исследование ионного фона в ускорительном масс-спектрометре СО РАН // ЖТФ. 2009. Т. 79, вып. 10. С. 129.
5. Пархомчук В. В., Растигеев С. А. Селекция ионов в ускорительном масс-спектрометре ИЯФ СО РАН // Письма в ЭЧАЯ. 2012. Т. 9, № 4–5(174–175). С. 666.
6. Алиновский Н. И. и др. Времяпролетный детектор ионов малой энергии для ускорительного масс-спектрометра // ПТЭ. 2009. № 2. С. 90.
7. Пархомчук В. В., Петрожицкий А. В., Растигеев С. А. Тонкопленочный детектор для регистрации ионов на ускорительном масс-спектрометре // Письма в ЭЧАЯ. 2012. Т. 9, № 4–5(174–175). С. 729.