

КОРОТКОЖИВУЩИЕ РАДИОНУКЛИДЫ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Г.А. Петрова, В.М. Петриев, В.Г. Скворцов

Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск



В настоящем сообщении представлены результаты биологических исследований наборов реагентов к генератору ^{99m}Tc (на основе альбумина крови человека для клинического исследования гемодинамических показателей, комплексных соединений дифосфоновой кислоты для диагностики костных онкологических и неонкологических заболеваний) и ^{133}I - для лечения заболеваний щитовидной железы. Показано, что короткие периоды полураспада ^{99m}Tc и ^{133}I позволяют повышать вводимые дозы радиофармпрепаратов, что улучшает диагностические и терапевтические возможности при щадящем воздействии на здоровые ткани.

ВВЕДЕНИЕ

До недавнего времени наиболее используемыми в медицинской радиологии и радиобиологии были (некоторые остаются и поныне) такие радионуклиды как ^{199}Au ($T_{1/2} = 3,13$ сут), ^{131}I ($T_{1/2} = 8,06$ сут), ^{125}I ($T_{1/2} = 60$ сут), ^{45}Ca ($T_{1/2} = 163$ сут), ^3H ($T_{1/2} = 12,3$ г.), ^{14}C ($T_{1/2} = 5730$ лет) и другие. Все они сыграли неоценимую роль в решении различных задач как фундаментального, так и прикладного характера. Однако биологи и врачи, работающие с долгоживущими радионуклидами, вследствие их длительного распада сталкиваются с рядом серьезных проблем:

- при проведении радиоизотопных лечебно-диагностических процедур и научно-исследовательских биологических работ с животными, затравленными радиоактивными изотопами (с использованием специальных контейнеров, спецвария и спецхранилищ трупов радиоизлучающих животных), не может быть исключена опасность радиоактивного загрязнения;
- для достижения терапевтического эффекта требуются высокие дозы радиофармацевтических препаратов (РФП), что приводит к переоблучению здоровых органов и тканей пациента вследствие медленного выведения долгоживущих радионуклидов;
- медперсонал, работающий с такими пациентами, и научные сотрудники, выполняющие синтез, анализ РФП и проведение биологических испытаний, также подвергаются длительному облучению.

Поэтому ядерная медицина продолжает ставить перед наукой и промышленностью все новые задачи по оптимизации путей создания РФП и стимулирует созда-

ние новых РФП на основе соединений самой различной структуры, меченных короткоживущими изотопами.

Перспективными радионуклидами являются ^{99m}Tc ($T_{1/2} = 6$ ч), ^{188}Re ($T_{1/2} = 17$ ч), ^{123}I ($T_{1/2} = 13$ ч), ^{133}I ($T_{1/2} = 20,7$ ч), ^{18}F ($T_{1/2} = 112$ мин) и другие. Из радионуклидов йода в ядерной медицине предпочтение отдается ^{131}I . Однако даже краткий анализ показывает, что ^{131}I не соответствует двум основным требованиям - не имеет высокого уровня дифференциального накопления в опухолевом очаге щитовидной железы и метастазах и не является безопасным для здоровых органов и тканей. ^{131}I накапливается в здоровой ткани щитовидной железы в больших количествах, чем в опухолевой. Чтобы поразить опухолевую ткань необходимо резко увеличить количество вводимого ^{131}I . Тем не менее, отсутствие более совершенных РФП сохраняет за ^{131}I доминирующее место в клинической практике. С целью достижения терапевтического эффекта при снижении поражающего действия на здоровые ткани нами было предпринято изучение возможности использования короткоживущего ^{133}I .

Накопленный нами в предыдущие годы опыт и анализ данных [1, 2] позволили сделать вывод о том, что для исследования в клинике гемодинамических характеристик пациентов в норме и при патологиях может быть использован меченый радиоизотопами альбумин.

Важными проблемами ядерной медицины являются диагностика и терапия костных повреждений, различного рода патологий и онкологических костных заболеваний. Было обнаружено, что соединения дифосфоновой кислоты имеют сродство к костной ткани и аккумулируются в ней. Меченые радионуклидами такие соединения наиболее эффективны для решения задач в области костных заболеваний [3 - 5].

Для мечения альбумина и дифосфонатов мы использовали генераторный радионуклид ^{99m}Tc с коротким периодом полураспада, равным шести часам, являющийся моноэнергетическим гамма-излучателем с $E_\gamma = 140$ КэВ.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ^{133}I И ^{131}I

Исследования были проведены на крысах линии Вистар, которым перорально вводили ^{133}I в дозах, соответствующих терапевтическим, и далее изучали биораспределение по органам и выведение из организма исследуемого РФП. В качестве контроля использовали группы животных с введением ^{131}I . Через определенные интервалы времени животных декапитировали, выделяли органы и ткани, радиометрировали на колодезном счетчике НК-350 (ВНР), рассчитывали содержание РФП в % от вводимой дозы. Проводились морфологические исследования тканей, выделенных из органов. Наружную радиометрию проводили на функциональной установке фирмы Gamma (ВНР). При динамических измерениях скорости счета над всем телом животных щитовидную железу экранировали. Коллиматор диаметром 80 мм устанавливали на высоте 20 см над объектом. При радиометрии щитовидной железы использовали точечный коллиматор, установленный на высоте 3 см от объекта измерения. Эксперименты с ^{133}I и ^{131}I проводились в идентичных условиях. Результаты показали, что формирование доз внутреннего облучения от ^{133}I практически завершалось через одни сутки в органах и через двое суток в щитовидной железе после введения РФП (за это время накапливалось более 90% от максимальной величины дозы). Для ^{131}I соответствующие сроки в 3 - 4 раза больше.

На диаграмме (рис.1) представлены результаты по накоплению ^{133}I и ^{131}I в

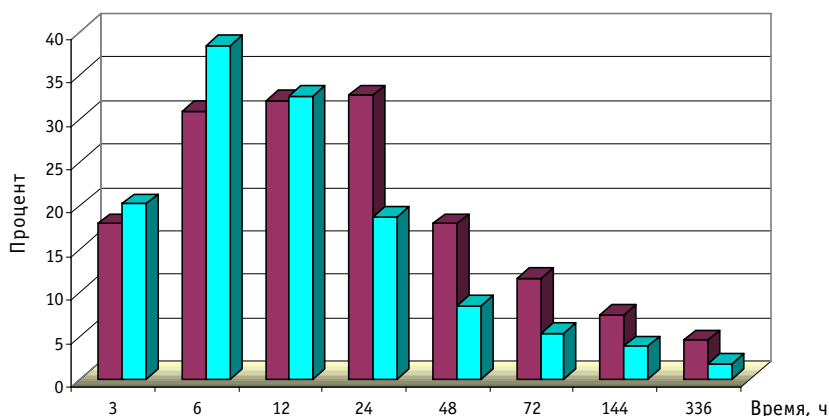


Рис.1. Содержание радиоактивного йода в щитовидной железе intactных крыс в процентах от введенного количества в разные сроки после перорального введения препаратов: - ^{131}I ; - ^{133}I . Достоверность различий через 3, 6 и 12 ч составляет $P>0,05$; 24 ч - $P<0,02$; 48, 72, 144 и 336 ч - $P<0,05$

щитовидной железе в расчете на весь орган. Уровень накопления в щитовидной железе обоих препаратов через 3 ч после введения значимой разницы не имел: $17,9 \pm 1,9\%$ для ^{131}I и $20,2 \pm 2,0\%$ для ^{133}I . Спустя 6 и 12 ч также не было выявлено существенной разницы. От 24 и до 72 ч после введения радионуклидов уровень радиоактивного йода в щитовидной железе животных, которым вводили ^{131}I , был статистически достоверно выше. Превышение сохранялось и в последующие сроки. Результаты экспериментов по изучению выведения обоих РФП из организма животных показали, что выведение ^{133}I из организма происходило интенсивнее, чем ^{131}I (рис.2). Результаты фармакокинетических исследований по изучению аккумуляции обоих РФП в органах и тканях животных не показали существенных различий (вследствие очень больших размеров таблиц по фармакокинетике мы не приводим их в данной статье).

Данные морфологических исследований влияния исследуемых РФП на ткани органов позволили сделать вывод о том, что для усиления повреждающего действия ^{133}I на опухоли щитовидной железы его можно вводить в большем количестве, чем ^{131}I . Вследствие более короткого периода полураспада ^{133}I (в 9,1 раза короче, чем ^{131}I)

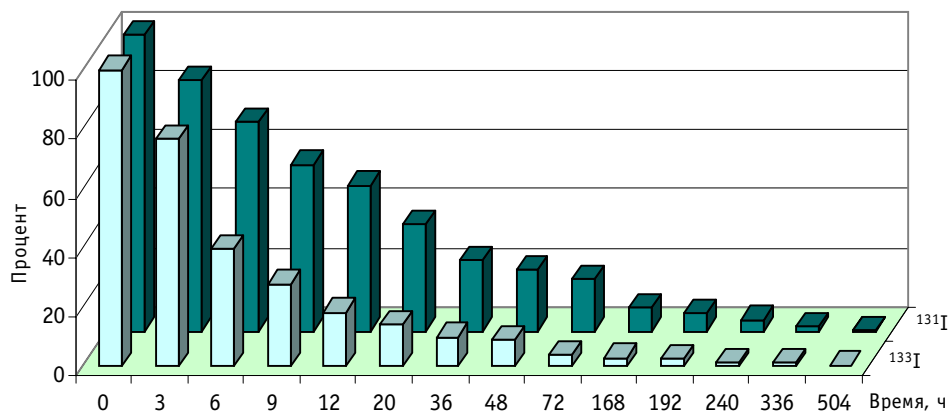


Рис. 2. Динамика выведения радиоактивного йода из организма intactных крыс при пероральном введении препаратов (в %% от введенного количества). Достоверность различий через 3 ч - $P>0,05$; через 6 - 504 ч - $P<0,01$

очевидно, что применение ^{133}I в терапевтических целях более предпочтительно.

**МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ
БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -АЛЬБУМИНОМ**

Для исследования биологического распределения препаратов альбумина крови человека, меченых $^{99\text{m}}\text{Tc}$, использовали однокамерную модель фармакокинетики, при которой весь организм представлен единственной камерой. Однокамерность модели предполагает постоянное соотношение между уровнями препарата в органах и тканях в период наблюдения за фармакокинетикой [6].

Для изучения биологического распределения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -альбумина были использованы беспородные крысы-самцы и кролики-самцы (шиншилла). Меченые препараты альбумина (отечественный и французский - ТСК-2 фирмы Sis-Biointernational) вводили однократно в хвостовую вену крысам из расчета 1 МБк на животное и в краевую ушную вену кроликам из расчета 3 МБк на животное. Через 5 мин, 1, 2, 3, 6 и 24 ч после введения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -альбумина крыс декапитировали, выделяли органы и кровь и радиометрировали отобранные биопробы. Рассчитывали содержание меченого препарата в крови и органах в процентах от введенного количества (табл.1). У кроликов через 5 мин, 1 и 3 ч после введения в ушную вену $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -альбумина из краевой вены противоположного уха отбирали кровь и радиометрировали (рис.3). В качестве контроля использовали французский препарат ТСК-2. Результаты исследований показали высокое содержание $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -альбумина в крови в течение 6 ч, снижающееся в последующие сроки, следовые количества его в щитовидной железе. Препарат выводился из организма, в основном, через почки, а не через желудочно-кишечный тракт, о чем свидетельствуют данные табл.1. Результаты экспериментов на кроликах также показали высокое содержание меченого альбумина в крови, не уступающее по своим значениям французскому аналогу

Таблица 1

**Фармакокинетика $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -альбумина в организме
интактных крыс (на весь орган в %% от введенного количества)**

Наименование органа	Время после введения препарата				
	5 мин	1 ч	3 ч	6 ч	24 ч
Кровь	11,6 ± 0,10	14,2 ± 5,1	14,9 ± 0,7	18,2 ± 3,2	9,4 ± 1,7
Щитовидная железа	0,002 ± 0,0006	0,005 ± 0,003	0,008 ± 0,001	0,012 ± 0,004	0,008 ± 0,002
Легкие	0,12 ± 0,03	0,51 ± 0,22	0,44 ± 0,04	0,78 ± 0,23	0,46 ± 0,04
Печень	0,023 ± 0,003	0,20 ± 0,08	0,25 ± 0,03	0,46 ± 0,14	0,25 ± 0,03
Почки	0,35 ± 0,09	8,96 ± 2,12	10,4 ± 1,2	10,5 ± 1,3	7,4 ± 0,5
Сердце	0,033 ± 0,012	0,20 ± 0,11	0,21 ± 0,04	0,34 ± 0,08	0,17 ± 0,02
Селезенка	0,016 ± 0,004	0,23 ± 0,12	0,29 ± 0,02	0,80 ± 0,26	0,53 ± 0,01
Желудок без содержимого	0,055 ± 0,010	0,22 ± 0,03	0,24 ± 0,04	0,49 ± 0,13	0,27 ± 0,03
Кишечник без содержимого	0,0598 ± 0,02	0,44 ± 0,25	0,51 ± 0,04	0,94 ± 0,25	0,41 ± 0,05

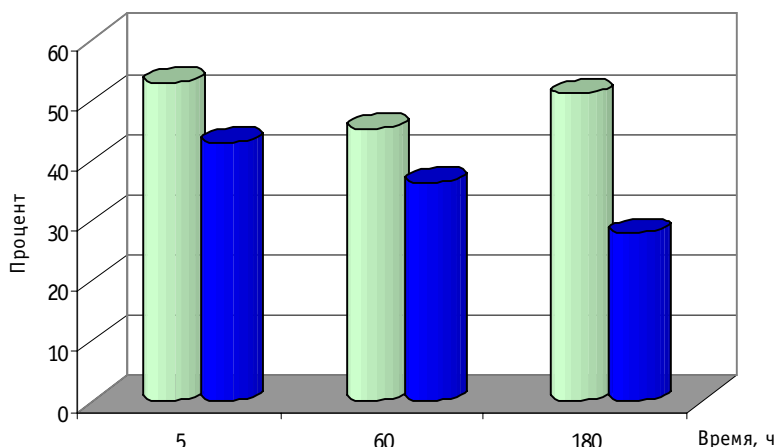


Рис.3. Содержание ^{99m}Tc -альбумина в крови кроликов в разные сроки после внутривенного введения препаратов: ■ - ^{99m}Tc -альбумин (собст.); ■ - ^{99m}Tc -альбумин (ТСК-2). Достоверность различий через 5, 60 и 180 мин - $P < 0,01$

(рис.3). Остальные органы аккумулировали ^{99m}Tc -альбумин значительно в меньшей степени.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ^{99m}Tc -ОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНАТА И ^{99m}Tc -ОКСИБИФОРА

Нами были изучены два меченых ^{99m}Tc -препарата на основе дифосфоновой кислоты: ^{99m}Tc -оксиэтилидендифосфоната (^{99m}Tc -ОЭДФ) и ^{99m}Tc -оксибифора (^{99m}Tc -ОБФ) на беспородных крысах-самцах. Препараты вводили внутривенно и изучали характер био-

Таблица 2

Сравнительные данные фармакокинетики ^{99m}Tc -оксиэтилидендифосфоната и ^{99m}Tc -оксибифора в организме интактных крыс после внутривенного введения препаратов (на весь орган в % от введенного количества)

Наименование органа, ткани	Наименование препарата	Время после введения препарата					
		5 мин	1 ч	3 ч	6 ч	12 ч	24 ч
Кровь	^{99m}Tc -HEDP	7,61±2,25	1,89±0,30	0,51±0,05	0,46±0,12	0,12±0,02	0,19±0,08
	^{99m}Tc -ОКФ	4,29±0,90	1,67±0,40	0,78±0,14	0,38±0,17	0,36±0,06	0,39±0,04
Легкие	^{99m}Tc -HEDP	0,52±0,08	0,18±0,03	0,056±0,005	0,050±0,024	0,030±0,004	0,021±0,002
	^{99m}Tc -ОКФ	0,31±0,05	0,18±0,04	0,057±0,012	0,031±0,005	0,025±0,004	0,028±0,004
Печень	^{99m}Tc -HEDP	0,077±0,023	0,024±0,002	0,013±0,003	0,014±0,003	0,014±0,001	0,009±0,001
	^{99m}Tc -ОКФ	0,053±0,008	0,031±0,009	0,011±0,002	0,010±0,002	0,009±0,001	0,014±0,005
Почки	^{99m}Tc -HEDP	1,33±0,27	0,77±0,12	0,61±0,04	0,56±0,25	0,54±0,02	0,46±0,04
	^{99m}Tc -ОКФ	1,22±0,09	1,12±0,17	1,04±0,12	0,81±0,15	0,77±0,07	0,74±0,07
Сердце	^{99m}Tc -HEDP	0,19±0,06	0,050±0,010	0,014±0,002	0,011±0,001	0,005±0,000	0,005±0,001
	^{99m}Tc -ОКФ	0,11±0,03	0,047±0,009	0,011±0,003	0,006±0,001	0,007±0,002	0,006±0,000
Селезенка	^{99m}Tc -HEDP	0,078±0,014	0,034±0,008	0,021±0,002	0,021±0,003	0,023±0,005	0,011±0,002
	^{99m}Tc -ОКФ	0,046±0,003	0,031±0,003	0,020±0,004	0,023±0,009	0,013±0,002	0,019±0,005
Мышца бедра	^{99m}Tc -HEDP	10,7±2,52	3,38±0,63	1,08±0,06	0,95±0,06	0,30±0,06	0,33±0,06
	^{99m}Tc -ОКФ	7,42±2,97	2,34±0,20	0,71±0,15	0,54±0,24	0,25±0,05	0,30±0,10
Кость плоская	^{99m}Tc -HEDP	0,69±0,14	1,44±0,34	2,14±0,24	1,84±0,18	1,31±0,10	1,22±0,18
	^{99m}Tc -ОКФ	0,34±0,08	1,12±0,15	1,40±0,06	1,32±0,25	1,29±0,24	1,32±0,26
Кость трубчат.	^{99m}Tc -HEDP	1,88±0,28	4,44±0,67	5,78±0,57	5,41±0,58	4,03±0,30	3,85±0,56
	^{99m}Tc -ОКФ	0,86±0,18	3,19±0,25	3,84±0,36	3,52±0,50	3,73±0,40	3,75±0,34

логического распределения в организме животных по методике, описанной ранее для меченого альбумина. Результаты представлены в табл. 2. Было обнаружено, что препараты с высоким содержанием, превышающим содержание в крови и мышцах, накапливаются в костной ткани – в трубчатых костях через один час после введения препаратов, а в плоских к третьему часу. Причем, ^{99m}Tc -ОЭДФ показал более высокие уровни накопления, чем ^{99m}Tc -ОБФ. Выводились оба препарата преимущественно через почки – к 24 часам около 60%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, препараты ^{133}I , ^{99m}Tc -альбумин и ^{99m}Tc -оксиэтилидендифосфат могут быть рекомендованы для проведения доклинических испытаний как перспективные препараты, позволяющие наиболее оптимально решать вопросы диагностики и терапии.

При разработке тактики лечения заболеваний щитовидной железы с использованием ^{133}I необходимо учитывать временные параметры формирования поглощенных доз и обосновать в клинике соответствующий коэффициент для увеличения количества вводимого препарата. К положительной характеристике ^{133}I следует отнести то, что при проведении работ с препаратом ^{133}I значительно снижается опасность радиационного загрязнения.

Результаты биологических исследований ^{99m}Tc -альбумина могут служить основой для разработки отечественного набора реагентов к генератору ^{99m}Tc на основе альбумина крови человека (для исследования в клинике гемодинамических показателей), не уступающего по функциональной пригодности зарубежному аналогу ТСК-2.

Преимущественные показатели по уровню накопления в костной ткани ^{99m}Tc -ОЭДФ по сравнению с ^{99m}Tc -ОБФ также являются основанием для разработки набора к генератору ^{99m}Tc для этого препарата. Он может быть рекомендован для радионуклидной диагностики как онкологических, так и неонкологических заболеваний костей.

^{99m}Tc обладает оптимальными ядерно-физическими характеристиками для получения качественной диагностической информации в клинических радиоизотопных исследованиях при сравнительно низкой дозовой нагрузке на организм пациента и клинического персонала. Являясь генераторным радионуклидом, он удобен для получения меченых соединений непосредственно перед инъекцией пациенту.

Литература

1. Rhodes B.A. Direct labeling of proteins with ^{99m}Tc // Nucl.Med.Biol. – 1991. - V.18. – № 7. - P. 667-676.
2. Kato – Azuma M., Hazue M. Int.Symp. on radiopharmaceutical chemistry, 4 th: Abstracts, 1982. - P. 270-271.
3. Kenney J.M., Marinelli L.D., Woodard H.Q. Tracer studies with radioactive phosphorus in malignant neoplastic disease // Radiology. – 1941. - V. 37. - P. 683-687.
4. Hale T.J., Jucker A., Vgenopolous K., Sauter B., Wacheck W., Bors L. Clinical experience with a new bone seeking ^{99m}Tc -radiopharmaceutical. // Nucl. Compact. – 1981. - V. 12. - P. 54-55.
5. Subramanian G., McAfee J.G., Thomas F.D. New Diphosphonate Compounds for Skeletal Imaging: Comparison with Methylene Diphosphonate // Radiology. – 1983. - V. 149. - № 3. - P. 823-828.
6. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филатов В.А. Фармакокинетика. - М.: Медицина, 1980.

Поступила в редакцию 19.10.2000

heating of fuel rod simulator, made on special heat-physical test facility is carried out. The results of modelling were used for examination of calculation technique of the heat-exchange in fuel rod subject to core and cladding melting.

УДК 51-72:621.039.73

Efficiency of Fission Products Transmutation \Yu.A. Kazansky, D.A.Klinov; Editorial board of journal "Izvestia visshikh uchebnikh zavedeniy.Yadernaya energetika" (Communications of Higher Schools. Nuclear Power Engineering)-Obninsk,2000.- 9 pages, 2 illustrations, 2 tables.-References, 4 titles.

The transmutation efficiency of dangerous fission products has been considered. Mathematical model and calculation results are presented. It is shown that there is not profit in radioactivity level on the Earth from transmutation if Nuclear Power under operating.

УДК 51-72:539.172.12

Application of NRT-formula for Calculation of Displacement Cross-sections for Materials Irradiated by Nucleons of Intermediate and High Energy \A.Yu. Konobeyev, Yu.V. Konobeev, Yu.A. Korovin; Editorial board of journal "Izvestia visshikh uchebnikh zavedeniy.Yadernaya energetika" (Communications of Higher Schools. Nuclear Power Engineering)-Obninsk,2000.- 6 pages, 5 illustrations.-References, 9 titles.

The behavior of cascade function for calculation of radiation damage in materials has been investigated at high energy of incident ions. The calculation of displacement cross-sections has been carried out for the number of materials with atomic number $Z=13-28$, irradiated by protons with the energy up to 25 GeV. It is shown that the displacement cross-section can be obtained within 5-20% error with the help of NRT-formula.

УДК 51-72:621.039.516.4

Results of the Simulation of Parameters of the Fuel Cycle for the WWER-1000 Reactor with $(m\%Th^{232}, n\%U^{235}, k\%Pu^{239})O_2$ Fuel Compositions \I.V. Shamanin, A.A. Ukhov, H.-J.Ruetten, K.Haas, W.Sherer; Editorial board of journal "Izvestia visshikh uchebnikh zavedeniy.Yadernaya energetika" (Communications of Higher Schools. Nuclear Power Engineering)-Obninsk,2000.- 12 pages, 4 illustrations, 12 tables.-References, 3 titles.

General parameters of the WWER Reactor using $(m\%Th^{232}, n\%U^{235}, k\%Pu^{239})O_2$ fuel are analyzed. In all considered variations it was assumed that the construction of the active core and the fuel element assemblies are standard as for WWER-1000 reactor. Operation periods of 3, 4 and 5 burnup cycles were examined.

The aim of this study was to investigate the ability of the WWER-1000 as a potential nuclear power installation for the utilization of weapon grade plutonium in thorium-based fuel.

УДК 621.311:621.039.004.7

Decommissioning of the First NPP \G.S.Kotikov; Editorial board of journal "Izvestia visshikh uchebnikh zavedeniy.Yadernaya energetika" (Communications of Higher Schools. Nuclear Power Engineering)-Obninsk,2000.- 5 pages, 1 tables.-References, 3 titles.

The materials about life cycle of the First NPP (Obninsk), with channel reactor are given in this paper. Now station exhaust the resource and in the near future its decommissioning will be made. On the basis of the decision of Government in the First NPP building should the Russian museum of atomic engineering organized.

УДК 621.039.83:539.1:047

Short-lived Radionuclides in Experimental Nuclear Medicine and Biological Studies \G.A. Petrova, V.M. Petriev, V.G. Skvortsov; Editorial board of journal "Izvestia visshikh uchebnikh zavedeniy.Yadernaya energetika" (Communications of Higher Schools. Nuclear Power Engineering)-Obninsk,2000.- 6 pages, 3 illustrations, 2 tables.-References, 6 titles.

The results of the biological studies of kits to ^{99m}Tc generator (on the basis of human serum albumin for the clinical study of hemodynamic indexes, of the complexes on the basis of diphosphonic acid for the diagnostic of bone oncologic and nononcologic diseases) and ^{133}I – for the treatment of diseases of the thyroid gland are introduced. It is shown, that the short half-life periods of ^{99m}Tc and ^{133}I allow to raise the administered doses of the radiopharmaceuticals, that improves the diagnostic and therapeutic opportunities at the minimum affecting on the healthy tissues.

УДК 621.039.85

Obtaining of Albumin Microspheres Containing Stable Rhenium for Modelling of Radioactive and Nonradioactive Aerosols\ V.M. Petriev, E.G. Ganzha, T.P. Rizhikova; Editorial board of journal "Izvestia visshikh uchebnikh zavedeniy. Yadernaya energetika" (Communications of Higher Schools. Nuclear Power Engineering)-Obninsk, 2000.- 4 pages, 4 illustrations.-References, 6 titles.

In the present publication the description of a method of obtaining of albumin microspheres containing stable rhenium (Re-MSA) is resulted, which one can be used for modelling of radioactive and nonradioactive aerosols. The principle of obtaining Re-MSA is based on the incorporation of stable rhenium in a structure of albumin microspheres. At an irradiating Re-MSA by thermal neutrons the stable isotope of ^{185}Re is activated in radioisotope of ^{186}Re with a half-life 90 hours. Is shown, that the concentration of stable rhenium in a structure MSA regularly increase with rise of sizes of microparticles. A dispersed proportion of Re-MSA detailed is studied, which one depends on technological regimens of obtaining of microparticles.