

А.С. Лунев, О.Е. Клементьева, Г.В. Кодина

**РАСЧЕТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОГНОЗНЫХ ЗНАЧЕНИЙ
ПОГЛОЩЕННЫХ ДОЗ ДЛЯ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ⁶⁸GA-ЦИТРАТ**

A.S. Lunev, O.E. Klementyeva, G.E. Kodina

**Computational Research of Prognosis Values of Absorbed Doses
for Pre-Clinical Safety Evaluation of Radiopharmaceutical ⁶⁸Ga-Citrate**

РЕФЕРАТ

Цель: ⁶⁸Ga-цитрат является перспективным радиофармпрепаратом (РФП) для ПЭТ-визуализации очагов воспаления. Применение РФП в диагностике и терапии сопряжено с риском развития ряда осложнений, напрямую связанных с ионизирующим излучением радионуклида, поэтому в процессе разработки и доклинических исследований новых РФП в первую очередь необходимы сведения о создаваемых ими дозах в патологическом очаге, в органах, тканях и во всем организме. Это важно с точки зрения безопасности применения РФП.

Материал и методы: Объектом исследования являлся РФП ⁶⁸Ga-цитрат. Материалом исследования являлись самки нелинейных крыс (181,9 ± 16,0 г) с моделью асептического воспаления мягких тканей. Количественные данные о биораспределении ⁶⁸Ga-цитрата в организме крыс впоследствии были использованы для экстраполяции на стандартизованную модель организма человека и для расчета поглощенных доз в патологическом очаге, в органах, тканях и во всем организме.

Результаты: Прогнозные поглощенные дозы рассчитывали с применением компьютерной программы OLINDA/EXM 1.0. Наибольшие поглощенные дозы регистрировались в мочевом пузыре 18,4 мГр, почках 11,6 мГр и кишечнике 23,7 мГр при вводимой диагностической активности 400 МБк, которые, согласно публикациям МКРЗ и НКДАР ООН, не влияют на оценку вреда облучения. Эффективная доза составила 14,9 мЗв. Удельная поглощенная доза, рассчитанная на смоделированный очаг воспаления массой 1–20 г, равна 4,9 ± 4,3 мГр/МБк.

Выводы: Результаты дозиметрической оценки определяют высокий уровень безопасности радиофармацевтического препарата ⁶⁸Ga-цитрат для ПЭТ-визуализации очагов воспаления.

Ключевые слова: ⁶⁸Ga-цитрат, OLINDA/EXM 1.0, дозиметрия

ABSTRACT

Purpose: ⁶⁸Ga-citrate is a prospective radiopharmaceutical for PET-imaging of the inflammation. The use of radiopharmaceuticals is assumed with risk of various complications directly related to ionizing radiation. Therefore there is a need of the information on doses conducted to the pathological locus, organs and tissues and the whole organism in the process of the development and pre-clinical study of new radiopharmaceuticals. It is important for the safety assessment of radiopharmaceuticals.

Material and methods: ⁶⁸Ga-citrate is the object of the study. Nonlinear rats' females (181.9 ± 16.0 g) with model of soft tissue inflammation compose the study material. Absorbed and effective doses of ⁶⁸Ga-citrate were calculated in organs and tissues of rats according to the rats' body distribution and extrapolated to human body.

Results: OLINDA/EXM 1.0 software was used for the calculation of doses. The highest absorbed doses were recorded as follows: 18.4 mGy in urinary bladder, 11.6 mGy in kidneys and 23.7 mGy in the intestine. Effective dose is 14.9 mSv. Such doses (less than 100 mSv) according ICRP and UNSCEAR publications should not be included in the irradiation damage assessment. Specific absorbed dose of the pathological area (model of aseptic inflammation) is 4.9 ± 4.3 mGy/MBq.

Conclusion: The results of dosimetry evaluation have determined the high safety level of ⁶⁸Ga-citrate radiopharmaceutical for PET-imaging of the inflammation.

Key words: ⁶⁸Ga-citrate, OLINDA/EXM 1.0 software, dosimetry

Введение

В настоящее время для определения доз внутреннего облучения используется расчетный метод, включающий сведения о заранее известных ядерно-физических характеристиках инкорпорированного радионуклида и данных о биораспределении РФП, полученных методами радиометрии и томографии. При расчете лучевых нагрузок в органе *i* необходимо учитывать все виды излучения [1]. В частности, радионуклид галлия ⁶⁸Ga является одновременно β⁺- и γ-эмиттером за счет аннигиляции, поэтому в простом

виде формула поглощенной дозы органа *i* должна выглядеть как сумма поглощенных доз от гамма-квантов и позитронов:

$$D_{tot}^i(t) = D_{\beta}^i(t) + D_{\gamma}^i(t); \quad (1)$$

$$D_{\beta}^i(t) = \frac{\varepsilon_{\beta} E_{\beta}}{m} \cdot \int_0^{\infty} F(t) dt; \quad (2)$$

$$D_{\gamma}^i(t) = \frac{\varepsilon_{\gamma} E_{\gamma}}{m} \cdot \int_0^{\infty} F(t) dt; \quad (3)$$

где $D_{tot}^i(t)$ — функция общей поглощенной дозы облучения органа i в единицу времени t ; $D_{\beta}^i(t)$ — функция поглощенной дозы облучения органа i от β^+ -излучения в единицу времени t ; $D_{\gamma}^i(t)$ — функция поглощенной дозы органа i от γ -излучения в единицу времени t ; m — масса фантома (отдельного органа или биологического объекта в целом); ε_{β} и ε_{γ} — отношение суммарного выхода частиц данного типа; $F(t)$ — зависимость по времени от активности радионуклида от момента введения до момента t с учетом радиоактивного распада.

Энергии гамма-квантов, испускаемых при распаде, таковы, что облучение органов животного гамма-квантами радионуклида, инкорпорированного в соседних органах и тканях, может быть заметным. Иными словами, лучевая нагрузка данного органа зависит не только от РФП в самом органе i , но и от излучения соседних органов j . Пробеги же позитронов столь малы, что практически вся их энергия поглощается в том органе, в котором инкорпорирован радионуклид [2]. Таким образом, энергия излучения гамма-квантов от органов j дает дополнительную лучевую нагрузку на орган i , что необходимо учесть в формуле поглощенной дозы:

$$D_{tot}^i(t) = \frac{\varepsilon_{\beta}E_{\beta} + \varepsilon_{\gamma}E_{\gamma}}{m} \cdot \int_0^{\infty} F(t)dt \cdot \sum_j d_{ji}; \quad (4)$$

где $\sum_j d_{ji}$ — сумма фракций поглощенных энергий d_{ji} в i -м органе за счет радионуклида, содержащегося в j -м органе (конверсионный фактор дозы).

Расчеты переноса ионизирующего излучения в организмах лабораторных животных для величины $\sum_j d_{ji}$ выполняются с помощью метода статистических испытаний (метода Монте-Карло), который предполагает розыгрыш всех возможных вариантов взаимодействия излучения с веществом (поглощение, рассеяние и т.д.) посредством генерирования случайных чисел. Взаимодействие излучения с веществом зависит от плотности ткани и ее элементарного состава, подразумевающего вероятность «попадания» в ядро определенного химического элемента. На практике пользоваться непосредственно методом Монте-Карло нецелесообразно в силу трудоемких математических вычислений, требующих больших временных затрат, поэтому удобнее применять прикладные пакеты компьютерных программ MCNP [3, 4].

Формулы расчета поглощенных доз, которые используются на практике, выглядят иначе, хотя от этого их физический смысл не изменяется. К примеру, уравнение, используемое Обществом ядерной медицины (Society of Nuclear Medicine, SNM, США) для расчета дозы в органе i от источников внутреннего

облучения j , предложено Комитетом по дозиметрии (Committee Medical Internal Radiation Dose, MIRD) этого общества и выглядит в соответствии с формулой [5]:

$$D(i \leftarrow j) = \tilde{A}_j \cdot S(i \leftarrow j) = A_0 \tau_j \cdot S(i \leftarrow j), \quad (5)$$

где \tilde{A}_j — накопленная в органе-источнике активность РФП, равная полному числу ядерных распадов в этом органе (мКи·ч или МБк·с); τ_j — резидентное время (с), численно равное $\frac{\tilde{A}_j}{A_0}$; A_0 — введенная активность (МБк), а $S(i \leftarrow j)$ — поглощенная доза в органе-мишени i на единицу активности, накопленной в органе-источнике j , — определяется как:

$$S(i \leftarrow j) = \frac{k \sum_i n_i E_i \varphi(i \leftarrow j)}{m} \quad (6)$$

где n_i — радиационный выход излучения с энергией E_i (МэВ), испускаемого за один ядерный переход в органе i с поглощенной фракцией $\varphi(i \leftarrow j)$, которая является аналогом величины $\sum_j d_{ji}$; m — масса целевого органа, г; k — константа пропорциональности, $2,13 \frac{\text{рад} \cdot \text{г}}{\text{мКи} \cdot \text{ч} \cdot \text{МэВ}}$ или $1,602 \cdot 10^{-7} \frac{\text{Гр} \cdot \text{кг}}{\text{Бк} \cdot \text{с} \cdot \text{МэВ}}$.

Следует отметить, что вклад в поглощенную дозу облучения органа-мишени вносят не только соседние органы-источники, но и сам орган-мишень с собственной накопленной активностью, иначе говоря, орган-мишень одновременно для себя также выполняет роль органа-источника.

В МКРЗ используется следующее уравнение для расчета эффективной дозы [6]:

$$E = \Sigma H \cdot W_T = \Sigma (D \cdot W_R) \cdot W_T, \quad (7)$$

где E — эффективная доза, численно равная произведению поглощенной дозы D на соответствующий взвешенный коэффициент W_R ; W_T — взвешенный коэффициент для определенного органа или ткани.

По мнению Stabin M.J. и Siegel J.A. [7], системы расчета доз из руководств MIRD и ICRP могут быть приспособлены с помощью универсального уравнения, переменные которого интуитивно более понятны большинству исследователей:

$$D = N \cdot DF, \quad (8)$$

где D — лучевая нагрузка органа или ткани, $\frac{\text{мГр}}{\text{МБк}}$; N — число ядерных превращений в органе (накапливаемая активность), наблюдавшееся в исходной области (аналог для \tilde{A}_j), $\frac{\text{МБк} \cdot \text{ч}}{\text{МБк}}$.

Оно соответствует интегралу $\int_0^{\infty} F(t)dt$, отражающему зависимость выведения препарата во времени; DF — конверсионный фактор дозы (аналог для S), $\frac{\text{мГр}}{\text{МБк} \cdot \text{ч}}$. Конверсионный фактор учитывает все осталь-

ные математические операторы (ядерные характеристики радионуклида, массы органов, фракции органов, рассчитанные в программе MCNP) и чаще всего имеет табличные значения для стандартных фантомов животных и человека.

Поэтому соблюдение оптимального соотношения информативности и безопасности является приоритетным при разработке диагностических и терапевтических РФП, т.к. их применение, вообще говоря, сопряжено с риском развития ряда осложнений, напрямую связанных с ионизирующим излучением радионуклида [8]. В процессе разработки и доклинических испытаний новых диагностических РФП в первую очередь необходимы сведения о создаваемых ими поглощенных дозах в опухоли, в органах, тканях и во всем организме. Это важно с точки зрения безопасности клинического применения РФП [9].

Материал и методы

Объектом исследования для расчета поглощенных доз являлся РФП ^{68}Ga -цитрат. Материалом исследования являлись нелинейные крысы-самки (110 шт.) массой $181,9 \pm 16,0$ г разводки питомника «Филиал Андреевка НЦБМТ ФМБА России». Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях лаборатории доклинических и клинических исследований радиофармпрепаратов ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России при естественном световом режиме на стандартной диете, свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

Для моделирования воспаления крысам внутримышечно вводили 0,2 мл стерильного раствора скипидара. Острая фаза воспаления наступала через 3 сут после инокуляции ирританта.

Все исследования проводились при предварительном введении раствора цитрата железа (III) для частичного блокирования металлсвязывающей способности трансферрина в крови, увеличения накопления в патологическом очаге и выведения препарата.

Для оценки биораспределения РФП крысам в хвостовую вену вводили 0,2 мл ^{68}Ga -цитрата (20 МБк/мл; 21,7 мг/мл цитрата натрия). Затем животных умерщвляли через определенный интервал времени для отбора проб крови и тканей с последующим определением содержания в них препарата (%/орган или %/г органа) методом прямой радиометрии на автоматическом гамма-счетчике Wizard 2480 (PerkinElmer, USA).

Вопрос об экстраполяции результатов исследований на человека — один из наиболее сложных вопросов радиобиологии и ядерной медицины, и до настоящего времени окончательно не решен. Тем не менее, запросы современной практики дозиметрических исследований настоятельно требуют поиска его решения для формализации коэффициентов подобия [10], позволяющих экстраполировать результаты радиобиологических экспериментов, полученных на лабораторных животных, для оценки безопасности применения того же РФП у человека.

Вероятное накопление РФП у человека рассчитывали согласно формуле экстраполяции, предложенной Kirschner et al. [11]:

$$\left(\frac{\%ID}{organ}\right)_{human} = \left[\left(\frac{\%ID}{organ}\right)_{animal} \times m(TB)_{animal}\right] \times \left(\frac{m_{organ}}{m(TB)}\right)_{human}, \quad (9)$$

где $\left(\frac{\%ID}{organ}\right)_{human}$ — доля от введенной активности (percent of Injected Dose) в органе или ткани человека, %/орган;

$\left(\frac{\%ID}{organ}\right)_{animal}$ — доля от введенной активности в органе или ткани крысы, %/г органа;

$m(TB)_{animal}$ — масса крысы (mass of Total Body), кг;

m_{organ} — масса органа или ткани человека, г;

$m(TB)_{human}$ — масса человека, кг.

Для расчетов использовали значения масс органов человека из базы данных программы OLINDA/EXM 1.0 в разделе Modify Input Data при условии, что масса фантома человека составляет 73,7 кг.

Для расчета поглощенных доз по формуле (9) использовали программу OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment Code) версии 1.0. Код написан на языке программирования Java и работает с учетом индивидуальных множителей $\sum_j d_{ji}$ и $F(t)$ каждого исследуемого биологического объекта.

Для расчета резидентного времени (интеграла от функции $F(t)$) использовали метод наименьших квадратов с использованием аппроксимации Рунге—Кутта для построения экспоненциальной функции на основе данных динамики биораспределения РФП. С этой целью вводится функционал неувязки, описывающий меру отклонения расчетной характеристики процесса (здесь — искомой функции накопления—выведения от ее экспериментальных значений в заданные моменты времени):

$$\Phi(\vec{X}) = \sum_i [F(t_i) - F_i^e]^2 \quad (10)$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} [\Phi(\vec{X})] = \min, \quad (11)$$

где $F(t_i)$ — функция, описывающая реальное накопление-выведение препарата; F_i^e — аппроксимированная экспоненциальная функция; $\lim_{t \rightarrow \infty} [\Phi(\vec{X})] = \min$ — предел, описывающий минимальную сумму квадратов расхождения между реальной и аппроксимированной функциями.

Так как накопленная активность со временем в органе или ткани уменьшается, то полученные в эксперименте точки на графике могут быть описаны моноэкспоненциальной функцией, что является, несомненно, серьезным упрощающим допущением, но вполне достаточным для доклинической оценки безопасности применения РФП. Иными словами, данный подход должен минимизировать отклонение суммы квадратов расстояний до кривой, имеющей вид:

$$F(t) = A \cdot e^{-at}. \quad (12)$$

Как только угловой коэффициент A и константа скорости a , рассчитанные с использованием программы, будут максимально точно подобраны для построения кривой (сумма квадратов расстояний до кривой будет минимальна), то резидентное время (интеграл функции $F(t)$) численно становится равным площади первообразной функции зависимости:

$$N = \int_0^{\infty} F(t) \cdot dt = \int_0^{\infty} A \cdot e^{-at} dt = \frac{A}{a}. \quad (13)$$

Конверсионные факторы дозы $\Sigma_j d_{ji}$ заведомо определены для каждого радионуклида методом Монте-Карло для определенных MIRD-фантомов в программе MCNP. Так как массы органов и тканей (для определенного фантома) и ядерно-физические характеристики радионуклида являются постоянными, то всю сложность представляет расчет фракций φ_i , который отражает долю поглощенной энергии от определенного вида излучения в органе i от соседних органов j . К примеру, для β - и, тем более, от α -частиц, фракция поглощения принимается равной единице ($\varphi_i = 1$), т.к. их пробеги в тканях существенно ниже размеров органов-источников.

Программа OLINDA/EXM 1.0 позволяет построить зависимость поглощенной дозы в сферическом объекте (патологическом очаге) от его массы. Данные расчеты позволяют рассчитать лучевые нагрузки, исходя из предположений, что:

1. Патологический очаг имеет форму сферы.
2. Плотность патологического очага близка к плотности воды.
3. РФП распределяется внутри очага равномерно.

Регистрация излучения, исходящего от точечного источника в центре сферы радиусом r , через площадь поверхности $S = 4\pi \cdot \sqrt[3]{\frac{3m}{4\pi}}$, упрощается подбором объ-

ема сферы, который численно будет примерно равен ее массе. Зная накапливаемую активность в патологическом очаге, можно предсказать поглощенную дозу, формируемую в нем, исходя из предположения, что поглощенная фракция для сферы равна единице ($\varphi_i = 1$).

При статистической обработке результатов исследования определяли показатели средних арифметических значений (M), стандартных ошибок с учетом отклонения значений выборки от средних арифметических ($\pm m$). Нормальность распределения проверяли с использованием теста Колмогорова—Смирнова при условии соответствия распределения нормальности достоверность полученных различий сопоставляемых величин оценивали с использованием t -критерия Стьюдента. При несоответствии нормальности распределения достоверность различий оценивали с использованием U -критерия Манна—Уитни. Частоты признаков сравнивались с использованием критерия χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Представленные ниже результаты по прогнозируемому расчету поглощенных доз экстраполированы с организма лабораторных животных на человека, и поэтому могут служить для оценки лишь общей дозиметрической картины. Важно отметить, что создаваемые поглощенные дозы в организме человека крайне индивидуальны, поэтому в условиях клиники при проведении диагностических и терапевтических мероприятий с применением РФП необходимо вести учет создаваемых лучевых нагрузок и безопасности персонально. Иными словами, дозиметрия РФП и дозиметрическое планирование при проведении радионуклидной диагностики или терапии должны быть персонализированы.

Анализ экстраполированных данных вероятного распределения ^{68}Ga -цитрата в организме человека (табл. 1) подтверждает аномальное накопление исследуемого препарата в очаге воспаления (при сравнении на единицу объема или массы органа и ткани). Следует отметить, что повышение уровня накопления РФП в легких, сердце и печени через 5 ч после введения РФП уже было описано в работе [12]. Такое поведение обуславливается, в первую очередь, их высокой васкуляризацией, а также постепенным высвобождением комплексов транспортных белков с

Таблица 1

Вероятная динамика распределения ^{68}Ga -цитрата в организме человека, полученная путем экстраполяции

Органы и ткани	Содержание препарата, %/орг или %/г (%/мл)				
	Время отбора проб органов и тканей, ч				
	0,5	1	2	5*	24*
Кровь, л	0,68 ± 0,08	0,96 ± 0,09	0,84 ± 0,08	0,62 ± 0,05	0,37 ± 0,11
Легкие	0,54 ± 0,09	0,48 ± 0,09	0,32 ± 0,06	0,52 ± 0,05	0,28 ± 0,10
Сердце	0,13 ± 0,03	0,15 ± 0,03	0,08 ± 0,01	0,21 ± 0,04	0,09 ± 0,02
Желудок	0,18 ± 0,06	0,26 ± 0,04	0,13 ± 0,03	0,11 ± 0,02	0,06 ± 0,01
Печень	0,38 ± 0,05	0,67 ± 0,12	0,57 ± 0,10	0,64 ± 0,08	0,27 ± 0,09
Почки	0,22 ± 0,07	0,24 ± 0,06	0,17 ± 0,07	0,18 ± 0,04	0,11 ± 0,02
Селезенка	0,08 ± 0,03	0,15 ± 0,02	0,09 ± 0,01	0,06 ± 0,00	0,04 ± 0,00
Мышца, кг	0,35 ± 0,05	0,54 ± 0,18	0,23 ± 0,05	0,19 ± 0,05	0,16 ± 0,04
Очаг воспаления, г	0,54 ± 0,17	0,52 ± 0,20	0,32 ± 0,08	0,53 ± 0,13	0,23 ± 0,06
Бедро, норма	1,56 ± 0,25	1,68 ± 0,61	1,85 ± 0,76	1,42 ± 0,21	1,85 ± 0,35
Кишечник	0,22 ± 0,06	0,31 ± 0,06	0,27 ± 0,09	0,20 ± 0,03	0,12 ± 0,02

Примечание: * — аппроксимированные результаты

галлием из сайтов с увеличенной сосудистой проницаемостью обратно в кровь.

Для получения величин накапливаемой активности (резидентного времени) во всех органах и тканях были использованы экстраполированные на организм человека данные по распределению ^{68}Ga -цитрата.

Физический смысл накапливаемой (резидентного времени) активности N показывает, какая активность радионуклида (МБк) в исследуемом органе или ткани накопится за 1 час при введении препарата активностью 1 МБк. В свою очередь, суммарный фактор дозы ΣDF показывает, какая поглощенная доза (мГр) формируется в органе или ткани i за счет собственного накопления и окружающих ее органов или тканей j за 1 час при введении препарата активностью 1 МБк. При расчете факторов дозы учитывались ядерно-физические характеристики радионуклида ^{68}Ga .

Таблица 2

Значения накапливаемой активности и суммарных факторов доз для исследуемых органов и тканей

Органы и ткани	Накапливаемая активность N , $\frac{\text{МБк} \cdot \text{ч}}{\text{МБк}}$	Суммарный фактор дозы ΣDF , $\frac{\text{мГр}}{\text{МБк} \cdot \text{ч}}$
Кровь, мл	$1,3 \cdot 10^{-2}$	0,7
Легкие	$7,6 \cdot 10^{-3}$	1,2
Сердце	$2,3 \cdot 10^{-3}$	3,9
Желудок	$2,9 \cdot 10^{-3}$	3,1
Печень	$9,2 \cdot 10^{-3}$	2,2
Почки	$3,4 \cdot 10^{-3}$	8,6
Селезенка	$1,4 \cdot 10^{-3}$	18,6
Мышца, г	$4,2 \cdot 10^{-3}$	2,2
Бедро, норма	$1,1 \cdot 10^{-2}$	0,1
Кишечник	$2,7 \cdot 10^{-2}$	4,3

Суммарное значение фактора дозы зависит от вклада в поглощенную дозу облучения от соседних органов и тканей, а также от накопления РФП в них. К примеру, для селезенки фактор дозы выше (табл. 2), чем для остальных органов, но формируемая поглощенная доза в ней меньше (табл. 3).

Вклад позитронного β^+ -излучения в большинстве органов и тканей выше, по сравнению с γ -излучением, что обусловлено высокой энергией β^+ -излучения у ^{68}Ga ($E_{\text{изл}}^{\beta^+} = 1,76 \text{ МэВ}$), а также высокой ЛПЭ и малым пробегом позитронов в тканях. Наибольшие поглощенные дозы регистрировались в мочевом пузыре и почках в связи с интенсивным мочеиспусканием РФП, и в кишечнике в силу близкого расположения к органам мочеиспускания. При вводимой диагностической активности 400 МБк они составили соответственно 18,4, 11,6 и 23,7 мГр (рис. 1).

Как отмечает МКРЗ, признавая потенциальную значимость наблюдений за пациентами после облучения в медицинских целях, МКРЗ решила, что облучение в малых дозах, не превышающих около 100 мЗв, не влияет на оценку вреда [13]. Выше приведенные дозы в разы меньше. Этот вывод согласуется с мнением НКДАР ООН (2008), который указал на небольшое число доказательств наличия какого-либо избыточного риска при облучении в дозе менее 1 Гр [14].

Рассчитанные в настоящем исследовании лучевые нагрузки, создаваемые препаратом ^{68}Ga -цитрат в организме человека, сопоставимы с поглощенными дозами других известных РФП для визуализации воспалений (табл. 4), применяемых не только в позитронной эмиссионной (ПЭТ), но и в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

Таблица 3

Прогноз поглощенных доз на критические органы и все тело человека при применении РФП ^{68}Ga -цитрат

Орган/ткань	Удельная поглощенная доза, 10^{-3} мГр/МБк			Поглощенная доза*, мГр
	Бета, β^+	Гамма, γ	Общее $\sum(\beta^+ + \gamma)$	
Кишечник	$46,7 \pm 5,1$	$12,5 \pm 1,4$	$59,2 \pm 6,5$	$23,7 \pm 2,6$
Стенка желудка	$5,2 \pm 0,8$	$3,8 \pm 0,6$	$9,1 \pm 1,3$	$3,6 \pm 0,5$
Стенка сердца	$5,1 \pm 0,7$	$3,7 \pm 0,5$	$8,8 \pm 1,2$	$3,5 \pm 0,5$
Почки	$18,4 \pm 4,9$	$10,6 \pm 2,9$	$29,0 \pm 7,8$	$11,6 \pm 3,1$
Печень	$10,1 \pm 2,2$	$10,4 \pm 2,2$	$20,5 \pm 4,4$	$8,2 \pm 1,8$
Легкие	$5,7 \pm 1,0$	$3,6 \pm 0,6$	$9,3 \pm 1,7$	$3,7 \pm 0,7$
Мышцы	$5,8 \pm 0,9$	$3,4 \pm 0,6$	$9,2 \pm 1,6$	$3,7 \pm 0,6$
Красный костный мозг	$3,31 \pm 0,57$	$16,30 \pm 2,81$	$19,61 \pm 3,38$	$7,8 \pm 1,4$
Селезенка	$14,0 \pm 2,7$	$11,2 \pm 2,1$	$25,2 \pm 4,8$	$10,0 \pm 1,9$
Стенка мочевого пузыря	$41,0 \pm 13,0$	$4,9 \pm 1,6$	$45,9 \pm 14,6$	$18,4 \pm 5,9$

Примечание: * — при вводимой диагностической активности 400 МБк

Лучевые нагрузки, создаваемые препаратом ^{18}F -ФДГ, для большинства органов сопоставимы с нагрузками, создаваемыми ^{68}Ga -цитратом. Для ^{67}Ga -цитрата поглощенные дозы на порядок выше, чем у цитрата, меченного ^{68}Ga . Аналогичные высокие лучевые нагрузки создаются лейкоцитами, мечеными индием ^{111}In , что связано с более высокой энергией γ -излучения, большим периодом полураспада радионуклида, а также малой скоростью и долей накопления от общего числа лейкоцитов в воспалении. Немногим меньше создают лучевые нагрузки лейкоциты и человеческие иммуноглобулины (HIG, human immunoglobulin), меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$, при ОФЭКТ-исследованиях.

Несущественная разница между настоящими расчетами и расчетами по ^{68}Ga -цитрату (рис. 2),

представленными в сборнике [15], связана (табл. 4, столбцы 1 и 2), скорее всего, с: 1) отличающейся геометрией фантома Christy Eckerman и реалистичного MIRD-фантома в программе OLINDA/EXM 1.0; 2) использованием предварительного введения дополнительного химического агента для частичного блокирования металлосвязывающей способности трансферрина в крови; 3) погрешностью экстраполяции.

Необходимо отметить немногим большие нагрузки в органах мочевыделительной системы (почки, мочевой пузырь), что связано с более интенсивным выведением РФП из-за введения дополнительного химического агента для частичного блокирования металлосвязывающей способности трансферрина в крови.

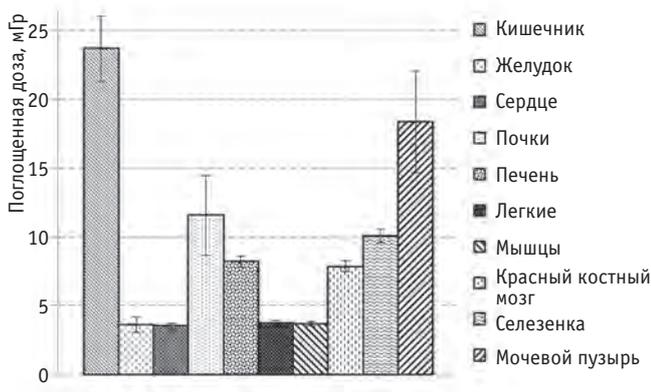


Рис. 1. Гистограмма прогнозных поглощенных доз, создаваемых в органах и тканях организма человека, при введении 400 МБк ^{68}Ga -цитрата

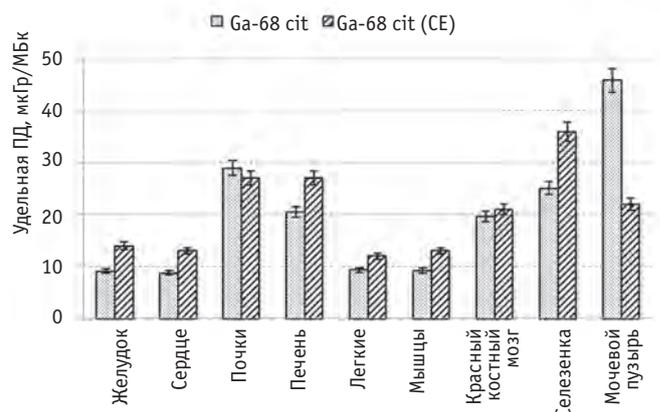


Рис. 2. Сравнение удельных поглощенных доз (мкГр/МБк) для ^{68}Ga -цитрата. Ga-68 cit — настоящие исследования, Ga-68 cit (CE) — данные из литературного источника [15], рассчитанные для антропоморфного фантома Christy Eckerman

Таблица 4

Сравнение поглощенных доз, создаваемых в организме человека, настоящего исследования с поглощенными дозами других радиофармпрепаратов для визуализации воспалений

Орган/ткань	Удельная поглощенная доза, 10^{-3} мГр/МБк						
	$^{68}\text{Ga-cit}$	$^{68}\text{Ga-cit}^{[15]}$	$^{18}\text{FDG}^{[15]}$	$^{67}\text{Ga-cit}^{[15]}$	$^{99\text{m}}\text{Tc-HIG}^{[16]}$	$^{99\text{m}}\text{Tc-WBC}^{[15]}$	$^{111}\text{In-WBC}^{[15]}$
Кишечник	59,2	88	14	86	6,5	4,6	160
Стенка желудка	9,1	14	13	69	—	4	290
Стенка сердца	8,8	13	60	67	—	3	170
Почки	29,0	27	20	110	53	35	350
Печень	20,5	27	16	110	10	15	900
Легкие	9,3	12	17	61	4	11	160
Мышцы	9,2	13	11	59	—	2,9	100
Красный костный мозг	19,6	21	13	120	8	3,5	650
Селезенка	25,2	36	37	140	8	4,2	5900
Мочевой пузырь	45,9	22	190	90	7	22	64

Примечание: cit — цитрат, HIG — иммуноглобулины человека (human immune globulins), WBC — лейкоциты (white blood cells)

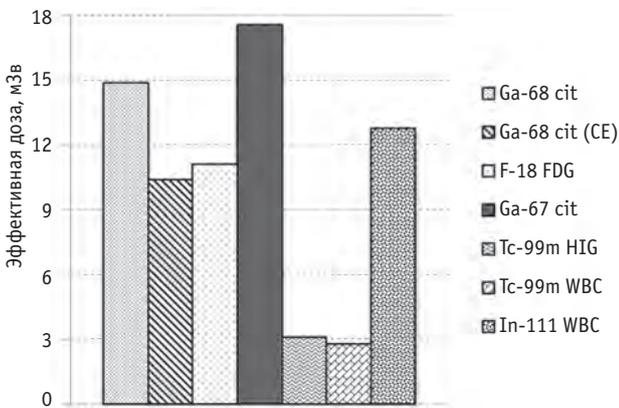


Рис. 3. Сравнение значений эффективных доз различных радиофармпрепаратов для диагностики воспалений. CE — фантом Christy Eckerman

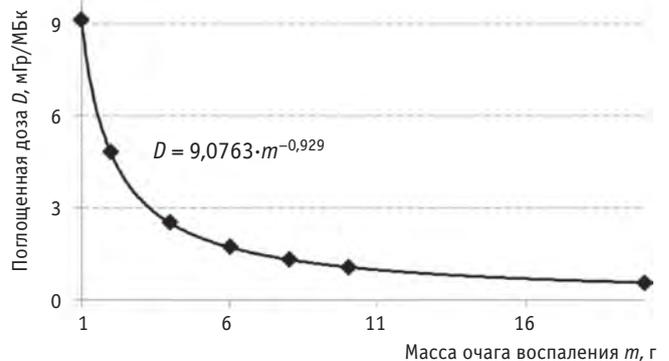


Рис. 4. Зависимость удельной поглощенной дозы D (мГр/МБк) от массы очага m (г)

Для оценки отдаленных детерминированных последствий рекомендуется использовать эффективную дозу, учитывающую долю критичности от общего количества инкорпорированного радионуклида. При сравнении полученной в настоящих исследованиях эффективной дозы E с дозой других известных РФП для визуализации воспалений (табл. 5) следует отметить, что данные величины не должны интерпретироваться как персональная оценка риска, т.к. эффективная доза необходима для оценки безопасности применения РФП в популяции.

В настоящих исследованиях эквивалентные дозы сопоставимы друг с другом при рекомендуемых вводимых активностях (рис. 3) и согласуются с публикациями НКДАР ООН, в которых не раз отмечалось, что средняя эффективная доза при проведении ПЭТ-диагностических процедур не превышает 25 мЗв.

Разница между расчетной эффективной дозой облучения от ^{68}Ga -цитрата в настоящем исследовании и дозой в литературных данных [15], связана, скорее всего, с разным программным обеспечением для рас-

Таблица 5

Сравнение эффективных доз, создаваемых известными радиофармпрепаратами для диагностики воспалений

РФП	$^{68}\text{Ga-cit}$	$^{68}\text{Ga-cit}^{[15]}$	$^{18}\text{FDG}^{[15]}$	$^{67}\text{Ga-cit}^{[15]}$	$^{99\text{m}}\text{Tc-HIG}^{[16]}$	$^{99\text{m}}\text{Tc-WBC}^{[15]}$	$^{111}\text{In-WBC}^{[15]}$
Удельная эффективная доза, $\cdot 10^{-3}$ мЗв/МБк	37,3	26	30	110	4,2	14	640
Вводимая активность, МБк	400	400	370	160	740	200	20
Эффективная доза, мЗв	14,9	10,4	11,1	17,6	3,1	2,8	12,8

чета поглощенных доз и разными взвешенными коэффициентами в публикации МКРЗ [8, 13].

Для расчета поглощенной дозы, создаваемой в очаге воспаления, полученную математическую зависимость дозы от массы патологического очага аппроксимировали степенной функцией (рис. 4) с использованием МО Excel 2010.

Таким образом, при массе очага воспаления, к примеру, от 1 до 20 г прогнозируется поглощенная доза $4,9 \pm 4,3$ мГр/МБк ($1,9 \pm 1,7$ Гр при введении 400 МБк препарата).

Выводы

1. Дозы, создаваемые в органах, тканях и очаге воспаления, согласуются с требованиями безопасности, представленными в публикациях МКРЗ и НКДАР ООН, и показателем польза/риск.

2. Анализируя результаты, полученные при расчете прогнозных доз при применении РФП ^{68}Ga -цитрата для визуализации очагов воспалений, можно сделать вывод о безопасности препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Малаховский В.Н., Труфанов Г.Е., Рязанов В.В. Радиационная безопасность при радионуклидных исследованиях. — СПб.: Медицина, 2008, С. 19–25.
2. Katz L., Penfold A.S. Range-energy relations for electrons and the determination of beta-ray endpoint energies by absorption. // *Rev. Mod. Phys.*, 1952, **52**, No. 1, P. 28–35.
3. Бусленко Н.П., Голенко Д.И., Соболев И.М. и соавт. Метод статистических испытаний (метод Монте-Карло). — М.: Государственное издательство физико-математической литературы, 1962, 332 с.
4. Степаненко В.Ф., Деденков А.Н., Яськова Е.К. и соавт. Автоматизированная система дозиметрических расчетов при разработках и испытаниях новых РФП и применении открытых радионуклидов с диагностическими и лечебными целями. // *Мед. радиол.*, 1988, **33**, № 2, С. 21–28.
5. Loevinger R., Budinger T., Watson E. MIRD primer for absorbed dose calculations. — New York: Society of Nuclear Medicine, 1988.

6. International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication **60**, Pergamon Press, New York, 1991.
7. Stabin M.G. State of the art in nuclear medicine dose assessment. // *Sem. Nucl. Med.*, 2008, **38**, No. 5, P. 308–320.
8. Stabin M.G., Siegel J.A. Physical models and dose factors for use in internal dose assessment. // *Health Phys.*, 2003, **85**, No. 3, P. 294–306.
9. Скворцов В.Г., Орлов М.Ю., Петруев В.М. Биологические и физико-дозиметрические исследования нового класса радиофармпрепаратов на основе генераторных радионуклидов палладия-103, рения-188 и технеция-99m. // *Биология и мед. наука*, 2007, **4**, С. 203–209.
10. Krasovskii G.N. Extrapolation of Experimental Data from animals to man. // *Environmental Health Perspectives*, 1976, **13**, No. 2, P. 51–58.
11. Kirschner A., Ice R., Beierwaltes W. Radiation dosimetry of ^{131}I -19-iodocholesterol: the pitfalls of using tissue concentration data, the author's reply. // *J. Nucl. Med.*, 1975, **16**, No. 3, P. 248–249.
12. Tsan M.F. Mechanism of gallium-67 accumulation in inflammatory lesions. // *J. Nucl. Med.*, 1985, **26**, No. 1, P. 88–92.
13. Публикация **103** Международной Комиссии по радиационной защите. — М.: Алана, 2009, 344 с.
14. Mettler F.A., Walter H., Yoshizumi T.T., Mahesh M. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine. // *Radiology*, 2008, **248**, No 1, P. 254–263.
15. Stabin M.G., Stubbs J.B., Toohey R.E. Radiation Dose Estimates for Radiopharmaceuticals. — Oak Ridge: Institute for Science and Education, 1996, 98 p.
16. Lyra M. Radiation dosimetry in infection scintigraphic imaging. // In: *Radiopharmaceuticals for inflammations and infections*. By Lyra M., Frantzis A., Limouris G. — Athens: Mediterra Publishers, 2001, P. 117–128.

Поступила: 25.12.2014

Принята к публикации: 04.02.2015