

УДК 616.44 – 073.916

¹И. Тажединов, ¹О.Г. Хан, ²К.М. Нурумбетов, ²Г.Д. Касымбекова,
²А.Б. Ахметбаева, ²Н. Бурхан, ²Г.А. Далиева, ²Н.Г. Мусаев, ¹О.Б.Ташенов, ³Е.Т. Чакрова,
³В.И. Банных, ³А.В. Мясищев, ³С.У. Даулбаев, ³В.М. Чумикова, И.В. Фетцов

¹Казахский НИИ онкологии и радиологии, Казахстан, г. Алматы

²Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, Казахстан, г. Алматы

³Институт ядерной физики, Казахстан, г. Алматы

E-mail: Tazhedinov@gmail.com

Разработка диагностических тиреотропных радионуклидов отечественного производства, направленная на снижение лучевой нагрузки

Представлены результаты успешных экспериментальных и клинических исследований «Натрия йодид, ¹³¹I, раствор» и «Натрия пертехнетат ^{99m}Tc, для инъекций», соответствующие зарубежным аналогам и предназначенные для радионуклидной диагностики заболеваний щитовидной железы.

Ключевые слова: радионуклидная диагностика, радиофармпрепараты, скintiграфия, щитовидная железа.

И. Тәжединов, О.Г. Хан, К.М. Нурумбетов, Г.Д. Қасымбекова, А.Б. Ахметбаева,
 Н. Бурхан, Г.А. Далиева, Н.Г. Мусаев, О.Б. Тәшенов, Е.Т. Чакрова, В.И. Банных,
 А.В. Мясищев, С.У. Даулбаев, В.М. Чумикова, И.В. Фетцов

Отандық диагностикалық тиреотропты радионуклидтерді өндіру сәуленуді төмендетуге бағытталған

Мақалада «Натрия йодид, ¹³¹I, ерітінді» және «Натрия пертехнетат ^{99m}Tc, инъекцияға арналған» шет елдік аналогтарына ұқсас және қалқанша безі ауруының радионуклидтік болжамына арналған өнімдердің эксперименталды және клиникалық зерттеулерінің нәтижелері көрсетілген.

Түйін сөздер: радионуклидтік болжау, радиофармпрепараттар, скintiграфия, қалқанша безі.

I. Tazhedinov, O. Han, K. Nurumbetov, G. Kassymbekova, A. Akhmetbayeva, N. Burkhan,
 G. Daliyeva, N. Musayev, O. Tashenov, E. Chakrova, V. Bannyh, A. Myassichshev, S. Daulbaev,
 V. Chumikova, I. Fetsov

Development of diagnostic radionuclides thyrotrophic domestic production, aimed at reducing the radiation dose.

The results of the successful experimental and clinical studies, “Sodium iodide, ¹³¹I, solution” and “sodium pertechnetate ^{99m}Tc for injection” corresponding foreign counterparts and are intended for radionuclide diagnosis of thyroid cancer.

Keywords: radionuclide diagnostics, radiopharmaceuticals, scintiography, thyroid gland.

Территория Казахстана, которая занимает 9-ое место в мире, 20% составляют горы, 1/5 часть, равная целой стране, как Франция. Алма-тинская, Восточно-Казахстанская, Жамбылская и Шымкентская области являются эндемиче-ской зоной зоба из-за низкого содержания йода в

питьевой воде. Причиной эндемии также могут быть техногенные факторы с высоким содержа-нием некоторых элементов в окружающей среде, побочного продукта производства. Эти элемен-ты-конкуренты йода могут блокировать коллоид щитовидной железы. В норме человек и живот-

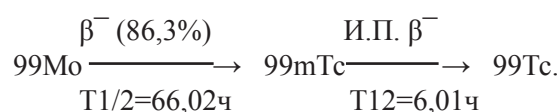
ные принимают стабильный (нерадиоактивный) ^{127}I с пищей и водой. Другие нуклиды (изотопы) йода при попадании в организм равноправно с ^{127}I участвуют в неорганической и органической стадии тиреоидного обмена [1-3]. Гамма-излучение радиоактивных нуклидов йода можно регистрировать наружным методом, на что основаны радионуклидные исследования щитовидной железы. В медицине с диагностической целью применяются короткоживущие радионуклиды тиреотропных элементов. Техно-экономическое развитие страны определяется применением в клинической радионуклидной диагностике известных, самых короткоживущих радионуклидов [4-6, 7].

Одним из первых органов, широко подвергшимся радионуклидному исследованию, является щитовидная железа. Йод-131 (^{131}I) – первый радионуклид, введенный в организм человека с этой целью. Единственный из первых поколений радионуклидов ^{131}I , продолжает до сих пор применяться в клинической практике, как в диагностике, так и в радионуклидной терапии заболеваний щитовидной железы. В тоже время ни один орган не имеет такого широко выбора радионуклидов, применяемых в радионуклидной диагностике, как щитовидная железа. Из более 10 радионуклидов йода наиболее широкое применение нашли ^{131}I и ^{123}I [8, 9].

Пертехнетат $^{99\text{m}}\text{Tc}$, получаемый из генератора, с более благоприятными радиофизическими характеристиками с 1970 года находит более широкое применение в радионуклидном исследовании щитовидной железы. Имеется два способа получения материнского радионуклида ^{99}Mo для генератора. Один из них в атомном реакторе облучение радиоактивного урана нейтронами – $^{235}\text{U}(n,f) \rightarrow ^{99}\text{Mo}$. В технологии хроматографического $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -генератора ^{99}Mo в виде молибдата ($^{99}\text{MoO}_4^{2-}$) находится в связанном виде с матрицей оксида алюминия (сорбент). В результате распада $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$ превращается в $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$), не связанный с матрицей оксида алюминия. Следовательно, при элюировании изотоническим раствором натрия смывается только свободный $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат.

В Институте ядерной физики (ИЯФ РК) применяется экологически более чистая технология создания генератора, радиоактивными отходами с наиболее короткоживущими радионуклидами [10]. В атомном реакторе оксид смеси стабиль-

ных изотопов природного молибдена-92-98 облучают нейтронами $92-98\text{Mo}(n) \rightarrow ^{99}\text{Mo}$. Полученный материнский радионуклид ^{99}Mo в виде оксида молибдата ($^{99}\text{MoO}_4^{2-}$) в результате β^- -распада (испускание электрона) с периодом полураспада $T_{1/2}=66,02\text{ч}$, превращается в дочерний радионуклид $^{99\text{m}}\text{Tc}$. В результате изомерного перехода и β^- -распада $^{99\text{m}}\text{Tc}$, испуская γ -кванты с энергией $E_\gamma=140\text{кэВ}$ с $T_{1/2}=6,01\text{ч}$, превращается практически в стабильный ^{99}Tc . Где бы не находился ^{99}Mo , этот процесс будет идти непрерывной эта цепочкой из двух звеньев ядерных реакций и изображается так:



Для создания генератора полученный оксид молибдата ($^{99}\text{MoO}_4^{2-}$) растворяют в щелочи NaOH . Добавляя цирконил хлорид, образуют гель полимолибдат циркония с матрицей связывающий ^{99}Mo . Далее их помещают в колонку генератора, где вся указанная цепочка ядерных реакций продолжается. При распаде ^{99}Mo превращается в $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Он не связан с матрицей гели и легко можно смыть (элюировать) изотоническим раствором натрия хлорида в виде $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$). Следовательно, при элюировании смывается только правая часть указанной цепочки и, связанный с матрицей гели ^{99}Mo не будет в составе элюата. Для предупреждения возможного выхода ^{99}Mo в раствор (элюат) на дне стеклянной колонки также содержится защитный слой оксида алюминия.

Недостатком $^{99\text{m}}\text{Tc}$ является то, что он повторяет только неорганическую фазу йодного обмена, т. е. включается в коллоиде, пропорционально йоду. Тиреоидные клетки синтезируют гормоны только нуклидами йода. Более сложная и информативная часть тиреоидного обмена, а именно, органическая его фаза – образование гормонов щитовидной железы и их расход в организме, невозможно проследить с $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Этих недостатков лишен другой радионуклид йода ^{123}I с $T_{1/2}=13,3\text{ час}$, $E_\gamma=159\text{ КэВ}$ – 84,0%. Технология получения его на циклотроне, $^{124}\text{Xe}(p,2n) \rightarrow ^{123}\text{Cs} \rightarrow ^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ или $^{123}\text{Sb}(\alpha,2n) \rightarrow ^{123}\text{I}$, дорого [11, 12].

В таблице приведены радиофизические параметры радионуклидов, применяемых в исследо-

вании щитовидной железы. Чем короче период полураспада $T_{1/2}$, тем лучевая нагрузка на пациента ниже и радиоактивные отходы будут чище. Благодаря ^{99m}Tc противопоказания к радионуклидным исследованиям значительно сузились. Абсолютным противопоказанием является беременность, относительным – кормящие матери; их можно обследовать, если в день исследования есть возможность не кормить грудью.

Снижение лучевой нагрузки на организм пациента происходит за счет непрерывного физического распада радионуклида (^{131}I , ^{123}I) и выведения его в основном с мочой из циркулирующей в крови в виде свободного йода и «связанного» в составе тиреоидных гормонов и прогормонов. Гормоны щитовидной железы в органах и тканях выполняют функцию катализатора, после они разрушаются, и радионуклид йода освобождается в кровь

виде свободного йода. Поскольку не входит в состав гормонов и прогормонов ^{99m}Tc в крови будет свободным, т. е. не «связанным». Биологический или эффективный период полураспада тиреотропного радионуклида может быть короче или дольше физического $T_{1/2}$ всех тиреоидных радионуклидов. Чем выше функциональная активность щитовидной железы (гипертиреоз), тем больше находится радионуклид в ней, чем в крови. Выведение из организма замедляется, и препарат будет задерживаться дольше в организме. Когда ее функция низкая (гипотиреоз) – наоборот, в крови радионуклид будет больше, чем в щитовидной железе. Соответственно, выведение препарата из организма будет больше. Следовательно, лучевая нагрузка на организм в целом и на критический орган прямо зависит от функциональной активности щитовидной железы.

Таблица – Сравнительная характеристика некоторых тиреотропных радионуклидов

Параметры	РФП		
	^{131}I	^{99m}Tc	^{123}I
Период полураспада ($T_{1/2}$)	8,05 суток	6 часов	13 часов
Введенная радиоактивность в МБк	2	74	2
Лучевая нагрузка в мЗв на критический орган (щитовидная железа)	1140	6,8	11,4
Кратность снижения лучевой нагрузки	1	167,6	100
Рабочая энергия E_{γ} в кэВ (выход в спектре в %)	364 (82,5%)	140 (90,1%)	159 (84,0%)
Эффективность регистрации в % рабочей энергии гамма-излучения в кристалле с толщиной 2 см	80,7	98,0	98,0

В настоящее время радионуклиды ^{99m}Tc и ^{131}I широко применяются в клинических исследованиях как тиреотропные препараты в лабораториях Казахском НИИ онкологии и радиологии, НИИ кардиологии и внутренних болезней в г. Алматы, Центре ядерной медицины Республиканского диагностического центра г. Астаны и Регионального онкологического центра г. Семей. Пространственное и временное распределение РФП в организме человека, т.е. фармакокинетика адекватно отражают структурное и функциональное состояние щитовидной железы, метаболические процессы, связанные с тиреоидным обменом.

Со дня основания 1963 года в лаборатории радионуклидной диагностики Казахского НИИ

онкологии и радиологии исследования проводились ^{131}I и мечеными ими соединениями, выпускаемые объединением «Изотоп» (Москва), в 90-ые годы – заводом «Радиофармапрепарат» (Ташкент). После экспериментального и клинического исследования началась поставка по Республике ^{131}I , производства ИЯФ РК. Со стационарного экстракционного генератора из ИЯФ развозили ^{99m}Tc по лабораториям г. Алматы, а с 2010 года переносной ^{99m}Tc -генератор начал поставлять в Центр ядерной медицины Республиканского диагностического центра г. Астана, с 2013 года – Региональный онкологический центр г. Семей. Как радионуклиды йода, ^{99m}Tc из элементов VII группы Периодической системы Д.И. Менделеева является универсальным метчиком различных

соединений, специфичным для исследования отдельных органов и систем [13-15].

Результаты экспериментальных и клинических исследований показали высокую тиреотропность ^{99m}Tc , отечественного производства. Доза радиоактивности РФП для крыс подобрана эквивалентно человеческой на кг веса. Настройка детектора гамма-камеры PHILIPS FORTE проводилась на рабочий фотопик ^{99m}Tc $E\gamma=140$ кэВ (88,3%), устанавливался легкий коллиматор LEGP для низких энергий. Учитывая малый размер крысы и щитовидной железы человека выбран zoom с самым большим увеличением – 2,19x1,85, предназначенным для визуализации небольших органов. Сцинтиграфия проводилась через 15 минут после внутривенного введения препарата крысам – 200 кБк, людям – 70-150 ^{99m}Tc .

Высокая тиреотропность доказывает высокую радиохимическую чистоту препарата. На рисунке 1 сцинтиграмма головы и шеи. В про-

екции шеи визуализируется щитовидная железа, которая выделяется от окружающей ткани интенсивным включением. У крысы весом 200 г вес щитовидной железы составляет 23-28 мг. Во время вскрытия крыс, из-за мизерного размера, щитовидную железу не всегда удается находить. Тем не менее связанную с радиохимической чистотой и высокой тиреотропностью на высокочувствительной современной гамма-камере удалось визуализировать щитовидную железу у крыс. Щитовидная железа у человека визуализируется с четкими контурами, ровными краями и равномерным распределением препарата (рис. 2). На рисунке 3 немного выше щитовидной железы по средней линии визуализируется ее дополнительная доля. При состоянии эутиреоза в верхнем полюсе правой доли щитовидной железы визуализируется «горячий» очаг. Следует отметить, что ^{99m}Tc от отечественного генератора очень высокого качества.

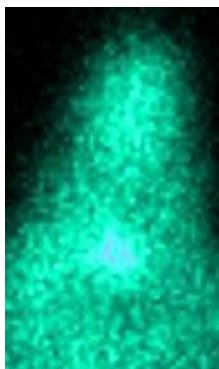


Рисунок 1 – Сцинтиграмма щитовидной железы крысы.

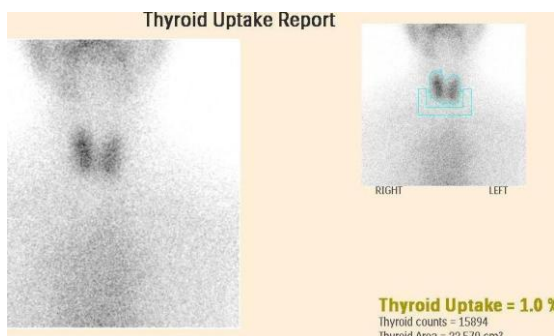


Рисунок 2 – Сцинтиграмма щитовидной железы больной 3. 47 лет.

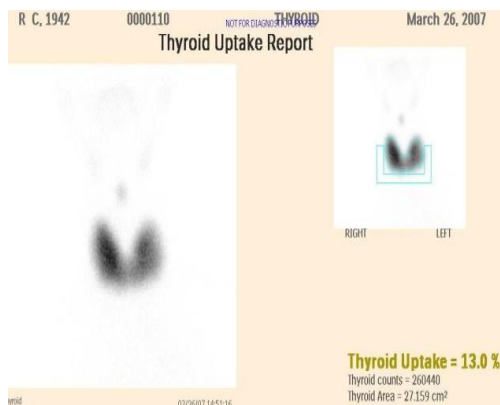


Рисунок 3 – Сцинтиграмма щитовидной железы больной Б. 1942 г.р.

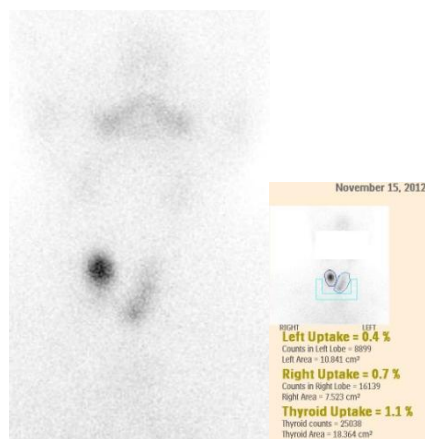


Рисунок 4 – Сцинтиграмма больной К. 1936 г. р.

Литература

- 1 Яковлева Н.Г. Радиационный риск при радионуклидной диагностике заболеваний щитовидной железы // Мед. радиол. – 1986. – Т. 31. – №2. – С.46-48.
- 2 Степаненко И.Ф., Норец Т.А., Гончарова А.Я., Яськова Е.К. Особенности определения и учета лучевых нагрузок при использовании радиофармацевтических препаратов с диагностическими целями. В кн.: Стандартизация методики радиоизотопной диагностики: методические рекомендации. – Обнинск, 1987. – С. 63-102.
- 3 Москалев Ю.И. Материалы III Всесоюзной конференции «Кинетика обмена, биологическое действие радиоактивных изотопов йода» // Мед. радиол. – 1987. – Т.32. – №11. – С. 91-96.
- 4 Сланов В.Н. Использование функциональных проб при радиологической диагностике заболеваний щитовидной железы // Мед. радиол. – 1989. – Т. 34. – №4. – С. 77-81.
- 5 Филатов А.А., Святлов А.В., Жигалин В.Г. Факторный анализ результатов комплексного клинического лучевого исследования при заболеваниях щитовидной железы // Мед. радиол. – 1991. – Т. 36. – №10. – С. 17-24.
- 6 Булдаков Л.Н., Калистратов Б.С. Позитивные эффекты облучения животных и человека в малых дозах ионизирующего излучения // Мед. радиол. и радиацион. безопасность. – 2005. – Т. 5. – №3. – С. 61-67.
- 7 Тажединов И.Т. Развитие радионуклидной диагностики в аспекте снижения лучевой нагрузки // Тезисы Российской научной конференции "Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты". Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия, 20-21 мая 2004 года. – СПб., 2004. – С. 28-29.
- 8 Волков А.А., Юлбарисов А.В., Зайцев В.М., Алексеев Е.Г. и др. Исследование йодопоглотительной функции и топографии щитовидной железы с помощью йодида натрия, меченного ^{123}I // Мед. радиол. – 1982. – Т. 27. – №2. – С. 34-36.
- 9 Дударев А.Л., Потапова Т.С., Селицкий Ю.А. и др. Влияние радиохимической чистоты ^{123}I -йодида натрия на поглотительную функцию щитовидной железы // Мед. радиол. – 1991. – Т.36. – №11. – С. 41-43.
- 10 Чакров П.В., Банных В.И., Тамаева К., Чакрова Е.Т. Способ получения фармацевтического препарата с $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Патент №36753 2001.29.11.
- 11 Myers W.G. ^{123}I for applications in diagnosis. Radiopharmaceuticals Labelled Compounds Proceedings of a Symposium, Copenhagen, 26-30 March 1973 organised by the IAEA and WHO. V.1. IAEA. – Vienna, 1973. – P. 249-256.
- 12 Тажединов И.Т. Йод-123 (^{123}I) – перспективный РФП в радионуклидной диагностике. Тезисы докл. 4-ой Международной конференции «Ядерная и радиационная физика». 15-17 сентября 2003. Алматы, Казахстан. – Алматы, 2003. – С. 468-470.
- 13 Тажединов И.Т., Адильбаев Г.Б., Кайбаров М.Е., Ким Г.Г., Кыдырбаева Г.Ж., Ахметов Д.Н. Радионуклидные исследования щитовидной железы в современной структуре и развития диагностических методов. Международный научный форум «Рак щитовидной железы: Современные принципы диагностики и лечения» Материалы форума. – СПб., 2009. – С.135-138.
- 14 Тажединов И.Т., Хан О.Г., Чакрова Е.Т., Банных В.И. Клинические исследования препарата «Раствор пертехнетата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ » из геля-генератора, производства ИЯФ НЯЦ РК. Материалы 8-ой Международной конференции «Ядерная и радиационная физика», посвященной 20-летию независимости Республики Казахстан. 20-23 сентября 2011 г. Алматы, Казахстан. – Алматы, 2011. – С. 491-495.
- 15 Тажединов И.Т., Хан О.Г., Чакрова Е.Т., Банных В.И., Мясичев А.В., Даулбаев С.У., Чумикова В.М., Фетцов И.В. Экспериментальное и клиническое испытания РФП, отечественного производства // Тезисы VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ. Астана Республика Казахстан 5-7 сентября 2012 г. – Астана, 2012. – Публ. №1133. – С. 535.

References

- 1 Jakovleva N.G. Radiacionnyj risk pri radionuklidnoj diagnostike zabolevanij shhitovidnoj zhelezy. // Med. radiol. – 1986. – T.31. – №2. – S.46-48.
- 2 Stepanenko I.F., Norec T.A., Goncharova A.Ja., Jas'kova E.K. Osobennosti opredelenija i ucheta luchevyh nagruzok pri ispol'zovanii radiofarmaceuticheskikh preparatov s diagnosticheskimi celjami. V kn.: Standartizacija metodiki radioizotopnoj diagnostiki. (Metodicheskie rekomendacii). – Obninsk – 1987. – S. 63-102.
- 3 Moskalev Ju.I. Materialy III Vsesojuznoj konferencii «Kinetika obmena, biologicheskoe dejstvie radioaktivnyh izotopov joda. // Med. radiol. – 1987. – T.32. – №11. – S.91-96.
- 4 Slanov V.N. Ispol'zovanie funkcional'nyh prob pri radiologicheskoj diagnostike zabolevanij shhitovidnoj zhelezy. // Med. radiol. – 1989. – T.34. – №4. – S.77-81.
- 5 Filatov A.A., Syjatov A.V., Zhigalin V.G. Faktornyj analiz rezul'tatov kompleksnogo kliniko-luchevogo issledovaniya pri zabolevanijah shhitovidnoj zhelezy. // Med. radiol. – 1991. – T.36. – №10. – S.17-24.
- 6 Buldakov L.N., Kalistratov B.S. Pozitivnye jeffekty obluchenija zhivotnyh i cheloveka v malyh dozah ionizirujushhego izlucheniya. // Med. radiol. i radiacion. bezopasnost'. – 2005. – T.5. – №3. – S.61-67.
- 7 Tazhedinov I.T. Razvitie radionuklidnoj diagnostiki v aspekte snizhenija luchevoj nagruzki. //Tezisy Rossijskaja nauchnaja konferencija "Mediko-biologicheskie problemy protivoluchevoj i protivohimicheskoj zashity". Sankt-Peterburg, Voenno-medicinskaja akademija, 20-21 maja 2004 goda. – Sankt-Peterburg. – 2004. – S. 28-29.
- 8 Volkov A.A., Julbarisov A.V., Zajcev V.M., Alekseev E.G. i dr. Issledovanie jodopoglotitel'noj funkcii i topografii shhitovidnoj zhelezy s pomoshh'ju jodida natrija, mechnogo 123I. // Med. radiol. – 1982. – T.27. – №2. – S.34-36.
- 9 Dudarev A.L., Potapova T.S., Selickij Ju.A. i dr. Vlijanie radiohimicheskoj chistoty 123I-jodida natrija na poglotitel'nuju funkciju shhitovidnoj zhelezy. //Med. radiol. – 1991. – T.36. – №11. – S. 41-43.
- 10 Chakrov P.V., Bannyh V.I., Tamaeva K., Chakrova E.T. Sposob poluchenija farmacevticheskogo preparata s 99mTs. Patent №36753 2001.29.11.
- 11 Myers W.G. 123I for applications in diagnosis. Radiopharmaceuticals Labelled Compounds Proceedings of a Symposium, Copenhagen, 26-30 March 1973 organised by the IAEA and WHO. V.1. IAEA. – Vienna, 1973. – P. 249-256.
- 12 Tazhedinov I.T. Jod-123 (123I) – perspektivnyj RFP v radionuklidnoj diagnostike. Tezisy dokl. 4-oj Mezhdunarodnoj konferencii «Jadernaja i radiacionnaja fizika». 15-17 sentjabrja 2003. Almaty, Kazahstan. – Almaty, 2003. – S. 468-470.
- 13 Tazhedinov I.T., Adil'baev G.B., Kajbarov M.E., Kim G.G., Kydyrbaeva G.Zh., Ahmetov D.N. Radionuklidnye issledovaniya shhitovidnoj zhelezy v sovremennoj strukture i razvitija diagnosticheskikh metodov. Mezhdunarodnyj nauchnyj forum «Rak shhitovidnoj zhelezy: Sovremennye principy diagnostiki i lechenija» Materialy foruma. – Sankt-Peterburg, 2009. – S.135-138.
- 14 Tazhedinov I.T., Han O.G., Chakrova E.T., Bannyh V.I. Klinicheskie issledovaniya preparata «Rastvor pertehnetata 99mTs» iz gel'-generatora, proizvodstva IJaF NJaC RK. Materialy 8-oj Mezhdunarodnoj konferencii «Jadernaja i radiacionnaja fizika», posvjashhennoj 20-letiju nezavisimosti Respubliki Kazahstan. 20-23 sentjabrja 2011g. Almaty, Kazahstan. – Almaty, 2011. – S. 491-495.
- 15 Tazhedinov I.T., Han O.G., Chakrova E.T., Bannyh V.I. Mjasishhev A.V., Daulbaev S.U.,
- 16 Chumikova V.M., Fetcov I.V. Jeksperimental'noe i klinicheskoe ispytaniya RFP, otechestvennogo proizvodstva. // Tezisy VII sjezd onkologov i radiologov stran SNG Astana Respublika Kazahstan 5-7 sentjabrja 2012 g. – Astana, 2012, – Publ. №1133. – S. 535.