

БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

Влияние безйодовой диеты на фармакокинетику препарата «Астат-211»

О. А. Юминов,¹ В. А. Дроздов,^{1,а} Д. А. Бондаренко,² Д. О. Еременко,^{1,3}
А. Н. Мурашев,² С. Ю. Платонов,^{1,3} А. А. Пасхалов,¹ О. В. Фотина^{1,4}

¹ Научно-исследовательский институт ядерной физики имени Д. В. Скобельцына (НИИЯФ МГУ).
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2.

² Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН,
филиал г. Пущино (ФИБХ РАН). Россия, 142290, Пущино, Московская обл., проспект Науки, д. 6.

³ Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, физический
факультет, кафедра физики атомного ядра и квантовой теории столкновений

⁴ Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, физический факультет,
кафедра физики элементарных частиц. Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2.

Статья поступила 19.07.2017, подписана в печать 07.12.2017.

Проведено изучение фармакокинетики препарата «Астат-211» на самцах крыс SD (Sprague Dawley) при однократном введении при обычном питании и трехдневной безйодовой диете. В исследовании было использовано 12 групп самцов крыс SD. Тестируемый препарат вводили животным внутривенно в хвостовую вену однократно, в объеме 10 мл/кг, в дозе 100 мКи/животное. В ходе работ животные подвергались некропии в определенные временные точки с забором органов и тканей для дальнейшего определения активности взятых проб с помощью колодезного сцинтилляционного гамма-спектрометра. Обнаружено, что поглощение ²¹¹At щитовидной железой самцов крыс, находившихся на безйодовой диете, больше, чем у крыс, находившихся на обычном питании.

Ключевые слова: радиофармацевтические препараты, альфа-эмиттеры, фармакокинетика, гамма-спектрометрия.

УДК: 539.172.16. PACS: 87.57.un.

ВВЕДЕНИЕ

Радиофармацевтический препарат (РФП) «Астат-211» — перспективный кандидат для замены применяемых в настоящий момент в радионуклидной йод-терапии РФП на основе ¹³¹I [1–3]. В отличие от бета-радиоактивного изотопа ¹³¹I, являющегося также источником достаточно высокоэнергетического гамма-излучения (длины поглощения гамма-квантов с энергией в несколько сотен килоэлектронвольт в тканях достигают нескольких сантиметров) и имеющего период полураспада 8.04 суток, радионуклид ²¹¹At обладает значительно меньшим периодом полураспада — 7.24 ч и является источником альфа-частиц, имеющих длину пробега в тканях около 60 мкм, что равно нескольким клеточным диаметрам. Линейная передача энергии для случая альфа-частиц с энергией в диапазоне 5–8 МэВ составляет примерно 100 кэВ/мкм, что соответствует максимальной биологической эффективности ядерного ионизирующего излучения. Эти свойства изотопа ²¹¹At, во-первых, позволяют достичь аналогичного радиойодтерапии эффекта воздействия введением примерно в 20 раз меньшей активности (что соответствует в 500 раз меньшему количеству вводимых радионуклидов) и существенно снизить радиационную нагрузку

на организм пациента за счет высокой селективности и относительной кратковременности воздействия. Во-вторых, (за счет малости периода полураспада данного изотопа) решить проблему радиационной безопасности при естественном выведении препарата из организма пациента. Исследования на животных показали, что «Астат-211» тропен к щитовидной железе [4–6]. Однако, как неоднократно указывалось в работах, посвященных методам радиойодтерапии (см., например, [7–9]), при лечении радиоактивным йодом очень важно соблюдать безйодовую диету. Поэтому исследование накопления радионуклида ²¹¹At в щитовидной железе в зависимости от длительности специальной диеты представляется очень важным в свете выработки рекомендаций для применения препарата «Астат-211» для лечения онкологических и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изотоп ²¹¹At нарабатывался на циклотроне НИИЯФ МГУ в реакции ²⁰⁹Bi(α , 2n)²¹¹At на толстой (200–300 мкм) висмутовой мишени естественного изотопного состава при энергии альфа-частиц 30 МэВ. При этой энергии выход ²¹¹At составляет приблизительно 1 мКи/(ч мкА) [4]. Радиофармпрепарат «Астат-211» синтезировался путем возгонки наработанного ²¹¹At из облученной висмутовой мишени

^а E-mail: vadim_drozдов@mail.ru

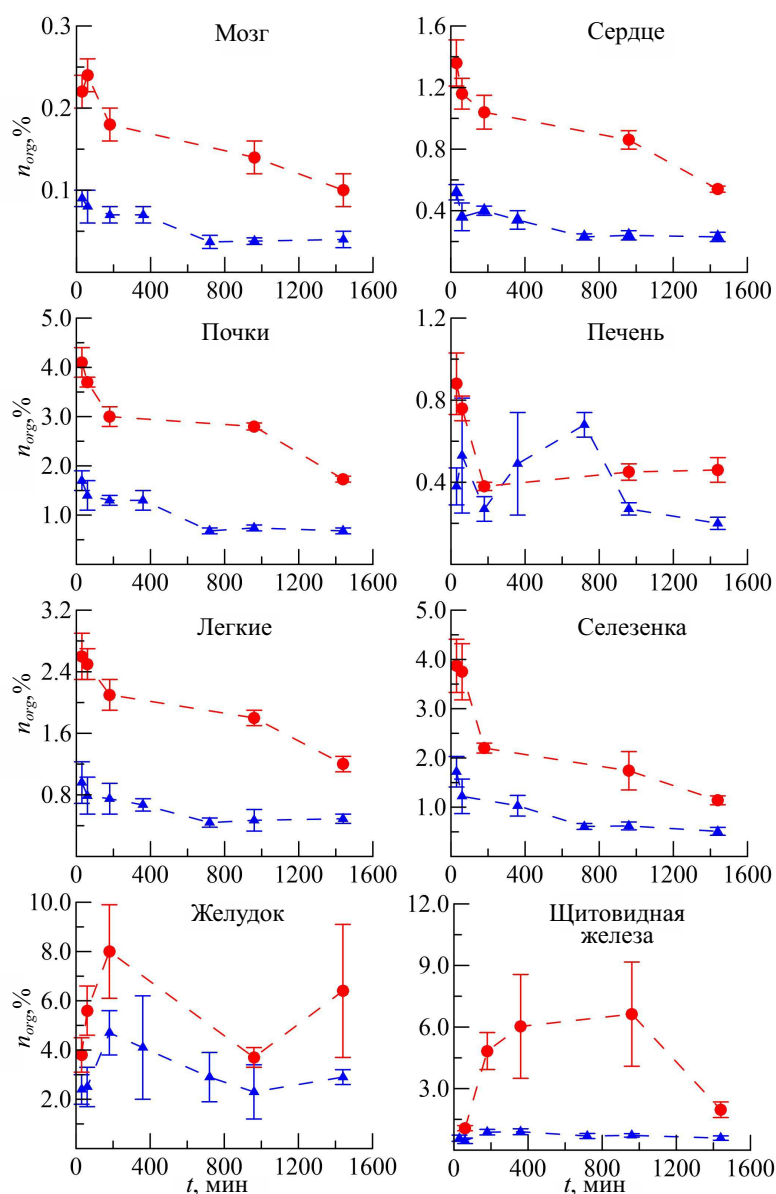


Рис. 1. Зависимость $n_{\text{орг}}(t)$ для различных органов. Синие треугольники — безйодовая диета, красные круги — обычный режим питания (соединены штриховой линией)

при температуре 800°C в изотонический физиологический раствор. Измерение радиохимической чистоты полученного РФП производилось методом гамма-спектроскопии с помощью HrGe -детектора (энергетическое разрешение 1.5 КэВ при энергии 661.7 КэВ (^{137}Cs)). Фармакокинетика РФП «Астат-211» исследовалась на двух группах животных. Одна группа получала нормальное питание, а другая находилась на трехдневной безйодовой диете. Для исследования фармакокинетики тестируемый радиофармпрепарат вводили животным (самцы крыс SD (Sprague Dawley)) внутривенно в хвостовую вену однократно, в объеме 10 мл/кг, в дозе 100 мКи/животное. В ходе исследования животные подвергались некропии в определенные временные точки (30 мин, 1 ч, 3 ч, 6 ч, 12 ч, 16 ч и 24 ч) с забором органов и тканей

для дальнейшего подсчета накопленной в органах активности с помощью колодезного сцинтилляционного гамма-спектрометра. Для каждой временной точки использовались 6 животных. Активность в органах определялась в процентах от введенной активности:

$$n_{\text{орг}}(t) = \frac{N_{\text{орг}}(t)}{N_{\text{inj}}} \cdot 100\%,$$

так и в процентах от введенной активности, деленной на массу органа:

$$n_m(t) = \frac{n_{\text{орг}}(t)}{m_{\text{орг}}},$$

где $N_{\text{орг}}(t)$ — активность в органе в момент времени t , N_{inj} — введенная активность, $m_{\text{орг}}$ — масса органа в граммах.

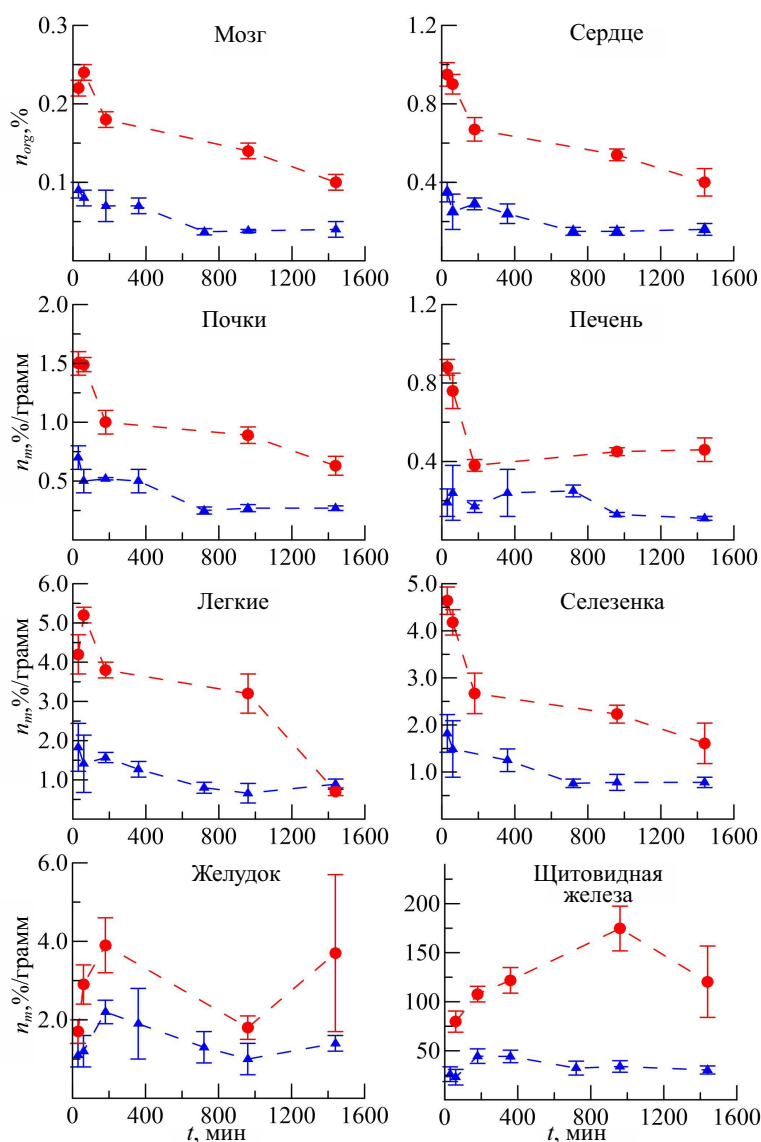


Рис. 2. Зависимость $n_m(t)$ для различных органов. Обозначения – как на рис. 1

2. РЕЗУЛЬТАТЫ

Временная зависимость накопленной активности в процентах от введенной активности для 8 органов (щитовидная железа, желудок, селезенка, сердце, печень, почки, легкие, мозг) животных, находившихся на обычной и безйодовой диетах, показана на рис. 1.

Из рисунка видно, что из всех критических органов наиболее тропна к «Астат-211» щитовидная железа. Максимальное накопление «Астат-211» в щитовидной железе достигается спустя 16 ч после введения. Во всех остальных органах, за исключением желудка, концентрация «Астат-211» со временем падает. При этом безйодовая диета увеличивает накопление радионуклида ^{211}At во всех органах, но наибольшее увеличение концентрации ^{211}At наблюдается в щитовидной железе. Особенно это становится ясно видно, если мы посмотрим на накопленную активность в органе, приведенную к массе этого органа (рис. 2).

Концентрация ^{211}At на грамм ткани щитовидной железы на порядок больше, чем в других критически важных органах. По всей видимости выборочное накопление ^{211}At в щитовидной железе является следствием того, что астат – химический аналог йода. К настоящему времени накоплены определенные указания, что йод доставляется в клетки щитовидной железы в виде соединения NaI [1]. Применим ли подобный симпорт для астата или нет, пока не известно [8], но тропность астата к щитовидной железе может свидетельствовать о схожести механизмов доставки астата и йода в щитовидную железу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучена фармакокинетика РФП «Астат-211» на самцах крыс SD (Sprague Dawley), находившихся на трехдневной безйодовой диете и обычном режиме питания.

Найдено, что «Астат-211» тропен к щитовидной железе в обоих случаях. Однако безйодовая диета повышает концентрацию радионуклида ^{211}At в щитовидной железе в несколько раз, что может свидетельствовать о важности соблюдения безйодовой диеты при лечении РФП «Астат-211». Также проведенные исследования позволяют установить прогностические значения срока данной диеты в случае медицинского применения РФП «Астат-211» для реальных пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dohan O., De la Vieja A., Paroder V. et al. // *Endocr. Rev.* 2003. **24**, N 1. P. 48.
2. Hamilton J. G., Soley M. H. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1940. **26**, N 8. P. 483.
3. Corson D. R., MacKenzie K. R., Segre E. et al. // *Phys. Rev.* 1940. **58**. P. 672.
4. Yuminov O. A., Fotina O. V., Priselkova A. B. et al. // *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. B.* 2003. **212**, P. 516.
5. Cobb L. M., Harrison A., Dudley N. E. et al. // *Radiotherapy and oncology* 1998. **13**, N 3. P. 203.
6. Brown I. // *Applied Radiation and Isotopes* 1986. **37**, N 8. P. 789.
7. Spetz J., Ridqvist N., Forssell-Aronsson E. // *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticas* 2013. **28**, N 9. P. 657.
8. Lindencrona U., Nilsson M., Forssell-Aronsson E. // *Nucl. Med. Biol.* 2001. **28**, P. 41.
9. Dohan O., De la Vieja A., Paroder V. et al. // *Endocrine Reviews* 2003. **24**, N 1. P. 48.

The Effect of an Iodine-Free Diet on the Pharmacokinetics of the ^{211}At Preparation

O. A. Yuminov¹, D. A. Bondarenko², V. A. Drozdov^{1,a}, D. O. Eremenko^{1,3}, A. N. Murashev², A. A. Pashalov¹, S. Yu. Platonov^{1,3}, O. V. Fotina^{1,4}

¹*Skoletsyn Institute of Nuclear Physics, Moscow State University, Moscow 119191, Russia.*

²*Shemyakin-Ovchinnikov Institute of bioorganic chemistry, Moscow region, Pushchino 119191, Russia.*

³*Department of Physics of the Atomic Nucleus and Quantum Theory of Collisions, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia.*

⁴*Department of Elementary Particle Physics, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia.*

E-mail: vadim_drozdov@mail.ru.

The pharmacokinetics of the Astatine-211 radiopharmaceutical was investigated after a single injection in male SD (Sprague–Dawley) rats that had normal and iodine-free diets. Twelve groups of SD male rats were examined in the study. The tested drug was intravenously injected into the tail vein of the animals once at a volume of 10 mL/kg and dose of 100 μCi per animal. In the study, the animals were subjected to necropsy at specific time points with retrieval of the organs and tissues for further analysis of the activity of the samples using a well-type scintillation gamma spectrometer. It was found that the ^{211}At absorption by the thyroid in the male rats that had an iodine-free diet was greater than in the rats that had a conventional diet.

Keywords: Radiopharmaceuticals, alpha emitters, pharmacokinetics, gamma spectrometry.

PACS: 87.57.un.

Received 19 July 2017.

English version: *Moscow University Physics Bulletin*. 2018. **73**, No. 4. Pp. 401–404.

Сведения об авторах

1. Юминов Олег Аркадьевич — доктор физ.-мат. наук, профессор, вед. науч. сотрудник; тел.: (495) 939-50-92, e-mail: yuminov@sinp.msu.ru.
2. Бондаренко Дмитрий Александрович — канд. фарм. наук, науч. сотрудник; тел.: (495) 625-23-42, e-mail: bondarenko.dm.a@gmail.com.
3. Дроздов Вадим Александрович — канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник; тел.: (495) 939-50-92, e-mail: vadim_drozdov@mail.ru.
4. Еременко Дмитрий Олегович — доктор физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник, профессор; тел.: (495) 939-24-65, e-mail: eremenko@sinp.msu.ru.
5. Мурашев Аркадий Николаевич — доктор биолог. наук, профессор, зав. лаб.; тел.: (495) 625-23-4, e-mail: murashev@bibch.ru.
6. Пасхалов Антон Анатольевич — канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник; тел.: (495) 939-25-33, e-mail: pashalov@sinp.msu.ru.
7. Платонов Сергей Юрьевич — доктор физ.-мат. наук, доцент, профессор; тел.: (495) 939-24-65, e-mail: platonov@sinp.msu.ru.
8. Фотина Ольга Владиленовна — канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник, доцент; тел.: (495) 939-38-18, e-mail: fotina@srd.sinp.msu.ru.