

## РАСЧЁТ ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАДИОФАРМПРЕПАРАТА «<sup>188</sup>RE-МИКРОСФЕРЫ АЛЬБУМИНА» В ОРГАНИЗМЕ МЫШЕЙ НА ОСНОВЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Матвеев А.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### Автор:

Матвеев Александр Викторович, к.ф.-м.н., доцент, доцент кафедры физики, математики, медицинской информатики ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6082-8067, SPIN-код: 3487-3740

### Автор, ответственный за переписку:

Матвеев Александр Викторович, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, [matav@mail.ru](mailto:matav@mail.ru)

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-14-34-45

**Цель исследования.** Разработка камерной математической модели кинетики радиофармпрепарата «<sup>188</sup>Re-микросферы альбумина» в организме интактных мышей и расчёт на её основе дозиметрических характеристик данного препарата – накопленных и полных поглощённых доз.

**Материал и методы.** Объекты исследования: меченные ренийем-188 микросферы сывороточного альбумина диаметром 10–20 мкм и препарат сравнения Na<sup>188</sup>ReO<sub>4</sub>. Экспериментальные данные фармакокинетики получены на беспородных белых мышах. Камерная модель включает в себя центральную камеру крови и периферические камеры лёгких, щитовидной железы, желудка, селезёнки, печени и почек. Идентификация кинетических параметров модели (транспортных констант) выполнялась с использованием экспериментальных данных. Расчёт фармакокинетических и дозиметрических характеристик радиофармпрепаратов в организме мышей осуществлялся на основе идентифицированных значений транспортных констант модели.

**Результаты.** Разработана камерная математическая модель кинетики <sup>188</sup>Re-микросфер альбумина в организме интактных мышей в соответствии с условиями эксперимента. Радиофармпрепарат «<sup>188</sup>Re-микросферы альбумина» обладает высокой стабильностью *in vivo*, избирательно накапливается в лёгких. Также выявлено его повышенное накопление в камерах печени и селезёнки, что может быть обусловлено частичным распадом депонированных <sup>188</sup>Re-микросфер альбумина в лёгочной ткани по мере рассасывания белковых микросфер. Данный препарат выводится из крови преимущественно почками. Значение клиренса крови для него примерно в 8 раз больше, а лучевые нагрузки на кровь – меньше, по сравнению с Na<sup>188</sup>ReO<sub>4</sub>. Значения накопленных поглощённых доз в органах и тканях монотонно возрастают от момента введения препарата в кровь, достигая своих предельных значений равных полным поглощённым дозам примерно к 80 часам. Максимальные значения поглощённых доз получены в камере лёгких, что отражает тропность <sup>188</sup>Re-микросфер альбумина к этому органу.

**Заключение.** Полученные результаты моделирования позволяют рассматривать радиофармпрепарат «<sup>188</sup>Re-микросферы альбумина» в качестве перспективного для радионуклидной терапии опухолей разной локализации при внутрисосудистом введении.

**Ключевые слова:** фармакокинетика, поглощённая доза, ядерная медицина, рений-188

CALCULATION OF THE DOSIMETRIC CHARACTERISTICS OF THE RADIOPHARMACEUTICAL “<sup>188</sup>RE-ALBUMIN MICROSPHERES” IN THE BODY OF MICE BASED ON PHARMACOKINETIC MODELING

Matveev A.V.

Omsk State Medical University

**Purpose.** Development of a compartment mathematical model of the kinetics of the radiopharmaceutical “<sup>188</sup>Re-albumin microspheres” in the body of intact mice and calculation on its basis of the dosimetric characteristics of this drug – accumulated and total absorbed doses.

**Material and methods.** The objects of the study were serum albumin microspheres labeled with rhenium-188 with a diameter of 10–20 microns and the comparison drug Na<sup>188</sup>ReO<sub>4</sub>. Experimental pharmacokinetic data were obtained on mongrel white mice. The compartment model includes a central blood compartment and peripheral compartments of the lungs, thyroid gland, stomach, spleen, liver and kidneys. Identification of the kinetic parameters of the model (transport constants) was performed using experimental data. The pharmacokinetic and dosimetric characteristics of radiopharmaceuticals in mice were calculated based on the identified values of the transport constants of the model.

**Results.** The compartment mathematical model of the kinetics of <sup>188</sup>Re-albumin microspheres in the body of intact mice has been developed in accordance with experimental conditions. The radiopharmaceutical “<sup>188</sup>Re-albumin microspheres” has high stability in vivo, selectively accumulates in the lungs. Its increased accumulation in the compartments of the liver and spleen was also revealed, which may be due to the partial disintegration of the deposited <sup>188</sup>Re-albumin microspheres in the lung tissue as the protein microspheres resorbed. This drug is excreted from the blood mainly by the kidneys. The blood clearance value for it is about 8 times higher, and the radiation load on the blood is less, compared with Na<sup>188</sup>ReO<sub>4</sub>. The values of accumulated absorbed doses in organs and tissues increase monotonously from the moment the drug is injected into the blood, reaching their maximum values equal to the total absorbed doses by about 80 hours. The maximum values of absorbed doses were obtained in the lung compartment, which reflects the tropicity of <sup>188</sup>Re-albumin microspheres to this organ.

**Conclusion.** The obtained simulation results allow us to consider the radiopharmaceutical “<sup>188</sup>Re-albumin microspheres” as promising for radionuclide therapy of tumors of different localization with intravascular administration.

**Keywords:** pharmacokinetics, absorbed dose, nuclear medicine, rhenium-188

Список сокращений

РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат

МСА – микросферы сывороточного альбумина

ЩЖ – щитовидная железа

ПД – поглощённая доза

Микросферы сывороточного альбумина человека являются уникальным транспортом для селективной доставки разнообразных лекарств и радиоизотопов к очагам поражения органов и тканей. Радиоактивные МСА широко применяются в ядерной медицине для диагностики и терапии онкологических и неонкологических

заболеваний. В качестве перспективного РФЛП для терапии в нашей стране хорошо зарекомендовал себя препарат на основе МСА, меченный изотопом рения-188 (<sup>188</sup>Re-Микросферы альбумина) [1]. Преимущества этого радиоизотопа состоят в том, что он является генераторным и может быть использован для получения РФЛП в клинике ех

*tempore* [2]. Терапевтический эффект рения-188 обусловлен  $\beta$ -излучением, а наличие в спектре  $\gamma$ -квантов позволяет отслеживать распределение РФЛП в организме с помощью гамма-камеры [3]. В работе [4] получены экспериментальные данные фармакокинетики меченных  $^{188}\text{Re}$  МСА диаметром 10–20 мкм в организме intactных мышей при внутривенном введении. Для оценки стабильности РФЛП « $^{188}\text{Re}$ -Микросферы альбумина» *in vivo* там же исследована фармакокинетика свободного рения-188 в виде  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ . На основе экспериментальных результатов с помощью статистических методов было показано, что данный препарат может быть полезен для радионуклидной терапии опухолей разной локализации при внутрисосудистом введении. Фармакокинетическое (камерное) моделирование кинетики РФЛП в организме экспериментальных животных позволяет количественно описать течение процесса *in vivo*, математически рассчитывать скорости перехода РФЛП между органами и тканями (камерами модели), а также зависимые от них фармакокинетические и дозиметрические характеристики [5]. Кроме того, метод камерных моделей и построения экспоненциальных функций камерного накопления–выведения даёт естественную возможность строить индивидуальные модели кинетики РФЛП в критических органах и патологических очагах и тем самым обеспечить более адекватную оценку уровней их внутреннего радиационного облучения, чем применение стандартных методик из рекомендаций Международной комиссии по радиологической защите [6]. Таким образом, цель работы заключалась в разработке камерной математической модели кинетики меченных  $^{188}\text{Re}$  МСА в соответствии с условиями эксперимента [4] и расчёте на её основе дозиметрических характеристик (накопленных и полных

поглощённых доз) данного РФЛП в организме intactных мышей.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись меченный рением-188 препарат на основе МСА ( $^{188}\text{Re}$ -Микросферы альбумина диаметром 10–20 мкм) и перренат натрия ( $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ ). Методика получения этих РФЛП описана в работе [4].

Изучение фармакокинетики  $^{188}\text{Re}$ -МСА проводили на беспородных белых мышах массой  $25 \pm 3$  г. Для оценки стабильности  $^{188}\text{Re}$ -МСА *in vivo* также было исследовано распределение свободного рения в виде элюата  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$  в организме intactных мышей. Всего было использовано 48 животных.

Всем животным внутривенно в хвостовую вену вводили РФЛП по 185 кБк (мышам первой группы –  $^{188}\text{Re}$ -МСА, второй группы –  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ ). Через интервалы времени 5 мин, 1, 3, 24, 48 и 72 ч по 4 животных каждой группы забивали декапитацией, выделяли пробы органов и тканей, помещали в пластиковые пробирки, взвешивали на электронных весах и проводили их радиометрию. По данным радиометрии рассчитывали содержание РФЛП в 1 г (мл) органа или ткани в процентах от введенного количества. Статистически обработанные результаты радиометрии приведены в работе [4].

#### Камерная модель и методика идентификации её параметров

Для описания кинетики данных РФЛП в организме мышей в соответствии с условиями эксперимента мы разработали камерную модель, геометрическая схема которой представлена на **рис. 1**. Данная модель включает в себя центральную камеру крови (обозначена цифрой 0) и периферические камеры почек (1), печени (2), лёгких (3), щитовидной железы (4), селезёнки (5), желудка без содержимого (6). Фармакокинетика в остальных органах и тканях не определялась.

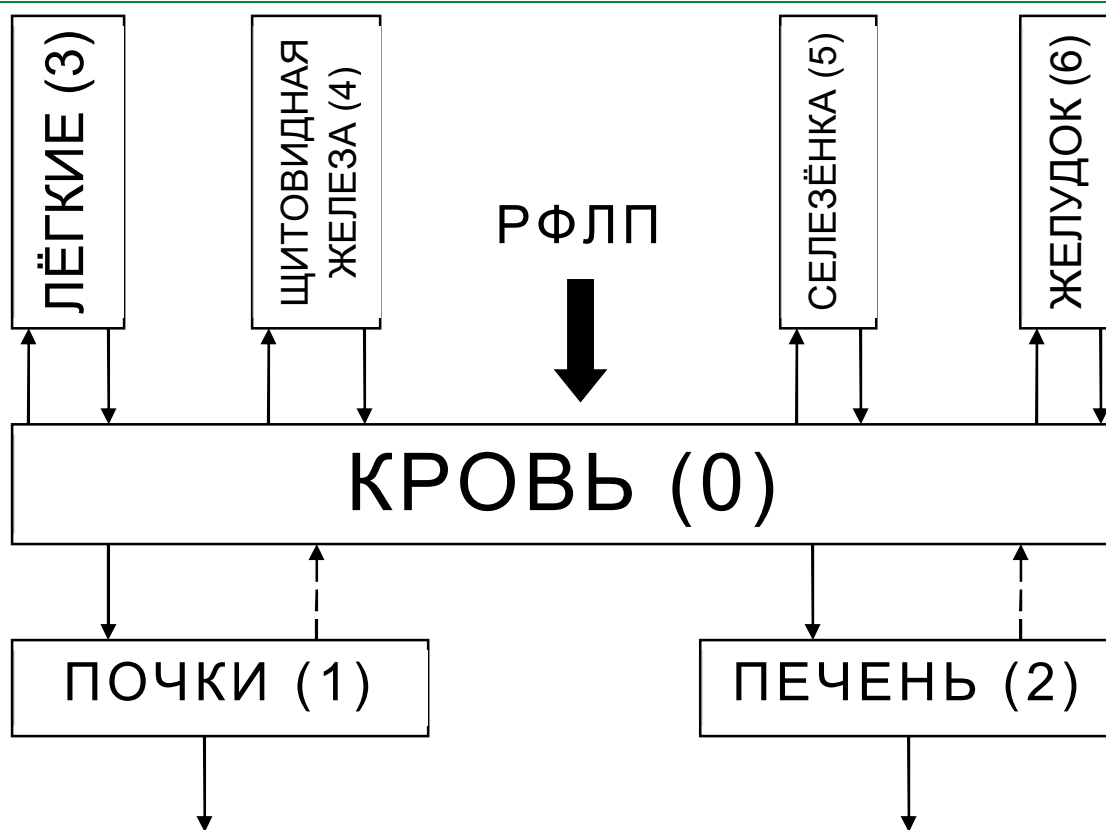


Рис. 1. Графическое изображение камерной модели.

Функции удержания активности РФЛП в камерах обозначены как  $F_0, F_1, F_2, F_3, F_4, F_5, F_6$  (они же функции накопления–выведения). Транспортные константы (биологические константы скорости перехода РФЛП между камерами, на рис. 1 изображены стрелочками) имеют обозначения  $K_{ab}$ , где первый индекс  $a$  указывает на камеру, из которой выводится РФЛП, и второй индекс  $b$  – на камеру, в которой он накапливается. Константы  $K_1$  и  $K_2$  определяют скорости почечного и печёночного клиренса соответственно (на рис. 1 изображены выходящими стрелочками из камер почек и печени). Также в модели учтён радиоактивный распад изотопа  $^{188}\text{Re}$ , постоянная распада которого  $\lambda \approx 0,041 \text{ ч}^{-1}$  и период полураспада  $T_{1/2} \approx 17,0 \text{ ч}$ . Математическая интерпретация данной камерной модели в рамках химической кинетики первого порядка [5] сводится к следующей системе линейных дифференциальных уравнений с постоянными коэффициентами:

$$\begin{cases} \frac{dF_0(t)}{dt} = \sum_{i=1}^6 K_{i0}F_i(t) - \left( \sum_{i=1}^6 K_{0i} + \lambda \right) F_0(t), \\ \frac{dF_i(t)}{dt} = K_{0i}F_0(t) - (K_i + K_{i0} + \lambda)F_i(t) \\ - n\mu \quad i = 1, 2, \\ \frac{dF_i(t)}{dt} = K_{0i}F_0(t) - (K_{i0} + \lambda)F_i(t) \\ - n\mu \quad i \geq 3. \end{cases} \quad (1)$$

Функции  $F_i$  удобно выразить в относительных единицах (на единицу введенной активности  $A_0$ ) и, таким образом, они могут принимать значения от 0 до 1. С учетом внутривенного введения РФЛП начальные условия для системы уравнений (1) запишутся в виде:  $F_0(0) = 1, F_i(0) = 0$  при  $i = 1, 2, \dots, 6$ . (2) Система (1) с условиями (2) представляет собой задачу Коши, решение которой может быть найдено аналитически или при помощи численных методов [7]. При аналитическом решении получаются очень громоздкие математические выражения, в которых

фармакокинетические кривые  $F_i$  для всех камер представляются через линейную комбинацию экспоненциальных функций, т.е. являются полиэкспоненциальными со многими константами скорости накопления и выведения. Поскольку при доклинических исследованиях не требуется достижение повышенной точности расчётов фармакокинетических и дозиметрических характеристик РФЛП [8], фармакокинетические кривые достаточно выразить через одну экспоненту для камеры крови (учитывает процесс выведения РФЛП) и через комбинацию двух экспонент для остальных камер (учитывают процессы накопления и выведения РФЛП):

$$F_0(t) = C_0 \exp(-K_0 t),$$

$$F_i(t) = C_i \frac{K_{0i}}{K_{0i} - K_{i0}} (\exp(-K_{i0} t) - \exp(-K_{0i} t))$$

(3)

где  $C_0$  и  $C_i$  – максимальные значения соответствующих функций удержания активности.

Задача идентификации кинетических параметров модели (транспортных констант) решается с помощью функционала невязки  $\Phi(K_{ab}, K_1, K_2)$ , который задаёт меру отклонения расчётной (модельной) характеристики (в нашем случае это функции  $F_i$ ) от её экспериментальных значений в заданные моменты времени  $t_j$ . В качестве таких значений использовались результаты радиометрии органов и тканей крыс, приведенные в работе [4]. Тогда функционал невязки принимает вид:

$$\Phi(\vec{K}) = \sum_{i=0}^6 \sum_{j=1}^N \{F_i^{расч}(t_j) - F_i^{эксп}(t_j)\}^2, \quad (4)$$

где  $\vec{K} = [K_{ab}, K_1, K_2]$  – вектор кинетических параметров модели,  $N$  – количество экспериментальных значений для  $i$ -камеры модели.

Для определения истинных значений транспортных констант требуется решить вариационную задачу по нахождению минимума функционала (4), т.е.

$$\delta\Phi(\vec{K}) \Big|_{\substack{K_{ab}>0, \\ K_1>0, K_2>0}} = 0, \quad \delta^2\Phi > 0, \quad (5)$$

при условии положительных значений всех транспортных констант, которые в данном случае приобретают смысл вариационных параметров. Найденные таким образом значения транспортных констант далее подставляются в упрощённые решения (3) системы уравнений (1) для построения фармакокинетических кривых «Концентрация-время» (без учёта физического распада РФЛП) или «Активность-время» (с учётом распада РФЛП).

При условии быстрого накопления РФЛП в камере (когда значение константы скорости накопления много больше значения константы скорости выведения,  $K_{0i} \gg K_{i0}$ ) из второго выражения (3) также следует, что константа накопления для  $i$ -камеры может быть определена через тангенс угла наклона касательной, проведенной к фармакокинетической кривой на начальном участке её подъёма:

$$K_{0i} C_i = F_i'(t=0) = tg(\alpha). \quad (6)$$

### Методика расчёта фармакокинетических и дозиметрических характеристик

Зная константы скорости выведения в каждой камере можно рассчитать биологические и эффективные периоды полувыведения РФЛП из камеры (органа/ткани) по формулам:

$$T_{bio} \approx t_{max} + \ln 2 / K, \quad T_{eff} = \frac{T_{bio} T_{1/2}}{T_{bio} + T_{1/2}}, \quad (7)$$

где  $t_{max}$  – время достижения максимальной концентрации в камере,  $K$  – биологическая константа выведения РФЛП для данной камеры. Также значения периодов полувыведения можно определить по построенным фармакокинетическим кривым «Концентрация-время» (биологический период полувыведения) и «Активность-время» (эффективный период полувыведения) как время, за которое количество РФЛП уменьшается вдвое по сравнению с его максимальным значением в камере.

Другими важными фармакокинетическими характеристиками для оценки функциональной пригодности РФЛП являются клиренс крови  $Cl$  и кажущийся объём распределения  $V_d$  [5]:

$$Cl = A_0 / AUC, V_d = Cl / (K + \lambda), \quad (8)$$

где  $AUC$  (area under curve) – площадь под кривой «Активность-время», физическим смыслом которой является число ядерных распадов РФЛП в камере. К дозиметрическим характеристикам РФЛП относятся накопленные к определённому моменту времени и полные ПД в органах и тканях организма (камерах модели). Рассчитать их можно для всех камер модели с использованием фармакокинетических кривых «Активность-время». Причём достаточно учесть вклад только от  $\beta$ -частиц, так как именно они оказывают существенный терапевтический эффект, а вкладом от  $\gamma$ -излучения РФЛП можно пренебречь [9].

Накопленная к моменту времени  $t$  ПД в  $i$ -органе (ткани) определяется через площадь  $AUC_i$  в соответствующей  $i$ -камере [10]:

$$D_i(t) = kA_0 \frac{\langle E_\beta \rangle}{m_i} AUC_i(t),$$

$$, AUC_i(t) = \int_0^t F_i(\tau) d\tau, \quad (9)$$

где  $\langle E_\beta \rangle$  – средняя энергия  $\beta$ -частиц распада радионуклида в составе РФЛП (для  $^{188}\text{Re}$   $\langle E_\beta \rangle = 0,780$  МэВ/распад [9]),  $m_i$  – масса  $i$ -органа (ткани),  $k$  – коэффициент пропорциональности. Так как пробег  $\beta$ -частиц в органах и тканях не превышает нескольких мм [9], то органом-источником в этом случае является только сам орган-мишень, в

котором и происходит облучение ( $i$ -орган). При  $t \rightarrow \infty$  из формул (9) получаются также полные ПД во всех органах и тканях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Идентификация транспортных констант камерной модели проводилась с использованием численных методов (наименьших квадратов, Хука–Дживса) [7]. Для осуществления процедур минимизации (4), (5) и расчёта дозиметрических характеристик (9) нами была разработана и написана программа на языке программирования C++.

В качестве примера на **рис. 2** приведены рассчитанные в результате моделирования фармакокинетические кривые (3) для камеры ШЖ интактных мышей с использованием  $^{188}\text{Re}$ -МСА (чёрный цвет) и  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$  (красный цвет). Также на рис. 2 квадратиками и кружочками соответственно показаны экспериментальные значения с учётом их погрешности [4]. Можно видеть, что полученные модельные фармакокинетические кривые хорошо согласуются со своими экспериментальными значениями.

В **табл. 1** представлены рассчитанные во всех камерах модели (см. рис. 1) транспортные константы накопления и выведения и основные фармакокинетические характеристики двух исследуемых РФЛП. В скобках указаны приближенные значения констант накопления, определённые через тангенс угла наклона касательной по формуле (6). Периоды полувыведения рассчитывались по формулам (7).

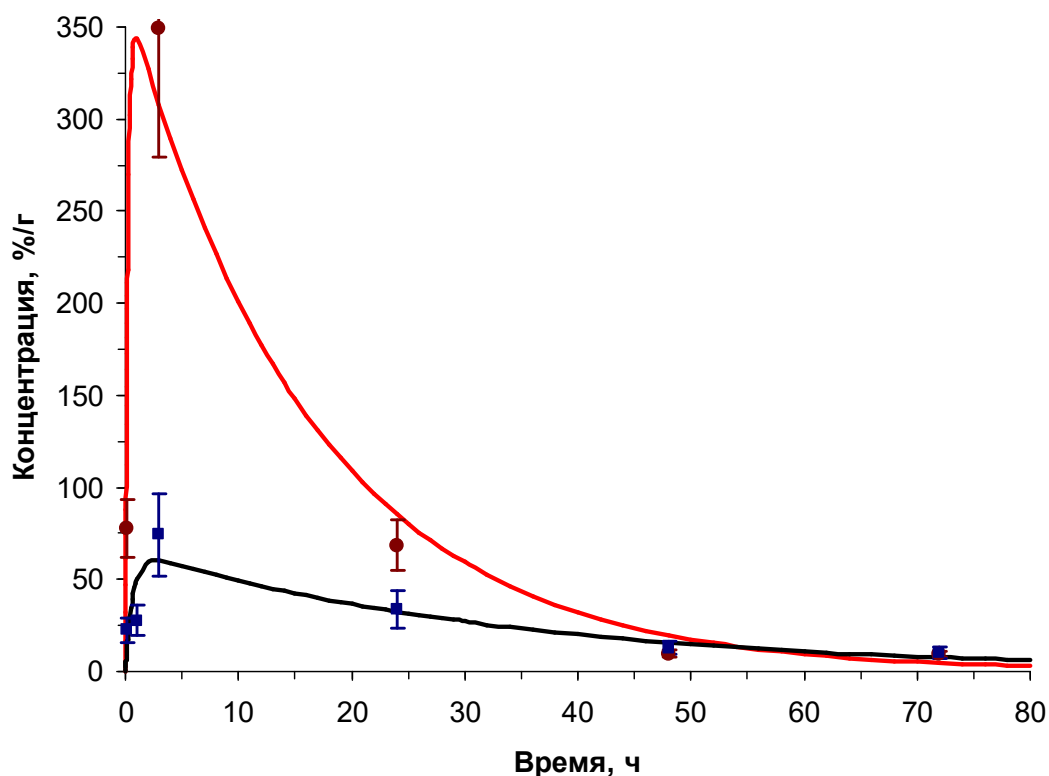


Рис. 2. Фармакокинетические кривые и экспериментальные данные для камеры ЩЖ.

Таблица 1. Фармакокинетические характеристики  $^{188}\text{Re-MCA}$  и  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$

Ткань, орган	$t_{max}$	$C_{max}^{эксн}$ , %/г	$C_{max}^{мод}$ , %/г	Биологические константы скорости, ч <sup>-1</sup>		Периоды полувыведения, ч	
				Накопления	Выведения	Биол.	Эффект.
Кровь	(1)	$0,81 \pm 0,07$	0,67	—	0,028	24,8	10,1
	(2)	$11,60 \pm 0,55$	7,89	—	0,061	11,4	6,8
Лёгкие	5 мин	$311,3 \pm 12,8$	282,0	55,5 (12,0)	0,010	69,4	13,7
	5 мин	$6,63 \pm 0,42$	4,06	55,5 (12,0)	0,051	13,7	7,6
ЩЖ	3 ч	$74,3 \pm 22,4$	65,3	1,54 (4,16)	0,030	26,1	10,3
	1 ч	$467,4 \pm 58,5$	364,6	4,61 (2,57)	0,061	12,4	7,2
Почки	5 мин	$3,00 \pm 0,14$	2,60	55,5 (12,0)	0,020	34,7	11,4
	5 мин	$5,85 \pm 0,38$	3,90	55,5 (12,0)	0,056	12,5	7,2
Печень	3 ч	$12,70 \pm 0,55$	12,21	1,54 (11,0)	0,008	89,6	14,3
	5 мин	$5,44 \pm 0,32$	3,92	55,5 (12,0)	0,063	11,1	6,7
Селезёнка	3 ч	$10,10 \pm 0,95$	10,6	1,54 (6,01)	0,007	102,0	14,6
	5 мин	$3,40 \pm 0,21$	2,22	55,5 (12,0)	0,041	13,7	7,6
Желудок	3 ч	$5,10 \pm 1,11$	3,11	1,54 (4,07)	0,044	18,8	8,9
	1 ч	$33,90 \pm 6,39$	23,0	4,61 (11,9)	0,050	14,9	7,9

(1)  $^{188}\text{Re-MCA}$

(2)  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$

Анализ результатов моделирования и расчётов характеристик, представленных в табл. 1, показал, что после внутривенного введения происходит

максимально быстрая миграция исследуемых РФЛП из крови в периферические камеры (органы и ткани). В то время как биологическое

выведение РФЛП из всех камер происходит значительно медленнее – рассчитанные константы выведения в 100–1000 раз меньше констант накопления. При этом  $^{188}\text{Re}$ -МСА существенно быстрее переходит в органы и ткани по сравнению со свободным рением в форме  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ . Его максимальная концентрация в крови примерно в 12 раз меньше максимальной концентрации свободного рения. Однако скорость выведения  $^{188}\text{Re}$ -МСА из крови в целом оказывается в два раза меньше по сравнению со свободным рением (константы выведения равны 0,028 и 0,061 ч<sup>-1</sup> соответственно), что указывает на более продолжительное депонирование  $^{188}\text{Re}$ -МСА в периферических камерах.

Сопоставление рассчитанных по формулам (8) эффективных значений клиренса крови и кажущегося объема распределения подтверждает сделанные выше выводы. При  $A_0 = 185$  кБк для  $^{188}\text{Re}$ -МСА  $Cl = 10,3$  мл/ч и  $V_d = 149,4$  мл, в то время как для  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$   $Cl = 1,3$  мл/ч и  $V_d = 12,7$  мл. Большие значения кажущегося объема распределения по сравнению с общим объемом крови мышей (примерно 4 мл) указывают на депонирование РФЛП в органах и тканях. Для  $^{188}\text{Re}$ -МСА таким органом являются преимущественно лёгкие, хотя существенные значения активности выявлены также в ЩЖ, печени и селезёнке. При этом скорости накопления  $^{188}\text{Re}$ -МСА в них значительно меньше, чем в лёгких (см. константы накопления в табл. 1). Данный процесс может быть вызван дополнительным накоплением в этих органах освободившегося  $^{188}\text{Re}$  в результате частичного распада депонированного  $^{188}\text{Re}$ -МСА в лёгочной ткани по мере рассасывания белковых микросфер.

Показателем стабильности  $^{188}\text{Re}$ -МСА *in vivo* в целом является уровень накопления активности в ЩЖ и желудке, так как несвязанный рений проявляет тропность к ним. Максимальные концентрации  $^{188}\text{Re}$ -МСА в этих органах

примерно в 6–7 раз меньше максимальных концентраций  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ , что указывает на высокую стабильность  $^{188}\text{Re}$ -МСА *in vivo*.

Более высокое значение клиренса крови для  $^{188}\text{Re}$ -МСА (примерно в 8 раз больше по сравнению с  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ ) обуславливает меньшие лучевые нагрузки на кровеносную систему в связи с уменьшением активности РФЛП, что также является преимуществом  $^{188}\text{Re}$ -МСА *in vivo*. Сопоставление рассчитанных значений констант выведения для почек и печени (см. табл. 1) позволяет сделать вывод о том, что свободный рений-188 выводится из организма обоими органами. В то время как  $^{188}\text{Re}$ -МСА выводится преимущественно почками (константа выведения равна 0,020 ч<sup>-1</sup>). Кроме того, как показали расчёты, константы обратного всасывания обоих РФЛП из камер почек и печени в кровь  $K_{10}$  и  $K_{20}$  (на рис. 1 изображены штриховыми линиями) значительно меньше констант клиренса  $K_1$  и  $K_2$  соответственно, и ими можно пренебречь при расчётах фармакокинетических и дозиметрических характеристик.

Относительно периодов полувыведения (биологических и эффективных) наблюдается обратная закономерность. Чем больше значение периода полувыведения, тем меньше значение константы выведения РФЛП из камеры. Для свободного  $^{188}\text{Re}$  периоды полувыведения во всех камерах модели имеют близкие друг к другу значения. Таким образом,  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$  выводится из всех органов и тканей практически за одинаковые промежутки времени. Напротив, значения периодов полувыведения для  $^{188}\text{Re}$ -МСА лежат в пределах 18,8–102 ч, что указывает на разные скорости выведения данного РФЛП из органов и тканей. Медленнее всего этот препарат выводится из лёгких, печени и селезёнки. Значения эффективных периодов полувыведения отражают элиминацию РФЛП с учётом радиоактивного распада  $^{188}\text{Re}$  и не



превышают значения его периода полураспада (17 ч).

С использованием данных табл. 1 по формулам (9) рассчитывались накопленные и полные ПД в органах и тканях для  $^{188}\text{Re-MCA}$  и  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ . В качестве примера на **рис. 3** приведена динамика формирования накопленных поглощённых доз в крови интактных мышей с использованием  $^{188}\text{Re-MCA}$  (чёрный цвет) и  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$  (красный цвет). Значения ПД монотонно возрастают со временем, достигая своих предельных значений равных полным

ПД примерно к 80 часам от начала введения РФЛП в кровь. При этом, как и следовало ожидать, значения ПД в крови от  $^{188}\text{Re-MCA}$  существенно меньше по сравнению с  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ , что обусловлено большим различием значений клиренса крови этих РФЛП. Полученные в других камерах модели зависимости накопленных ПД аналогичны, однако значения самих ПД в разных органах и тканях при использовании двух исследуемых РФЛП существенно различаются.

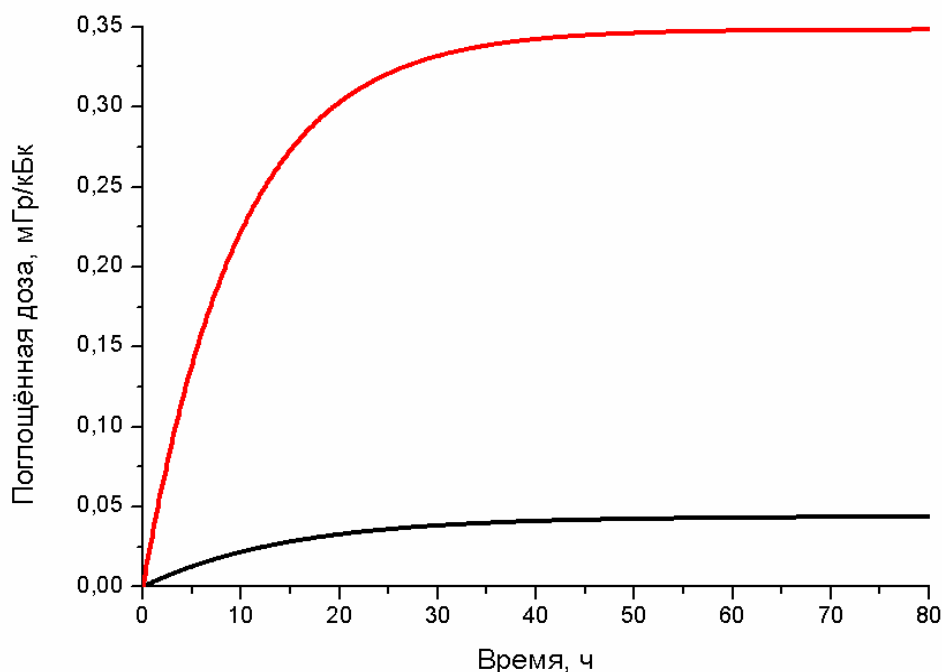


Рис. 3. Динамика формирования ПД для камеры крови.

В **табл. 2** представлены рассчитанные во всех камерах модели значения полных ПД с использованием  $^{188}\text{Re-MCA}$  и  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ . В скобках указаны значения ПД, определённые через константы накопления с применением формулы (6). Как можно видеть из табл. 2, значения полных ПД для двух исследуемых РФЛП в органах и тканях различаются существенно (примерно в 10–100 раз!), что отражает их индивидуальную фармакокинетику в организме интактных мышей. Так, для  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$

максимальные значения полных ПД получены в камерах ЩЖ и желудка. Именно в этих органах преимущественно накапливается свободный рений. Напротив, для  $^{188}\text{Re-MCA}$  максимальное значение получено в лёгких, что отражает тропность данного РФЛП к этому органу. Также критическим органом (с большим значением ПД) для  $^{188}\text{Re-MCA}$  является ЩЖ, в которой накапливается освобождающийся по мере рассасывания МСА в лёгочной

ткани свободный  $^{188}\text{Re}$ , о чём уже говорилось ранее.

Таблица 2. Полные поглощённые дозы.

РФЛП	Органы и ткани						
	Кровь	Лёгкие	ЩЖ	Почки	Печень	Селезёнка	Желудок
$^{188}\text{Re}$ -МСА	0,044	24,922 (24,856)	4,037 (4,104)	0,192 (0,191)	1,095 (1,120)	0,971 (0,990)	0,161 (0,163)
$\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$	0,348	0,199 (0,198)	15,950 (15,840)	0,181 (0,180)	0,170 (0,169)	0,109 (0,108)	1,128 (1,134)

Динамику формирования ПД в органах и тканях отражают периоды половинного накопления дозы  $T_D$ . Они приведены на **рис. 4** в виде гистограммы для  $^{188}\text{Re}$ -МСА (чёрный цвет) и  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$  (красный цвет). Значения  $T_D$  определялись по полученным модельным зависимостям накопленных ПД (см. рис. 3) как времена достижения половинного значения от полных ПД (см. табл. 2).

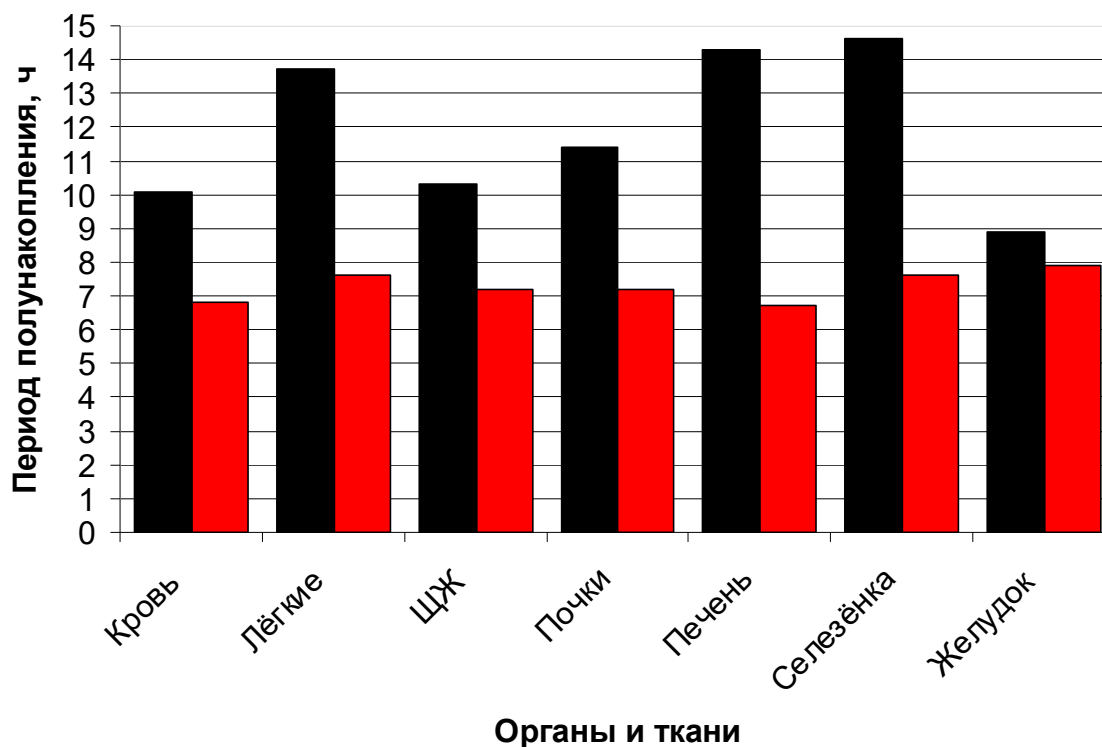


Рис. 4 Периоды половинного накопления ПД.

Во всех органах и тканях полученные значения периодов полунакопления для  $^{188}\text{Re}$ -МСА превышают значения периодов полунакопления для  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ . Максимальное различие (примерно в 2 раза) достигается в камерах лёгких, печени и селезёнки. Таким образом,  $^{188}\text{Re}$ -МСА характеризуется более медленной

динамикой формирования ПД в органах и тканях интактных крыс по сравнению со свободным рением. Также следует отметить, что значения  $T_D$  примерно совпадают со значениями эффективных периодов полувыведения в соответствующих камерах модели (см. табл. 1).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Разработана камерная математическая модель кинетики  $^{188}\text{Re}$ -МСА в организме интактных мышей в соответствии с условиями эксперимента. С использованием экспериментальных данных радиометрии органов и тканей получены и проанализированы фармакокинетические кривые и кривые накопления ПД в камерах модели, а также определены фармакокинетические и дозиметрические характеристики  $^{188}\text{Re}$ -МСА и  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$  (транспортные константы накопления и выведения, биологические и эффективные периоды полувыведения, максимальные концентрации и времена их достижения, клиренс крови и кажущийся объём распределения, накопленные и полные ПД внутреннего облучения, периоды полунакопления ПД).

Анализ рассчитанных фармакокинетических характеристик показал, что  $^{188}\text{Re}$ -МСА избирательно накапливается в лёгких. При этом данный РФЛП обладает высокой стабильностью *in vivo*, так как уровень его накопления в ЩЖ и желудке существенно ниже по сравнению со свободным рением-188. Также выявлено его повышенное накопление в камерах печени и селезёнки, что может быть обусловлено частичным распадом депонированного  $^{188}\text{Re}$ -МСА в лёгочной ткани по мере рассасывания белковых микросфер. Показано, что  $^{188}\text{Re}$ -МСА выводится из крови преимущественно почками, при этом значение клиренса крови для него примерно в 8 раз больше по сравнению с  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ .

Из анализа рассчитанных дозиметрических характеристик следует, что значения накопленных ПД в органах

и тканях монотонно возрастают от момента введения  $^{188}\text{Re}$ -МСА в кровь, достигая своих предельных значений равных полным ПД примерно к 80 часам. Максимальные значения ПД получены в камере лёгких, что отражает тропность данного РФЛП к этому органу. Также критическим органом для  $^{188}\text{Re}$ -МСА является ЩЖ. В ней выявлены более высокие значения ПД по сравнению с другими камерами модели, но существенно меньшие по сравнению с камерой лёгких. В целом лучевые нагрузки на кровь при использовании  $^{188}\text{Re}$ -МСА примерно в 8 раз меньше по сравнению с  $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ . При этом  $^{188}\text{Re}$ -МСА характеризуется более медленной динамикой формирования ПД во всех органах и тканях интактных мышей. Полученные результаты моделирования в совокупности позволяют рассматривать  $^{188}\text{Re}$ -МСА в качестве перспективного РФЛП для радионуклидной терапии опухолей разной локализации при внутрисосудистом введении.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает огромную благодарность своему научному консультанту, заведующему лабораторией экспериментальной ядерной медицины МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, д.б.н., профессору Петриеву Василию Михайловичу (умер в 2023 году) за предоставленные экспериментальные результаты, полученные под его руководством, на основе которых в дальнейшем разрабатывалась камерная модель и проводились расчёты дозиметрических характеристик  $^{188}\text{Re}$ -МСА.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Иванов С.А., Шегай П.В., Кучеров В.В., Петросян А.П., Степаненко В.Ф., Тищенко В.К., Сигов М.А., Петров Л.О., Стехова А.Т. Радиоэмболизация печени микросферами Гепаторен-МРНЦ: результаты I фазы исследования. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2023; 3 (5): 74–81. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-5-74-81>

2. Pillai M.R., Dash A., Knapp F.F. Jr. Rhenium-188: availability from the (188)W/(188)Re generator and status of current applications. *Curr. Radiopharm.* 2012; 5 (3): 228–243.

3. Лиепе К., Лимурис Г., Крылов В.В., Кочетова Т.Ю. Радионуклидная терапия препаратами  $^{188}\text{Re}$  в онкологии. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2018; 1 (4): 34–

42. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2018-1-4-34-42>
4. Петриев В.М., Сирук О.В., Брюханова А.А., Сморгызанова О.А., Скворцов В.Г. Фармакокинетические характеристики радиофармпрепарата «<sup>188</sup>Re-Микросферы альбумина» после внутривенного введения лабораторным животным. *Химико-фармацевтический журнал*. 2013; 47 (11): 3–6.
5. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М.: Изд-во РАМН, 2003. – 208 с.
6. Meerkhan S., Sjogreen Gleisner K., Larsson E., Strand S.E., Jonsson B.A. Testis dosimetry in individual patients by combining a small-scale dosimetry model and pharmacokinetic modeling-application of (111)In-Ibritumomab Tiuxetan. *Phys. Med. Biol.* 2014; 59 (24): 7889–7904.
7. Галанин М.П., Ходжаева С.Р. Разработка и тестирование методов решения жёстких обыкновенных дифференциальных уравнений. *Математическое моделирование и численные методы*. 2014; 4: 95–119.
8. Лунёв А.С., Лунёва К.А., Клементьева О.Е. Исследование фармакокинетики радиофармацевтических препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022; 12 (4): 395–403. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-395-403>
9. Петриев В.М., Афанасьева Е.Л., Скворцов В.Г. Остеотропные радиофармпрепараты на основе фосфоновых кислот для лечения костных метастазов человека (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2008; 42 (5): 3–10.
10. Матвеев А.В., Корнеева М.Ю. Модель кинетики остеотропного радиофармпрепарата и определение поглощённых доз при радионуклидной терапии костных метастазов. *Вестник Омского университета*. 2018; 23 (1): 35–42. [https://doi.org/10.25513/1812-3996.2018.23\(1\).35-42](https://doi.org/10.25513/1812-3996.2018.23(1).35-42)