

TO THE QUESTION ABOUT EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS OF THE BIOCRYSTALLIZATION

A. K. MARTUSEVICH, YU. V. ZIMIN

Summary

In this article conception of the experimental crystallography was formulated on the basis of own numerous crystalloscopic investigations. Algorithm of the «teziocrystalloscopic portrait» generation was described in the confines of this direction. Classification of the factors, determinating biosubstrata crystallogenesis was adduced. The essence of new method of biofluids crystallization estimation – chromocrystalloscopy – was researched.

Key words: biosubstrata crystallogenesis, biofluids

УДК 616-441

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЛЯ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ РАДИОЙОДТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

О.П.ВЛАСОВА, А.Н.КЛЕПОВ, Е.С.МАТУСЕВИЧ, Е.П. ПОЦУЛКО*

Изучение накопления радиоiodа в ЩЖ больных проведено в течение 2-6 дней с использованием сцинтилляционной гамма-камеры. Полученные результаты кинетики ^{123}I в ЩЖ пересчитали на ^{131}I . Для математической обработки экспериментальных данных использовалась трехкамерная модель обмена радиоiodа. Были рассчитаны сформированные в ЩЖ и отдельно в каждой доле поглощенные дозы на 1мКи введенной активности ^{131}I , а также дозовые нагрузки на кровь и на все тело обследуемых пациентов.

В последнее время в клинической практике радионуклидной терапии (РНТ) активно развивается направление, связанное с разработкой и внедрением методик индивидуального дозиметрического планирования (ИДП). [8, 2]. В подавляющем большинстве случаев в мировой врачебной практике придерживаются стандартных протоколов назначения лечебной активности: либо одинаковой для всех пациентов, либо одинаковой удельной (на массу ЩЖ). Неоднократно была продемонстрирована бесперспективность планирования клинического эффекта в первом случае и весьма ограниченная – во втором [5, 3].

Успешность проведения радиойодтерапии больным с заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) зависит от того, удалось ли реализовать лечебную поглощенную дозу в органе – мишени, которая в свою очередь зависит от того, насколько точно определена кинетика накопления радиоiodа в нем [4, 7, 5].

Гарантии клинического предсказания РНТ могут быть обеспечены только при последовательном применении методик ИДП. Хотя часть клиницистов признает необходимость дозиметрического планирования, в своей практике они используют весьма упрощенные методики определения дозиметрических характеристик. Этим можно объяснить значительное количество неэффективных случаев прогноза РНТ [3]. Основная погрешность предсказанной дозы в ЩЖ возникает вследствие некорректной оценки масс автономно функционирующих участков тиреоидной ткани и определении доли радиоiodа в них. Стандартное радиометрическое оборудование позволяет определять только общую активность накапливаемого радиоiodа в ЩЖ, что не охватывает всего возможного разнообразия клинических ситуаций. Часто наблюдаемое значительное различие в функциональной активности долей ЩЖ, или наличие активных автономных образований при узловом зобе, требует более внимательного и дифференцированного подхода к оценке накопления. Этим обстоятельством может быть обусловлено существенное различие в величине формирующейся локальной поглощенной дозы и дозы, усредненной по ЩЖ, обычно используемой в клинической практике.

Цель работы – использование математического моделирования кинетики радиоiodа по результатам сцинтиграфического исследования пациентов для восстановления поглощенной дозы в долях ЩЖ.

Материалы и методы. Исследование проведено у 14 пациентов (12 женщин и 2 мужчин в возрасте от 27 до 57 лет), с диагнозами: диффузный многоузловой эутиреоидный зоб (МЭЗ) – 7; диффузный токсический зоб (ДТЗ) – 5; узловой токсический зоб (УТЗ) – 2. Пяти из них в дальнейшем была назначена радиойодтерапия с ^{131}I . Диагностика проводилась с использованием ^{123}I .

За 5-7 дней до исследования отменялись тиреостатики, а йодсодержащие лекарства и продукты за 3-4 недели. Пациенты натощак принимали водный раствор препарата Na^{123}I с диагностической активностью (50-70) МБк. Изучение накопления радиоiodа (раствора Na^{123}I) в ЩЖ больных проведено [1] с использованием сцинтилляционной гамма-камеры MB 9200 (Венгрия) с характеристиками: поле видения – 381 мм; системное разрешение – 5 мм; энергетическое разрешение по линии $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – 13%; нелинейность по полю изображения $\pm 3\%$. Пациенты обследовались в течение 2-6 дней. Фиксировались фронтальная и боковая проекции сканирования. Калибровочные измерения проводили на базе стандарта, содержащего водный раствор Na^{123}I той же активности, что и вводили пациентам [1]. Эффективность регистрации γ -квантов гамма-камерой $K_{\text{эф}}$ находилась следующим образом:

$$K_{\text{эф}}(t_j) = N_0(t_j) / A(t_j), \quad (1)$$

где $A(t_j)$ – известная активность стандарта [Бк]; $N_0(t_j)$ – скорость счета γ -квантов от стандарта регистрируемая в различные моменты времени = t_j [имп/с]; $K_{\text{эф}} = (0,3 \pm 0,03) \cdot 10^{-4}$ [имп/(с*Бк)]. Для обработки сцинтиграфических изображений ЩЖ и определения скорости зарегистрированных гамма-квантов в зонах интереса было использовано программное обеспечение SCINTI (версия 4.4), разработки ООО «Гелмос» [6]. Данный комплекс позволяет определить скорости счета в любой выделенной области (зоне интереса) планарной сцинтиграфической картинки.



Рис. 1. Сцинтиграфия ЩЖ пациента Г.Ю.Н. с диффузно узловым токсическим зобом; $t = 26$ ч

По скорости счета γ -квантов определяли активность радиофармпрепарата ^{123}I , накопленную ЩЖ. Фон в зонах интереса принимался равным скорости счета вне зоны концентрации РФП. Его вклад не превышал 5% [1]. В качестве примера результаты определения зависимости полной активности от времени в ЩЖ для семи пациентов представлены на рис.2.

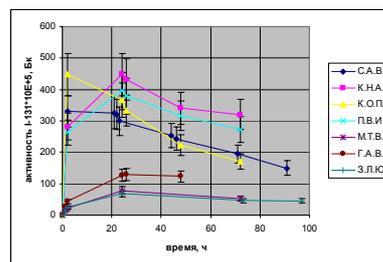


Рис.2 Изменение активности РФП йода-123 в ЩЖ

При расчете поглощенных доз с использованием ^{131}I в качестве терапевтического РФП по результатам измерения с ^{123}I в ЩЖ больных, предположили, что поведение в ЩЖ радиоiodа биологически подобно для различных изотопов.

$$^{131}\text{A}_t = ^{123}\text{A}_t \cdot \exp\{t \cdot (^{123}\lambda - ^{131}\lambda)\}, \quad (2)$$

где $^{131}\text{A}_t$ – активность йода-131 [Бк]; $^{123}\text{A}_t$ – активность йода-123 [Бк]; $^{123}\lambda$ – постоянная распада для $^{123}\text{I} = 0,0525$ [ч $^{-1}$]; $^{131}\lambda$ – постоянная распада для $^{131}\text{I} = 0,0036$ [ч $^{-1}$]; t – время, прошедшее после введения РФП [ч]

Математическое моделирование. С целью последующей математической обработки экспериментальных данных и построения временных зависимостей использовалась трехкамерная модель обмена радиоiodа, включающая в себя: q1 – камеру

* Государственный технический университет атомной энергетики; Калужская область, г.Обнинск, Студгородок 1

органифицированного йода и q2 йода в йодидной форме, q3 – камеру экстрагиреотидного обмена, U – резервуар выведения.

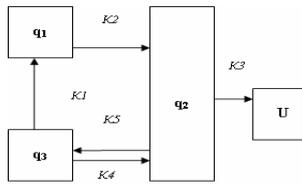


Рис.3 Трехкамерная модель обмена радиоiodа

Система уравнений, отвечающая трехкамерной модели, имеет вид:

$$\begin{cases} \frac{dq_1}{dt} = -k_2 \times q_1 + k_1 \times q_2; \\ \frac{dq_2}{dt} = k_2 \times q_1 + k_4 \times q_3 - (k_3 + k_5) \times q_2; \\ \frac{dq_3}{dt} = k_3 \times q_2 - (k_1 + k_4) \times q_3; \\ \frac{dU}{dt} = k_3 \times q_2; \end{cases} \quad (3)$$

где: k1 – константа скорости йодирования тиреоглобулина; k2 – константа скорости секреции тироксина ЩЖ; k3 – константа скорости почечного клиренса; k4 – константа скорости перехода йодида из камеры ЩЖ в камеру «тела»; k5 – константа скорости перехода йодида из камеры «тела» в камеру ЩЖ.

Решение для функции кинетики в камере ЩЖ:

$$q_1(t) = q_1^1 \times e^{\lambda_1 t} + q_1^2 \times e^{\lambda_2 t} + q_1^3 \times e^{\lambda_3 t} \quad (4)$$

где $\lambda_i < 0$ – характеристические показатели; q_1^1, q_1^2, q_1^3 – константы. На практике обычно используются характеристические времена протекания обменных процессов; точнее периоды полувыведения РФП, определяемые по формуле:

$$T_i = \ln 2 / |\lambda_i|, \quad i = 1, 2, 3; \quad (5)$$

Наибольшее из времен – T_{\max} (оно же – $T_{\text{эфф}}$), характеризует время полувыведения в целом РФП из ЩЖ [1]. Наименьшее из времен – T_{\min} определяет характерное время накопления радиоiodа в ткани ЩЖ (начальный участок кривой накопления–выведения). Определение параметров (q_i^k, λ_i) аппроксимации в представлении (4) производилось численным методом нелинейной регрессии по алгоритму, который хорошо себя зарекомендовал при решении родственных проблем [2].

Пусть задан набор m экспериментальных данных $\{q_j^3\}_{j=1}^m$; в нашем случае – это относительные значения активности радиоiodа, накопленного во всем объеме или отдельных зонах щитовидной железы в различные моменты времени. Составлялась функция уклонения (или функционал невязки) расчетного значения функции кинетики йода в щитовидной железе.

$$\Phi(k_j) = \sum_{j=1}^m [q_1(t_j) + q_3(t_j) - q_j^3]^2 \quad (6)$$

где $q_1(t_j)$ и $q_3(t_j)$ – решения задачи кинетики по уравнениям (3), для некоторого заданного набора коэффициентов $\{k_j\}_{j=1}^5$.

Согласно традиционных алгоритмов идентификации считается, что параметры $\{k_j\}$ камерных моделей могут быть определены как решение задачи минимизации функционала невязки:

$$\Phi(k_j^{\text{id}}) = \min_{k_j} \Phi(k_j), \quad (7)$$

где все $k_j \geq 0$. Для решения задачи минимизации (7) используется метод Нелдера – Мида в форме [2], который хорошо зарекомендовал себя в задачах обработки экспериментальных данных. Правда, в ходе первых численных экспериментов было установлено, что зачастую поиск приводит к положительным значениям некоторых характеристических чисел λ_i , либо счет прерывался вследствие выхода параметров поиска в комплексную область. Поскольку, и тот и другой случай не отвечают физике процесса, алгоритм поиска был скорректирован так, чтобы траектория поиска не выходила за пределы допустимого множества характеристических чисел, т.е. при условиях $\lambda_i \leq 0$. С этой целью был модифицирован функционал (7) и применен т.н. метод штрафных функционалов. С введением функции штрафа по данному ограничению он принимает вид:

$$\Phi^*(k_j) = \Phi(k_j) + F_s \quad (8)$$

где штрафной коэффициент F_s формируется по следующим правилам. Характеристическое уравнение для системы уравнений (3 камеры) записанное в общем виде имеет вид:

$$a \lambda^3 + b \lambda^2 + c \lambda + d = 0$$

$$\text{Подстановкой } y^3 + p y + q = 0 \quad (9)$$

оно заменяется на т.н. приведенное уравнение [Бронштейна], для которого составляется значение дискриминанта

$$D = \left(\frac{p}{3}\right)^2 + \left(\frac{q}{2}\right)^2 \quad (10)$$

Как известно, при $p > 0$ – два корня комплексные, при $p < 0$ – имеем два случая: $D > 0$ – два корня комплексные; $D \leq 0$ – все корни вещественные. Соответственно мы принимаем:

$$F_s = \begin{cases} R_s \times p, & D > 0 \quad p < 0 \\ R_s \times D, & D \leq 0 \quad p < 0 \\ 0, & p > 0 \end{cases} \quad (11)$$

где R_s – коэффициент штрафа, очень большое число. Таким образом, в области недопустимых значений λ_i , как показывают формулы (11), функционал (8) резко возрастает, так что алгоритм поиска минимума как бы предпочитает избегать таких ситуаций, и стремится остаться только в области физически разумных значений. Для численного решения задачи идентификации разработано программное обеспечение на языке Fortran. Далее, используя полученные в ходе численной идентификации кинетических параметров (q_i^k, λ_i), были рассчитаны сформированные в ЩЖ и отдельно в каждой доле поглощенные дозы на 1мКи введенной активности ^{131}I , дозовые нагрузки на кровь и на все тело обследуемых в предположении, что вся энергия β -частиц поглощается в ЩЖ. Были рассчитаны также поглощенные дозы у пяти пациентов при введении им лечебной активности.

Результаты. Как пример расчетных данных представлены зависимости накопления – выведения ^{131}I от времени в объеме ЩЖ, долях ЩЖ и теле на рис.5 и в табл.1. На рисунке приведены результаты пересчета на ^{131}I экспериментальных значений накопления ^{123}I (соответствующие точки помечены как «эксперимент»).

Таблица 1

Параметры кинетики обращения I-131 в теле двух пациентов и удельные поглощенные дозы

ФИО	A, мКи	m(r)		D(r)		λ_1		λ_2		λ_3	
		m(l) _{кп}	m(th)	D(l)Гр	D(th)	λ_2 (r)	λ_2 (l)	λ_2 (th)	λ_3		
САВ	15	40	41	0,010	0,010	101					
		37	42	1,414	1,355	0,004					
		77	40	0,913	0,780	0,400					
ГЮН	11,8	35	51	0,010	0,020	0,012					
		35	23	0,243	0,206	0,173					
		70	37	0,243	0,231	0,173					

A – активность ^{131}I , введенная пациентам в результате РЙТ; m(r), m(l), m(th) – масса правой, левой доли и всей ЩЖ; D(r), D(l), D(th) – поглощенная доза от введенной активности в правой, левой доле и всей ЩЖ; λ_1, λ_2 и λ_3 – характеристические показатели протекания обменных процессов в правой (r), левой (l) долях и всей ЩЖ (th).

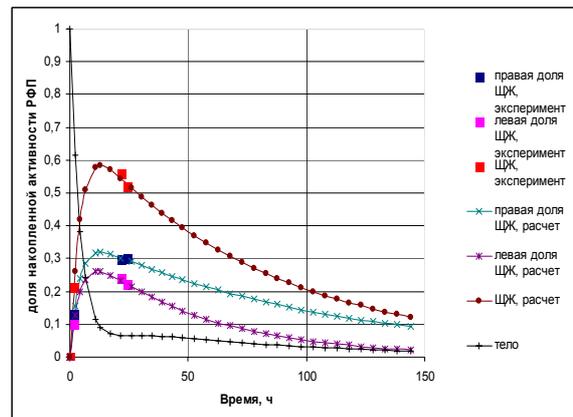


Рис.4 Кинетика ^{131}I в организме пациента Г.Ю.Н. рассчитанная с помощью трехкамерной модели.

Выводы. Полученные сцинтиграфические данные накопления РФП в организме больных в течение 2-6 суток были использованы для численной идентификации параметров кинетики камерной модели йодного обмена в долях и самой ЩЖ. Полученные времена полувыведения при введении диагностической активности I-131 варьируются от 26 до 189 часов; различие поглощенных доз в долях ЩЖ у больных с ДТЗ составляет от 1,1 до 1,53; у больных МЭЗ от 1,03 до 4,8 и у больных с УТЗ от 2 до 3,5. Полученные низкие поглощенные дозы при проведении радиойодтерапии с I-131 у ряда пациентов (САВ – 40 Гр, КОП – 51 Гр, ГЮН – 37Гр) говорят о неэффективном назначении им радиойодлечения. В подтверждение этого один из представленных пациентов через некоторое время после курса РЙТ поступил в клинику с рецидивом заболевания. Разработанное программное обеспечение по идентификации параметров камерных моделей кинетики радиойода позволяет обеспечить расчетное дозиметрическое планирование РЙТ у лиц с заболеваниями ЩЖ.

Литература

1. Власова О.П. и др. // Мед. радиол. и радиационная безопасность. – 2007. – Т. 52, №4. – С. 53–61
2. Клепов А.Н. и др. Применение методов матем. моделирования в ядерной медицине / Под ред. Е.С.Матусевича. - Обнинск, 2006. – С. 204.
3. Фадеев В.В. и др. // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51, №1. – С. 3–10.
4. Шишканов Е.С. и др. // Мед. радиол. и радиационная безопасность. – 2002. – №2. – С. 62–68.
5. Bockish A. et. al. / J. Nucl. Med. – 1993. – Vol.34, №10. – P.1632–1640.
6. SCINTI. ver 4. Базовое программное обеспечение системы обработки радиодиагностической информации. 20939937.00001-01 34 01. – М.: НПК «Гелмос», 1998. – С. 71.
7. Reschini E. and et. al. // J. Nucl. Med. – 1999. – Vol.40, №11. – P.1928–1934.
8. Zanzonico P.B. // J. Nucl. Med. – 2000. – №41. – P.297–308.

MATHEMATIC STIMULATION FOR DOZEMETRIC DEVELOPMENT OF RADIOIODOTHERAPY IN PATIENTS WITH THYROID

O.P. VLASOVA, A.N. KLEPOV, E.S. MATUSEVITCH, E.P. POTCHULKO

Summary

This article deals with forming kinetic models of radioiodine distribution in the human thyroid. 5 patients with Grave's disease, 7 patients with nontoxic multinodular goiter and 2 patients with toxic adenoma received a pre – therapeutic activity of 50-70 MBq. The thyroid uptake was measured 2–6 days after oral application with scintillation counter. The kinetic of radioiodine in the thyroid was calculate by use the three-chamber models. It was assumed that behaviour of ¹²³I in the pre – therapeutic situation would be same the ¹³¹I in the therapeutic setting. The measurements after the pre – therapeutic administered activity of ¹²³I were used to calculate the indicative administered dose from ¹³¹I.

Key words: radioiodine distribution, ultrasonography

УДК 613.632.2:612.398.12

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ И ИНФОРМАТИВНОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ЭНТЕРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ УГЛЯ И ТВЕРДЫХ ПРОДУКТОВ ЕГО СГОРАНИЯ

А.В. ГАНЗЕН, А.А. САВЧЕНКО, Е.А. СУВОРИНА*

Широкая распространенность профессиональных заболеваний сохраняет актуальность исследований патогенеза воздействия различных экзотоксических факторов. Не последнее место среди профпатологий занимают заболевания, связанные с воздействием пылевых факторов. Условия труда в угольной промышленности обуславливают длительный контакт рабочих с каменноугольной пылью и продуктами его сгорания. На сегодняшний

день доказано, что даже при ингаляционном воздействии угольной пыли на организм легкие не являются единственным депо, частицы угля способны преодолевать аэрогеоматический барьер и проникать в кровь [1, 5, 8]. Попадая в кровь, частицы угля вызывают изменение структуризации сыворотки, причем эти изменения обнаруживаются уже на ранних стадиях токсического воздействия [7]. При контакте кровяных клеток с частицами угля и его химическими компонентами происходят структурные и метаболические изменения клеток крови [2]. У работников угледобывающей промышленности часто встречается развитие различных иммунодефицитных состояний, как по клеточному, так и по гуморальному звену [6, 9, 10]. Каменный уголь и его производные оказывают патогенное влияние на организм.

Используя самообучающиеся нейронные сети, позволяющие дать в решении задач классификации оценку многообразия показателей, их взаимосвязей, выявить скрытые неоднородности в распределении структурных параметров системы [3, 4].

Цель – изучение состояния периферической крови в ответ на энтеральное введение угля и твердых продуктов его сгорания в разных концентрациях на ранних и поздних стадиях адаптации.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 50 лабораторных мышках-самцах массой 25-28 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария. В начале эксперимента животные были разделены на группы: контрольную и четыре подопытные. Животные контрольной группы содержались на стандартном рационе. В подопытных группах мыши вместе с пищей ежедневно получали угольную пыль и твердые продукты сгорания угля. Доза вводимой угольной пыли определялась из расчета 0,1 и 0,2 г на одно животное. В связи с изменением физических свойств угля при его сгорании, доза вводимой золы была меньше – 0,25 и 0,5 г на одно подопытное животное. В 1-й, 5-й день и по истечении 11 недель у подопытных животных были забраны образцы периферической крови и подвергнуты оценке по параметрам: гемоглобин, гематокрит, количественный анализ лейкоцитов, эритроцитов, определялось процентное соотношение ретикулоцитов и эритроцитов и различных форм лейкоцитов.

Забор крови у мышей производился из хвостовой вены. Количество гемоглобина и эритроцитов определялось при помощи фотоэлектростимуляции, используя стандартные методики. Содержание ретикулоцитов определяли в мазках крови, при суправитальной окраске бриллианткрезиловым синим. Для исследования лейкоцитарной формулы мазки крови были окрашены по методу Романовского – Гимзы. Количество лейкоцитов подсчитывали в камере Горяева по стандартной методике. Для определения гематокрита плазма от форменных элементов крови отделялась центрифугированием.

Статистическая обработка данных осуществлялась по общепринятым методикам с помощью критерия Манна – Уитни, достоверными считали различия при P<0,05. Оценка информативности параметров периферической крови осуществлялась с помощью нейросетевого классификатора. Нейросетевой классификатор представляет собой компьютерную программу (Pana-lyzer – 2004, «НейроМед», г. Красноярск) способную к самообучению и принятию на его основе необходимых решений [3, 4]. Для этого используется обучающая выборка, состоящая из отдельных примеров, каждый из которых представляет собой набор исследуемых параметров. В нашем случае обучающая выборка была разбита на 2 класса: 1 класс – показатели контрольных животных, 2 класс – показатели животных одной из опытных групп. Задача классификации – научиться правильно идентифицировать класс, к которому относится пример, а также при полном обучении вычислить информативность входных параметров.

Результаты. При энтеральном поступлении частиц угля в течение 5 суток патологические изменения в картине красной и белой крови лабораторных мышей не обнаруживаются, но колебания в пределах нормы присутствуют, что может быть расценено как развитие компенсаторной реакции. При энтеральном поступлении частиц угля в дозе 0,1 г на 5 сутки эритроциты становятся более гипохромными, снижается показатель гематокрита (табл. 1). При поступлении в организм большего количества частиц угля подобные изменения отсутствуют, показатели гематокрита, гемоглобина и эритроцитов близки к таковым у животных контрольной группы. В крови мышей обеих групп, получавших с рационом твердые продукты сгорания угля, на 5 сутки гемоглобин снижен. Введение золы в дозе 0,25 г вызывает снижение показателя на 11,6% и понижается концентрация эритро-

* ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН 660022, Красноярск