КОМПЬЮТЕРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МОДЕЛИРОВАНИЕ 2020 Т. 12 № 4 С. 883–905
DOI: 10.20537/2076-7633-2020-12-4-883-905

АНАЛИЗ И МОДЕЛИРОВАНИЕ СЛОЖНЫХ ЖИВЫХ СИСТЕМ

УДК: 577.34

Моделирование кинетики радиофармпрепаратов с изотопами йода в задачах ядерной медицины

А. В. Матвеев

Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского,
Россия, 644077, г. Омск, пр. Мира, д. 55а

E-mail: matav@mail.ru

Получено 26.02.2020, после доработки — 16.05.2020.
Принято к публикации 18.05.2020.

Радиофармацевтические препараты, меченные радиоизотопами йода, в настоящее время широко применяются в визуализирующих и невизуализирующих методах ядерной медицины. При оценке результатов радионуклидных исследований структурно-функционального состояния органов и тканей существенную роль приобретает параллельное моделирование кинетики радиофармпрепарата в организме. Сложность такого моделирования заключается в двух противоположных аспектах. С одной стороны, в чрезмерном упрощении анатомо-физиологических особенностей организма при разбиении его на компартменты, что может приводить к потере или искажению значимой для клинической диагностики информации, с другой — в излишнем учете всех возможных взаимосвязей функционирования органов и систем, что, наоборот, приведет к появлению избыточного количества абсолютно бесполезных для клинической интерпретации математических данных, либо модель становится вообще неразрешимой. В нашей работе вырабатывается единый подход к построению математических моделей кинетики радиофармпрепаратов с изотопами йода в организме человека при диагностических и терапевтических процедурах ядерной медицины. На основе данного подхода разработаны трех- и четырехкамерные фармакокинетические модели и созданы соответствующие им расчетные программы на языке программирования C++ для обработки и оценки результатов радионуклидной диагностики и терапии. Предложены различные способы идентификации модельных параметров на основе количественных данных радионуклидных исследований функционального состояния жизненно важных органов. Приведены и проанализированы результаты фармакокинетического моделирования при радионуклидной диагностике печени, почек и щитовидной железы с помощью йодсодержащих радиофармпрепаратов. С использованием клинико-диагностических данных определены индивидуальные фармакокинетические параметры транспорта разных радиофармпрепаратов в организме (транспортные константы, периоды полувыведения, максимальная активность в органе и время ее достижения). Показано, что фармакокинетические характеристики для каждого пациента являются сугубо индивидуальными и не могут быть описаны усредненными кинетическими параметрами. В рамках трех фармакокинетических моделей получены и проанализированы зависимости «активность – время» для разных органов и тканей, в том числе для тканей, в которых активность радиофармпрепарата невозможно или затруднительно измерить клиническими методами. Также обсуждаются особенности и результаты моделирования и дозиметрического планирования радиойодтерапии щитовидной железы. Показано, что значения поглощенных радиационных доз очень чувствительны к кинетическим параметрам камерной модели — транспортным константам. Поэтому при индивидуальном дозиметрическом планировании радиойодтерапии следует уделять особое внимание получению точных количественных данных ультразвукового исследования и радиометрии щитовидной железы и на их основе идентификации параметров моделирования. Работа основана на принципах и методах фармакокинетики. Для численного решения систем дифференциальных уравнений фармакокинетических моделей мы использовали методы Рунге–Кутты и метод Розенброка. Для нахождения минимума функции нескольких переменных при идентификации параметров моделирования использовался метод Хука–Дживса.

Ключевые слова: фармакокинетическое моделирование, радиофармпрепарат, йод, фармакокинетика, радионуклидная диагностика, радионуклидная терапия

© 2020 Александр Викторович Матвеев
Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Unported License.
Чтобы получить текст лицензии, посетите веб-сайт http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/
или отправьте письмо в Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

COMPUTER RESEARCH AND MODELING
2020 VOL. 12 NO. 4 P. 883–905
DOI: 10.20537/2076-7633-2020-12-4-883-905

Ки&М

ANALYSIS AND MODELING OF COMPLEX LIVING SYSTEMS

UDC: 577.34

Modeling the kinetics of radiopharmaceuticals with iodine isotopes in nuclear medicine problems

A. V. Matveev

Dostoevsky Omsk State University,
55a Mira av., Omsk, 644077, Russia

E-mail: matav@mail.ru

Received 26.02.2020, after completion — 16.05.2020.
Accepted for publication 18.05.2020.

Radiopharmaceuticals with iodine radioisotopes are now widely used in imaging and non-imaging methods of nuclear medicine. When evaluating the results of radionuclide studies of the structural and functional state of organs and tissues, parallel modeling of the kinetics of radiopharmaceuticals in the body plays an important role. The complexity of such modeling lies in two opposite aspects. On the one hand, excessive simplification of the anatomical and physiological characteristics of the organism when splitting it to the compartments that may result in the loss or distortion of important clinical diagnosis information, on the other – excessive, taking into account all possible interdependencies of the functioning of the organs and systems that, on the contrary, will lead to excess amount of absolutely useless for clinical interpretation of the data or the mathematical model becomes even more intractable. Our work develops a unified approach to the construction of mathematical models of the kinetics of radiopharmaceuticals with iodine isotopes in the human body during diagnostic and therapeutic procedures of nuclear medicine. Based on this approach, three- and four-compartment pharmacokinetic models were developed and corresponding calculation programs were created in the C++ programming language for processing and evaluating the results of radionuclide diagnostics and therapy. Various methods for identifying model parameters based on quantitative data from radionuclide studies of the functional state of vital organs are proposed. The results of pharmacokinetic modeling for radionuclide diagnostics of the liver, kidney, and thyroid using iodine-containing radiopharmaceuticals are presented and analyzed. Using clinical and diagnostic data, individual pharmacokinetic parameters of transport of different radiopharmaceuticals in the body (transport constants, half-life periods, maximum activity in the organ and the time of its achievement) were determined. It is shown that the pharmacokinetic characteristics for each patient are strictly individual and cannot be described by averaged kinetic parameters. Within the framework of three pharmacokinetic models, "Activity–time" relationships were obtained and analyzed for different organs and tissues, including for tissues in which the activity of a radiopharmaceutical is impossible or difficult to measure by clinical methods. Also discussed are the features and the results of simulation and dosimetric planning of radioiodine therapy of the thyroid gland. It is shown that the values of absorbed radiation doses are very sensitive to the kinetic parameters of the compartment model. Therefore, special attention should be paid to obtaining accurate quantitative data from ultrasound and thyroid radiometry and identifying simulation parameters based on them. The work is based on the principles and methods of pharmacokinetics. For the numerical solution of systems of differential equations of the pharmacokinetic models we used Runge–Kutta methods and Rosenbrock method. The Hooke–Jeeves method was used to find the minimum of a function of several variables when identifying modeling parameters.

Keywords: pharmacokinetic modeling, radiopharmaceutical, iodine, pharmacokinetics, radionuclide diagnostics, radionuclide therapy

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2020, vol. 12, no. 4, pp. 883–905 (Russian).

© 2020 Alexander V. Matveev
This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Unported License.
To view a copy of this license, visit http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/
or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

1. Введение

В настоящее время в ядерной медицине насчитывается более сотни радионуклидных фармацевтических препаратов (РФП), которые применяются для диагностики (радионуклидная диагностика) и терапии (радионуклидная терапия) целого ряда неонкологических и онкологических заболеваний [Зырянов, Затолочина, 2018; Чернов и др., 2018; Debnath et al., 2016; Kar, 2019; Payolla et al., 2019]. Самым распространенным радионуклидом здесь является технеций (^{99m}Tc). Однако РФП, меченные им, находят применение только для целей диагностики. Второе место занимают препараты, меченные радиоактивными изотопами йода (^{123}I, ^{125}I, ^{131}I). Причем эти РФП применяются и в диагностике, и в терапии. Например, изотоп ^{131}I, впервые внедренный в 1946 году для лечения рака щитовидной железы, остается самым эффективным методом для лечения тиреотоксикоза и злокачественной опухоли щитовидной железы [Цыб и др., 2009].

Для целей радионуклидной диагностики РФП с изотопами йода широко применяются как в невизуализирующих, так и в визуализирующих методах [Радионуклидная диагностика…, 2004]. В настоящее время актуальными с практической точки зрения по-прежнему остаются следующие невизуализирующие методы диагностики с применением изотопов ^{125}I и ^{131}I: радиоиммунный анализ, иммунорадиометрический анализ, измерение йодпоглотительной функции щитовидной железы (радиойодзахват, радиойодметрия), определение объема циркулирующей крови, определение скорости клубочковой фильтрации и эффективного почечного плазматока. В визуализирующих методах используются изотопы ^{123}I и ^{131}I в составе разнообразных РФП: для выявления и оценки злокачественных новообразований в онкологии (йодорганические РФП, меченые моноклональные антитела), при оценке метаболизма миокарда (меченые жирные кислоты), при диагностике почек и мочевыделительной системы (гиппуран), при оценке функциональности печени и гепатобилиарной системы (бенгалроз), для визуализиции желез в эндокринологии (йодорганические РФП, йодид натрия), для сцинтиграфии головного мозга и оценки мозгового кровообращения (сывороточный альбумин, йодорганические РФП), для исследования нейротрансмиссии в нейрологии (меченые радиолиганды, йодорганические РФП).

Радиоизотоп ^{131}I уже более 60 лет успешно используется для терапии (в связи с наличием β-излучения) и диагностики (γ-излучение) заболеваний щитовидной железы, в том числе дифференцированного рака щитовидной железы и его метастазов. В последнее десятилетие в нашей стране при проведении радионуклидной диагностики вместо ^{131}I начали применять радиоизотоп ^{123}I. Данный изотоп обладает следующими преимуществами по сравнению с ^{131}I: 1) оптимальный для регистрации спектр энергии γ-излучения — 159 кэВ, 2) отсутствие β-излучения и 3) относительно короткий период полураспада, что способствует уменьшению лучевой нагрузки на пациента. Однако из-за сложностей его производства в непосредственной близости от места применения (высокая стоимость циклотронного получения) и сильно ограниченного времени его транспортировки в отдаленные от производителя клиники в отечественной медицине до сих пор в диагностике нередко используется ^{131}I.

Одним из основных методов при оценке результатов радионуклидных исследований, использующих γ-излучение радиоизотопов с энергиями от нескольких десятков до нескольких сотен кэВ и играющих важную роль в диагностике структурно-функционального состояния жизненно важных органов организма человека, является моделирование [Синякова, 2005]. Его также успешно применяют на всех этапах клинических исследований в фармакологии, причем для каждого решения используются разные типы моделей [Сергиенко и др., 2003]. Например, на начальных фазах клинических исследований биологические модели дают возможность количественно оценить взаимодействие препарата с мишенью и скорость его распространения в организме. Фармакологические модели позволяют подобрать оптимальную дозу препарата для различных популяций пациентов и с большой точностью определить терапевтическое окно. Уже на третьей фазе, где исследования проводятся на больших группах пациентов с широким разбросом индивидуальных характеристик, находят применение статистические модели.

Следует также упомянуть о популяционном моделировании (population modeling) и физиологически обоснованном моделировании (перфузионные модели, physiologically based modeling), которые широко применяются в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных препаратов [Сергиенко и др., 2003]. Метод популяционного моделирования позволяет оценить внутри- и межиндивидуальную вариабельность параметров, а также проблему недостаточности клинических измерений для их идентификации [Sheiner et al., 1977; Jacqz-Aigrain et al., 2019]. Метод физиологически обоснованного моделирования предполагает описание фармакокинетики лекарств в терминах физиологии, анатомии и биохимии, что позволяет предсказывать кинетику и распределение препаратов на основе информации о физиологии организма и их физико-химических свойствах [Igari et al., 1982; Varkhede et al., 2018]. Оба метода на практике находят ограниченное применение, поскольку требуют огромного накопленного экспериментального или клинического материала, например при терапевтическом лекарственном мониторинге или описании фармакокинетических экспериментов на лабораторных животных. Однако они, несомненно, незаменимы при описании лекарств со сложной фармакокинетикой [Сергиенко и др., 2003].

Совсем иначе сегодня обстоит дело при описании кинетики РФП в ядерной медицине, что обусловлено самой спецификой этих препаратов. Здесь также предложен широкий круг подходов к извлечению значимых физиологических данных из результатов измерения радиоактивности тканей с помощью радиометрического прибора, от простого радиометра до гамма-камеры и эмиссионных томографов. Все модельные подходы (стохастические, распределительные, камерные модели) включают несколько основных допущений, в особенности принцип сохранения масс [Peters, 1993; Национальное руководство…, 2010].

Безусловно, радиофармацевтические препараты являются лекарственными препаратами, и, следовательно, для описания их кинетики могут применяться все описанные выше методы моделирования. Однако они обладают специфическими свойствами: наличие в составе радионуклида с малым периодом полураспада, отсутствие фармакодинамических свойств, ускоренное выведение из крови, отсутствие связи с белками крови, тропность к конкретному органу или ткани, введение в очень малых дозах (измеряются активностью) и т. д. Кроме того, многие РФП, как правило, не подвергается метаболизму в организме и обладают простой фармакокинетикой. Исключение составляют РФП, применяемые в позитронно-эмиссионной томографии, где основная цель исследования заключается в оценке процессов метаболизма с радиоиндикатором [Gunn et al., 2001; Carson, 2004; Morris et al., 2004; Bentourkia, 2007; Naganawa et al., 2013]. Поэтому в практике радионуклидной диагностики и терапии широкое применение находят простые (линейные) камерные модели, которые описывают кинетику РФП системой линейных однородных дифференциальных уравнений первого порядка с постоянными коэффициентами (транспортными константами, не зависящими от времени) [Беллман, 1987]. Фармакокинетические параметры, полученные в рамках такой модели, в дальнейшем используются для расчета дозиметрических характеристик используемого РФП [Власова и др., 2008; Липанова и др., 2012].

С помощью линейных камерных моделей можно анализировать кинетику РФП при обследовании функционального состояния щитовидной железы, почек, печени и других органов и систем, а также при проведении радионуклидной терапии. В зависимости от вида и задачи исследования могут применяться двухкамерные, трехкамерные, четырехкамерные и т. д. модели. Результатом обработки является идентификация транспортных констант при помощи численных методов [Котина, 2010]. При использовании линейного камерного анализа предполагается, что транспорт РФП осуществляется только посредством биохимических реакций первого порядка, когда скорость изменения количества РФП прямо пропорциональна его количеству в камере-источнике, и перемешивание РФП происходит мгновенно (простая фармакокинетика). Вообще говоря, если нарушается первое требование, то для описания кинетики РФП должны применяться нелинейные дифференциальные уравнения, а если нарушается второе требование, — дифференциальные уравнения с запаздывающим аргументом [Сергиенко и др., 2003; Синякова, 2005; Липанова и др., 2012; Кудряшова, Матвеев, 2019].

Количественные данные о кинетике РФП в организме представляются в виде фармакокинетических кривых «активность – время», которые отражают пространственно-временные процессы изменения концентрации радиоиндикатора в зонах интереса и характеризуют скорость процессов накопления-выведения в исследуемом органе или ткани. Это дает возможность проследить изменения сцинтиграфических изображений во времени для оценки функций биосистемы, а также рассчитать соответствующие количественные показатели, характеризующие различные функции исследуемых органов и тканей. Сложность же такого моделирования заключается в двух аспектах. С одной стороны, в чрезмерном упрощении анатомо-физиологических особенностей организма при разбиении его на кинетические камеры, что может приводить к потере или искажению значимой для диагностики информации, с другой — в излишнем учете всех возможных взаимосвязей функционирования органов и систем, что, наоборот, приведет к появлению избыточного количества абсолютно бесполезных для клинической интерпретации математических данных, либо модель становится вообще неразрешимой.

В нашей работе вырабатывается единый подход к построению камерных моделей кинетики различных РФП с изотопами йода как при диагностике функционального состояния органов и систем организма с помощью невузуализирующих и визуализирующих радионуклидных методов, так и при терапии заболеваний щитовидной железы с помощью радиойода. На основе данного подхода разработаны фармакокинетические модели и созданы соответствующие им расчетные программы на языке программирования C++ для обработки и оценки результатов радионуклидной диагностики и терапии. В качестве клинических данных, необходимых для идентификации параметров моделирования (транспортных констант), были использованы результаты диагностических обследований пациентов радиологического отделения БУЗОО «Областная клиническая больница». Работа основана на принципах и методах фармакокинетики (камерное моделирование) [Сергиенко и др., 2003]. Для численного решения систем дифференциальных уравнений некоторых моделей мы использовали методы Рунге–Кутты и метод Розенброка [Галанин, Ходжаева, 2014], а для нахождения минимума функции нескольких переменных при идентификации параметров моделирования — метод Хука–Дживса [Сулимов и др., 2014; Хук, Дживс, 1961].

2. Модель кинетики при функциональном исследовании щитовидной железы и проведении радиойодтерапии

Исследование функционального состояния щитовидной железы по поглощению радиоактивных изотопов йода (используется ^{131}I или ^{123}I) позволяет оценить внутритиреоидный этап обмена йода в организме, выявить нарушение неорганической и органической фаз его обмена в ткани железы [Радионуклидная диагностика…, 2004]. Суть метода (радиойодзахват, радиойодметрия) состоит в оценке скорости накопления радиоизотопа в тиреоидной ткани после перорального приема водного раствора неорганического РФП «Натрия йодид» (вводимая в организм диагностическая активность A_0 может изменяться от 600 кБк до 11 МБк в зависимости от используемого радиоизотопа и целей исследования). Гамма-излучение радиойода, захваченного щитовидной железой, регистрируют с помощью тиреорадиометра через 2, 4 и 24 часа после приема РФП. Показатели нормального поглощения РФП щитовидной железой зависят от географических особенностей местности, поэтому в лабораториях должны быть определены свои нормативные стандарты [Национальное руководство…, 2010; Цыб и др., 2009].

Радиойодметрия широко используется не только как самостоятельный метод при оценке функциональной активности щитовидной железы, но также при индивидуальном дозиметрическом планировании радиойодтерапии ее неонкологических и онкологических заболеваний [Aljubeh et al., 2012; Tang et al., 2018]. Успешность проведения радиойодтерапии зависит от того, удалось ли достичь лечебную поглощенную дозу в щитовидной железе, которая, в свою очередь, зависит от того, насколько точно определена кинетика накопления РФП в ней. Огромное значение здесь приобретает фармакокинетическое моделирование транспорта радиойода в организме.

Предварительно измеренная на этапе радиойодметрии накопленная активность радиойода в щитовидной железе используется для идентификации параметров фармакокинетической модели, с помощью которой удается рассчитать вводимую в организм активность РФП для достижения запланированной врачом лечебной поглощенной дозы в щитовидной железе на этапе радиойодтерапии. Подробнее особенности моделирования и дозиметрического планирования радиойодтерапии рассмотрены в работах [Матвеев, Носковец, 2014, 2016].

Для описания фармакокинетики РФП с учетом его перорального поступления в организм нами предложена четырехкамерная модель (из четырех компартментов), геометрическая схема которой представлена на рис. 1. Данная модель включает в себя камеру желудочно-кишечного тракта (Gastro), камеру кровеносной системы (Haema), камеру щитовидной железы (Thyreoidea) и камеру мочевыделительной системы (Urina). Функции удержания активности РФП в четырех камерах обозначены нами как F_G, F_H, F_T и F_U соответственно.

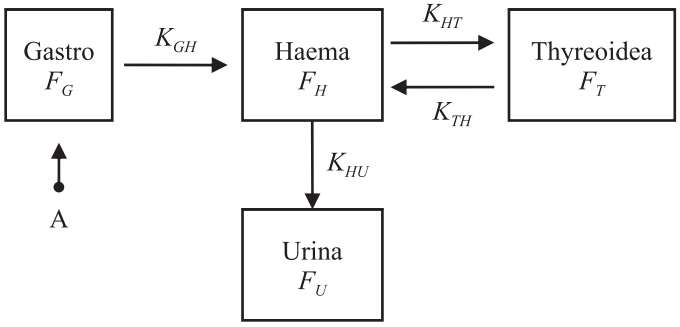

Рис. 1. Геометрическая иллюстрация фармакокинетической модели

В литературе также встречаются и другие модели для описания кинетики РФП при диагностике и терапии щитовидной железы. Например, в работах [Власова и др., 2008; Липанова и др., 2012; Цыб и др., 2009] рассматриваются модели без камеры желудочно-кишечного тракта, предполагается мгновенное всасывание РФП в кровь при его пероральном приеме или внутривенное введение РФП. Отсутствие данной камеры позволяет ввести разделение камеры щитовидной железы на две камеры по отношению к химической форме радиойода — неорганическая форма и органическая форма, что является правильным с точки зрения фармакокинетики. Однако в рамках таких моделей невозможно рассчитать поглощенную радиационную дозу на желудочно-кишечный тракт, что имеет существенное значение при индивидуальном дозиметрическом планировании радиойодтерапии. В работе [Лизогуб, Матвеев, 2017] дан обзор и проведено сравнение разных камерных моделей при радионуклидной диагностике и терапии щитовидной железы. Используемая в данной работе четырехкамерная модель (см. рис. 1) является, с нашей точки зрения, наиболее простой в математическом плане и в тоже время позволяет описать кинетику РФП и осуществить дозиметрическое планирование радиойодтерапии не хуже других аналогичных моделей.

Математическая интерпретация данной четырехкамерной модели сводится к следующей системе линейных дифференциальных уравнений первого порядка:

$$\begin{cases} \dfrac{dF_G(t)}{dt} = -\left(K_{GH} + \lambda\right) F_G(t), \\ \dfrac{dF_H(t)}{dt} = K_{GH} F_G(t) + K_{TH} F_T(t) - \left(K_{HT} + K_{HU} + \lambda\right) F_H(t), \\ \dfrac{dF_T(t)}{dt} = K_{HT} F_H(t) - \left(K_{TH} + \lambda\right) F_T(t), \\ \dfrac{dF_U(t)}{dt} = K_{HU} F_H(t) - \lambda F_U(t), \end{cases} \tag{1}$$

где λ — постоянная распада радиойода (0.0036 ч$^{-1}$ — для ^{131}I и 0.0522 ч$^{-1}$ — для ^{123}I), а K_{GH}, K_{HT}, K_{TH} и K_{HU} — параметры межкамерных коммуникаций (см. рис. 1). С фармакокинетической точки зрения параметры K_{GH}, K_{HT}, K_{TH} и K_{HU} задают удельные скорости обмена РФП между соседними камерами и носят название транспортных констант [Сергиенко и др., 2003]. В дальнейшем эти модельные параметры подлежат идентификации на основе индивидуальных количественных данных радиойодметрии для каждого пациента. Функции удержания активности в камерах удобно выражать в относительных единицах, принимая введенную активность РФП A_0 за условную единицу. Таким образом, эти функции задают относительную активность РФП в камерах и могут принимать значения от 0 до 1. С учетом перорального введения РФП в организм начальные условия для системы уравнений (1) запишутся как

$$F_G(0) = 1, \quad F_H(0) = 0, \quad F_T(0) = 0, \quad F_U(0) = 0. \tag{2}$$

Решение системы уравнений (1) с начальными условиями (2) может быть найдено аналитически или численно, например с помощью методов Рунге–Кутты или Розенброка. Аналитическое решение данной системы приведено в работе [Матвеев, Носковец, 2014]. Особенности численного решения с помощью метода Розенброка рассмотрены в работе [Матвеев, Носковец, 2016]. Нами был разработан программный комплекс численного решения системы дифференциальных уравнений (1) в среде Borland C++. Идентификация транспортных констант модели реализована в программе с помощью функционала невязки (метод наименьших квадратов), который задает меру отклонения расчетной (теоретической, модельной) характеристики от ее клинических значений в заданные моменты времени t_i. Для радиойодметрии это измеренные клиническим тиреорадиометром значения накопленной активности F_T в щитовидной железе через 2, 4 и 24 часа от момента введения РФП в организм. Геометрически это означает, что расчетная кривая в идеале должна полностью совпасть с клиническими значениями (клинической кривой) активности РФП в щитовидной железе и значение функционала невязки стремится к нулю. Поэтому функционал невязки в данном случае записывается в виде

$$F(\vec{K} = K_{GH}, K_{HT}, K_{TH}, K_{HU}) = \sum_{i=1}^{N} \left\{ F_T^{расч}(t_i) - F_T^{клин}(t_i) \right\}^2 \tag{3}$$

при $N = 3$ ($t_1 = 2$, $t_2 = 4$, $t_3 = 24$ ч). Далее решалась вариационная задача по нахождению его минимума методом Хука–Дживса:

$$\left. \frac{\partial F(\vec{K})}{\partial \vec{K}} \right|_{K_0>0,\, K_{HT}>0,\, K_{TH}>0,\, K_{HU}>0} = 0 \tag{4}$$

при условии положительных значений K_{GH}, K_{HT}, K_{TH}, K_{HU}, которые в данном случае приобретают смысл вариационных параметров. Уравнение (4) решалось в программном комплексе с точностью $\varepsilon = 0.001$. Найденные таким образом идентифицированные значения транспортных констант (четыре независимых параметра модели) использовались для построения кривых «активность – время» и расчета индивидуальных фармакокинетических и дозиметрических характеристик (взаимозависимые параметры, значения которых определяются через индивидуальные транспортные константы).

В таблице 1 приведены полученные нами значения параметров фармакокинетической модели — индивидуальные транспортные константы для 20 пациентов, рассчитанные на их основе значения максимальной относительной активности радиойода в щитовидной железе ($A_{\max}/A_0$) и соответствующие им промежутки времени от начала исследования ($t_{\max}$), а также эффективные периоды полувыведения РФП из плазмы крови (T_H) и щитовидной железы (T_T). Из данной таблицы видно, что для всех рассмотренных нами пациентов значения их индивидуальных транспортных констант удовлетворяют неравенствам $K_{GH} > K_{HT} > K_{HU} > K_{TH}$. Эти неравенства находят вполне оправданное фармакокинетическое объяснение о всасывании, распределении, биотрансформации и экскреции фармпрепарата с учетом его тропности к щитовидной железе.

Фармакокинетика РФП во всех камерах подробно описана в работе [Матвеев, Носковец, 2014]. Так как в данной работе рассмотрены всего 20 пациентов, мы не использовали статистические методы и ограничились только приведением и сравнением средних значений. Однако наши выводы находятся в соответствии с работами других авторов [Цыб и др., 2009], выполненными с привлечением большого количества пациентов и с использованием статистических методов обработки результатов. В этих работах использовались модели без камеры желудочно-кишечного тракта, о чем мы уже упоминали выше.

Таблица 1. Рассчитанные индивидуальные параметры в рамках фармакокинетической модели

Номер пациента	Транспортные константы, $ч^{-1}$				T_H, ч	T_T, ч	t_{max}, ч	A_{max}/A_0
	K_{GH}	K_{HT}	K_{TH}	K_{HU}				
1	5.029	0.117	0.018	0.022	5.12	208.66	23.43	0.648
2	3.876	0.084	0.044	0.048	7.00	64.17	15.69	0.392
3	23.430	0.347	0.001	0.042	2.01	201.72	12.06	0.847
4	24.310	0.425	0.001	0.113	1.50	193.33	9.32	0.760
5	5.890	0.064	0.001	0.027	8.21	220.54	34.83	0.578
6	4.590	0.300	0.086	0.232	2.26	26.07	4.39	0.411
7	5.009	0.688	0.020	0.181	1.46	96.71	5.62	0.742
8	5.580	0.092	0.034	0.038	4.41	194.39	20.24	0.449
9	12.980	0.410	0.001	0.315	1.44	180.54	7.21	0.550
10	5.003	0.111	0.001	0.145	3.65	186.71	16.27	0.404
11	9.380	0.323	0.001	0.103	2.08	194.28	11.27	0.723
12	5.670	0.226	0.001	0.155	2.52	188.10	12.29	0.562
13	5.149	0.571	0.001	0.206	1.38	188.26	7.31	0.715
14	6.840	0.122	0.001	0.226	2.56	178.68	12.76	0.327
15	12.870	0.167	0.001	0.117	2.79	191.42	15.10	0.546
16	16.430	0.300	0.001	0.064	2.11	198.97	12.59	0.779
17	5.123	0.312	0.001	0.007	3.00	208.50	14.00	0.917
18	4.577	0.171	0.008	0.091	6.65	129.3	14.50	0.577
19	15.192	0.232	0.038	0.078	2.65	69.10	10.00	0.598
20	11.163	0.263	0.051	0.090	2.75	65.50	9.00	0.581
Среднее значение	9.405	0.266	0.016	0.115	3.28	159.25	13.39	0.61

В качестве примера на рис. 2 приведены рассчитанные кривые «активность – время» для щитовидной железы и плазмы крови (клиренс), а также результаты клинических радиометрических измерений в моменты времени 2, 4 и 24 ч от начала исследования. Для удобства представления результатов мы приводим данные только для первых пяти пациентов, их номера соответствуют данным табл. 1: пациент № 1 — разреженная штриховая линия и наклонные крестики, пациент № 2 — сплошная линия и ромбы, пациент № 3 — пунктирная линия и кружки, пациент №4 — штриховая линия и крестики, пациент № 5 — штрихпунктирная линия и квадратики.

Как видно из рис. 2 (слева), в нашей модели достигнуто хорошее согласие расчетных значений кинетики радиойода в щитовидной железе с клиническими значениями с учетом их погрешности (до 20 %). Сложность в идентификации транспортных констант и расчете кинетических кривых заключается в малом количестве клинических радиометрических значений для каждого пациента (всего три точки). Однако получение большего количества радиометрических значений приводит к существенной нагрузке на медицинский персонал, а также к излишним проблемам для самого пациента (непрерывное пребывание в стационаре во время исследования, значительные материальные затраты на обследование и т. д.). Кроме того, для определения функции радиойодзахвата (гипо-, гипер- или эутиреоз, блокада щитовидной железы и т. п.)

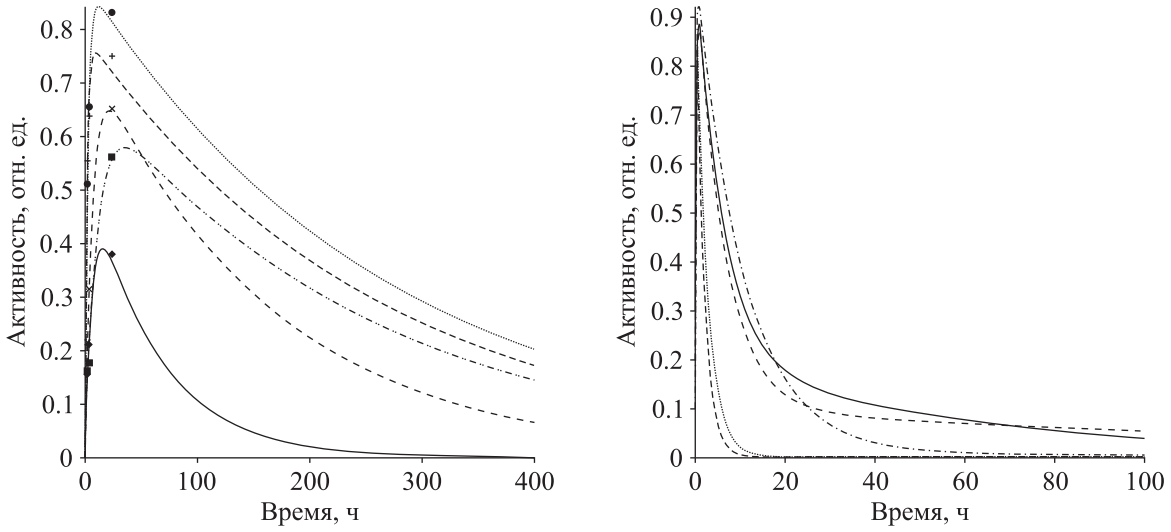

Рис. 2. Кривые «активность – время» для щитовидной железы и клинические значения относительной активности радиойода в ней (слева) и кривые клиренса крови (справа). Пояснения даны в тексте

в большинстве случаев достаточно трех клинических радиометрических значений, снятых в строго фиксированные промежутки времени от начала введения РФП в организм. Для нормальной функции щитовидной железы относительная активность радиойода в ней составляет: 5–10 % — через 2 ч, 10–19 % — через 4 ч, 10–30 % — через 24 ч [Национальное руководство…, 2010; Цыб и др., 2009]. Уровни поглощения 10–13 % и 27–30 % через 24 ч рассматривают как соответственно низшая и высшая границы нормы. При диффузно-токсическом зобе (ДТЗ) или раке максимальное поглощение радиойода в щитовидной железе в среднем увеличивается до 55–82 %, хотя в некоторых случаях оно может быть в пределах нормы [Цыб и др., 2009]. Как видно из рис. 2 (слева) и табл. 1 (A_{max}/A_0), для всех пациентов рассчитанные кривые «активность – время» и кинетические данные соответствуют гипертиреозу, что характерно для диагноза ДТЗ. При этом времена максимального накопления активности радиойода в щитовидной железе (t_{max}) и эффективные периоды его полувыведения из нее (T_T), рассчитанные нами, лежат в пределах 4–35 ч и 26–221 ч соответственно и согласуются с реально наблюдаемыми значениями на практике [Цыб и др., 2009; Tang et al., 2018].

Фармакокинетическая модель позволяет определить кинетику РФП в органах и тканях, в которых его активность невозможно или затруднительно измерить клиническими методами. На рис. 2 мы также привели рассчитанные кривые клиренса крови от РФП, восстановленные по радиометрическим данным поглощенной активности радиойода в щитовидной железе согласно соотношениям (1)–(4). Камера крови является центральной камерой в фармакокинетической модели и взаимодействует со всеми другими компартментами. Поэтому кинетика РФП в плазме крови особо чувствительна к значениям всех четырех транспортных констант, приведенных в табл. 1. В клинической функциональной диагностике клиренс крови и параметры, его характеризующие, имеют существенное значение при постановке диагноза. Как видно из рис. 2 (справа), на кривых клиренса отчетливо выделяются два участка — быстрый спад активности в плазме крови (α-фаза) и последующие (после 10–20 ч) медленно убывающие ее значения (β-фаза) [Матвеев, Носковец, 2014]. При этом рассчитанные нами эффективные периоды полувыведения РФП из плазмы крови лежат в пределах от 1 до 9 ч (см. табл. 1).

Рассчитанные индивидуальные фармакокинетические параметры транспорта радиойода в организме (табл. 1) и кривые «активность – время» (рис. 2) в дальнейшем могут быть использованы для целей дозиметрического планирования радиойодтерапии неонкологических и онкологических заболеваний щитовидной железы у пациентов, в ней нуждающихся (в нашем случае это все пациенты с ДТЗ, перечисленные в табл. 1). При этом предполагается, что кинетика радиойода в организме пациента при введении ему диагностической и терапевтической

активностей РФП одинакова на протяжении всех проводимых исследований. Как показали ранее авторы работ [Цыб и др., 2009; Власова и др., 2008; Липанова и др., 2012] на основе статистического анализа, выдвинутая гипотеза вполне оправдана. Методика индивидуального дозиметрического планирования и подходы к назначению активности РФП при радиойодтерапии рассмотрены в работах [Матвеев, Носковец, 2016; Лизогуб, Матвеев, 2019].

Поглощенные радиационные дозы D в камерах модели (см. рис. 1), соответствующих органам и тканям (щитовидная железа, желудок, кровь, мочевой пузырь), рассчитывались с помощью нашего программного комплекса на основе индивидуальных фармакокинетических параметров по интегральным формулам вида [Матвеев, Носковец, 2016]

$$D = k\frac{A_0 < E_\beta >}{m}\int_0^\infty F(t)\,dt, \tag{5}$$

где $<E_\beta>$ — средняя энергия β-частиц распада изотопа ^{131}I, равная 0.185 МэВ/распад, A_0 — вводимая терапевтическая активность РФП, m — масса органа или ткани, k — размерный коэффициент. Расчет поглощенной дозы на мочевой пузырь проводился с учетом его периодического опорожнения в процессе радиойодтерапии. Формула (5) также использовалась для расчета индивидуальной вводимой терапевтической активности РФП A_0 по запланированной врачом поглощенной дозе в щитовидной железе D_T согласно методике индивидуального дозиметрического планирования радиойодтерапии.

В табл. 2 приведены основные результаты индивидуального дозиметрического планирования — индивидуальная вводимая активность РФП, вычисленная по запланированной врачом лечебной поглощенной дозе в щитовидной железе D_T, а также дозовые нагрузки на желудок D_G, кровеносную систему D_H и мочевой пузырь D_U, соответствующие вводимой активности A_0. Запланированная поглощенная доза лежит в пределах 50–120 Гр для всех пациентов и коррелирует с предварительными клинико-диагностическими данными, прежде всего с объемом щитовидной железы и ее функцией радиойодзахвата. Как видно из табл. 2, рассчитанная индивидуальная вводимая активность РФП, необходимая для достижения соответствующих запланированных поглощенных доз в щитовидной железе, варьирует от 63 до 703 МБк (от 1.7 до 19 мКи). Среднее же ее значение составляет 6.5 мКи и примерно соответствует стандартной активности РФП (6 мКи), которая вводится в организм всех пациентов, когда индивидуальное дозиметрическое планирование не проводится [Матвеев, Носковец, 2016]. Как показывают результаты моделирования, при индивидуальном дозиметрическом планировании практически отсутствуют случаи недо- или переоблучения ткани щитовидной железы, а дозовые нагрузки на другие органы и ткани остаются в пределах нормы. Однако, как видно из табл. 2, для пациента № 6 нами были получены слишком высокие расчетные значения поглощенной дозы в желудке (0.20 Гр) и в мочевом пузыре (1.79 Гр), что, несомненно, связано с его индивидуальными фармакокинетическими характеристиками, и прежде всего с быстрым выведением радиойода из щитовидной железы (у него самая большая константа K_{TH} по сравнению с другими пациентами, см. табл. 1). При подготовке данного пациента к процедуре радиойодтерапии ему необходимо дополнительное диагностическое обследование и более точное определение функции радиойодзахвата при радиометрии щитовидной железы.

Следует также отметить, что при терапии рака щитовидной железы вводимая в организм активность РФП лежит в пределах от 50 до 200 мКи (значительно выше, чем при ДТЗ). Такие активности приводят к эффектам абляции ткани щитовидной железы [Silberstein, 2007]. Рассмотренная выше камерная модель также может быть использована при радиойодтерапии рака щитовидной железы. В этом случае необходимо изменить математическую интерпретацию модели, которая будет учитывать эффекты абляции ткани щитовидной железы и уменьшение ее массы в процессе радиойодтерапии. Особенности фармакокинетического моделирования и индивидуального дозиметрического планирования радиойодтерапии дифференцированного рака щитовидной железы рассматриваются в работе [Кудряшова, Матвеев, 2019].

Таблица 2. Результаты расчета индивидуальной вводимой активности РФП, определяемой по запланированной терапевтической дозе в щитовидной железе, и поглощенных доз в органах и тканях

Номер пациента	Запланированная доза D_T, Гр	Индивидуальная активность A_0, МБк (мКи)	D_G, Гр	D_H, Гр	D_U, Гр
1	100	144 (3.9)	0.01	0.02	0.13
2	60	141 (3.8)	0.02	0.04	0.27
3	100	104 (2.8)	0.01	0.01	0.01
4	100	115 (3.1)	0.01	0.01	0.10
5	80	67 (1.8)	0.01	0.02	0.06
6	60	559 (15.1)	0.20	0.02	1.79
7	80	592 (16.0)	0.06	0.03	0.87
8	80	78 (2.1)	0.01	0.01	0.13
9	100	152 (4.1)	0.01	0.01	0.32
10	60	85 (2.3)	0.01	0.01	0.18
11	120	703 (19.0)	0.04	0.04	0.70
12	100	133 (3.6)	0.01	0.01	0.22
13	100	85 (2.3)	0.01	0.01	0.11
14	80	300 (8.1)	0.02	0.02	0.79
15	80	63 (1.7)	0.01	0.01	0.10
16	100	81 (2.2)	0.01	0.01	0.06
17	60	122 (3.3)	0.01	0.01	0.01
18	60	333 (9.0)	0.03	0.02	0.45
19	50	500 (13.5)	0.02	0.05	0.87
20	50	503 (13.6)	0.02	0.05	0.98
Среднее значение	81	242 (6.5)	0.03	0.02	0.41

Таким образом, на основе камерного моделирования показано, что фармакокинетические характеристики вводимого в организм РФП для каждого пациента являются сугубо индивидуальными и не могут быть описаны усредненными кинетическими параметрами. При этом значения поглощенных радиационных доз при радиойодтерапии очень чувствительны к кинетическим параметрам камерной модели (транспортным константам). Поэтому при индивидуальном дозиметрическом планировании следует уделять особое внимание получению точных количественных данных УЗИ (объем щитовидной железы) и радиойодметрии (значения накопленной активности РФП в щитовидной железе) и на их основе идентификации параметров моделирования.

3. Модель кинетики при функциональном исследовании печени

Гепатография применяется для изучения поглотительной и выделительной функции печени с помощью РФП, вводимого в вену [Поленко и др., 1984; Хазанов, 1988]. В основе метода лежит регистрация кинетики двух гепатотропных красок: бенгальского розового (бенгалроз, или калийная соль тетрайодхлорфлюоресцеина) и бромсульфа-леина, меченных радиоизотопами ^{131}I или ^{123}I.

С помощью радиометрического прибора (клинический радиограф, радиометр) регистрируют три кинетические кривые: клиренс крови (с помощью датчика, расположенного над областью сердца или у ушной раковины), гепатограмму (датчик над правой долей печени) и энтерограмму (в левой половине эпигастральной области или центральной части живота). Измерение радиоактивности регистрируют в течение 90 мин, а при серьезных заболеваниях оно может быть продлено до 24 ч. На кривой измерения радиоактивности, зарегистрированной над обла-

стью печени (рис. 3), выделяют восходящее колено гепатограммы, которое после достижения максимума радиоактивности плавно переходит в плато, а затем в нисходящее колено. Восходящая часть кривой отражает в основном скорость кровотока в печени и ее поглотительную способность, а нисходящая часть — выделительную функцию печени и скорость экскреции РФП в двенадцатиперстную кишку. По кривым определяют количественные параметры, важные для диагностики, такие как время достижения максимума активности в печени t_{max}, время продолжительности плато t_{plat}, время поступления индикатора в кишечник (≥ 20 %) t_{int}, эффективный период полуочищения крови от РФП T_H и др. [Национальное руководство…, 2010]. Огромное значение в оценке этих параметров имеет параллельное кинетическое моделирование транспорта РФП в организме.

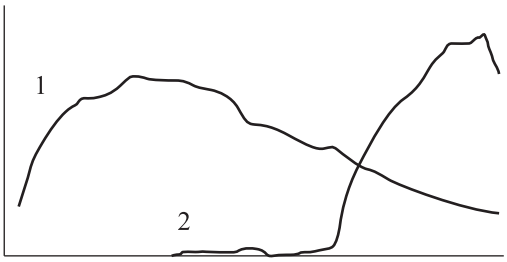

Рис. 3. Кривые «активность – время», снятые с области печени (кривая 1) и кишечника (кривая 2) [Национальное руководство…, 2010]

Для описания кинетики РФП с учетом особенностей регистрации радиоактивности при проведении гепатографии нами предложена трехкамерная модель (из трех компартментов), геометрическая схема которой представлена на рис. 4. Данная математическая модель включает в себя камеру плазмы крови (Haema), камеру печени с желчными протоками и пузырем (Jecur), камеру кишечника (Intestinum). Функции удержания активности РФП в камерах обозначены нами как F_H, F_J и F_I соответственно.

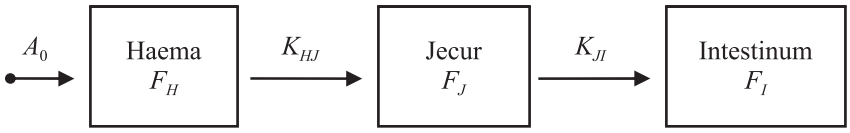

Рис. 4. Геометрическая иллюстрация кинетической модели при гепатографии

Система дифференциальных уравнений в рамках данной модели принимает вид

$$\begin{cases} \dfrac{dF_H(t)}{dt} = -\left(K_{HJ} + \lambda\right)F_H(t), \\ \dfrac{dF_J(t)}{dt} = K_{HJ}F_H(t) - \left(K_{JI} + \lambda\right)F_J(t), \\ \dfrac{dF_I(t)}{dt} = K_{JI}F_J(t) - \lambda F_I(t). \end{cases} \tag{6}$$

С клинико-диагностической точки зрения транспортная константа K_{HJ} здесь отражает поглотительную функцию печени и задает скорость очищения крови от РФП, а K_{JI} — выделительную функцию печени и скорость поступления РФП в двенадцатиперстную кишку. Функции удержания активности также выражаются в относительных единицах (вводимая в организм активность A_0 составляет 5–15 кБк/кг). С учетом внутривенного введения РФП начальные условия для системы уравнений (6) запишутся как

$$F_H(0) = 1, \quad F_J(0) = 0, \quad F_I(0) = 0. \tag{7}$$

Решение системы уравнений (6) с начальными условиями (7) легко находится аналитически:

$$F_H = \exp(-K_{HJ}t)\cdot\exp(-\lambda t),$$
$$F_J = \frac{K_{HJ}\exp(-\lambda t)}{K_{HJ}-K_{JI}}\{\exp(-K_{JI}t)-\exp(-K_{HJ}t)\}, \quad (8)$$
$$F_I = \frac{K_{HJ}\exp(-\lambda t)}{K_{HJ}-K_{JI}}\{1-\exp(-K_{JI}t)\} - \frac{K_{JI}\exp(-\lambda t)}{K_{HJ}-K_{JI}}\{1-\exp(-K_{HJ}t)\}.$$

С целью построения кривых «активность – время» в соответствии с найденными выражениями для относительных активностей (8) необходимо идентифицировать кинетические параметры — транспортные константы K_{HJ} и K_{JI}. Значения транспортных констант для каждого пациента являются индивидуальными и зависят от целого ряда их анатомо-физиологических и биохимических характеристик, наличия заболеваний гепатобилиарной системы и других патологий. Как правило, для этого используются количественные клинические данные, полученные в процессе радиографии (графики клиренса крови и гепатограмма) или радиометрии (набор точек регистрации активности в разные моменты времени с области печени). Также могут быть использованы эмпирические формулы и закономерности. В нашей работе транспортные константы определялись несколькими способами, рассмотрим их.

Константа K_{HJ} может быть определена по клиническому графику клиренса крови. Прологарифмировав первое выражение в (8), получим $\ln(F_H) = -(K_{HJ} + \lambda)t$. В полулогарифмической шкале координат график этой зависимости — прямая, и константа K_{HJ} определяется как $K_{HJ} = -\mathrm{tg}(\alpha) - \lambda$, т. е. тангенс угла наклона этой прямой к оси времени, взятый с противоположным знаком. Однако если клинический график построить в виде экспоненциальной зависимости, то α — это аналогичный угол наклона касательной, проведенной к графику клиренса крови на начальном участке, согласно $dF_H/dt\ (t = 0) = -(K_{HJ} + \lambda) = \mathrm{tg}(\alpha)$. Аналогично: производная по времени от второго выражения в (8) при $t = 0$ $dF_J/dt\ (t = 0) = K_{HJ} = \mathrm{tg}(\alpha)$, что позволяет определить данную константу также по тангенсу угла наклона касательной на начальном участке к клиническому графику гепатограммы. Еще один способ определения константы клиренса крови возможен через эффективный период полувыведения РФП из крови T_H, который может быть определен по графику клиренса крови или эмпирической формуле [Поленко и др., 1984; Хазанов, 1988]: $3/T_H \approx \lg(A_5/A_{15})$, где A_5 и A_{15} — это активности выведения РФП на 5 и 15 минутах соответственно. С учетом первого выражения из (8) нетрудно получить, что $K_{HJ} = \ln 2/T_H - \lambda$.

Константа K_{JI} также может быть идентифицирована несколькими способами. С учетом того, что $K_{JI} << K_{HJ}$, согласно выражению (8) для F_J оценить значение K_{JI} можно, аппроксимируя экспонентой нисходящий участок клинического графика гепатограммы, поскольку на этом участке зависимость близка к $\exp(-K_{JI}t)$. Также эта константа может быть рассчитана через время $t_{\max}$ достижения максимального значения $F_J^{\max}$, которое легко определить по графику. Решив простое уравнение $dF_J/dt\ (t = t_{\max}) = 0$, получим

$$t_{\max} = \ln\left(\frac{K_{HJ}+\lambda}{K_{JI}+\lambda}\right)\Big/\left(K_{HJ}-K_{JI}\right). \quad (9)$$

При известных значениях K_{HJ}, λ и $t_{\max}$ из уравнения (9) может быть найдено значение константы K_{JI}. Еще один способ вычисления константы K_{JI} возможен через эффективный период полувыведения РФП из печени T_J, который может быть определен по клиническому графику гепатограммы. В этом случае используется приближенная формула: $T_J \approx t_{\max} + \ln 2/(K_{JI} + \lambda)$.

В случае если мы имеем набор точек регистрации активности с области печени в разные моменты времени t_i, то задача идентификации транспортных констант K_{HJ} и K_{JI} может быть решена с использованием функционала невязки аналогично формулам (3)–(4) с использованием функции $F_J\,(K_{HJ}, K_{JI}, t)$ из (8). Для реализации задачи идентификации транспортных констант модели нами была написана программа на языке программирования C++. С помощью данной

программы также осуществлялись расчеты фармакокинетических параметров и построения кривых «активность – время».

В табл. 3 приведены основные показатели радионуклидного исследования печени, взятые нами из [Поленко и др., 1984; Хазанов, 1988], и рассчитанные нами транспортные константы в норме (контрольная группа) и при различных заболеваниях. Обозначения всех величин приведены в тексте выше. К сожалению, авторы работ [Поленко и др., 1984; Хазанов, 1988] не рассмотрели связь других характеристик пациентов (масса тела, возраст, пол и т. д.) с измеренными клиническими радиометрическими данными (t_{max}, t_{plat}, t_{int}, T_H), а также достоверность полученных различий их значений для разных групп. Поэтому идентифицированные по выше описанной методике и приведенным формулам кинетические параметры нашей модели (K_{HJ} и K_{JI}) также не позволяют сделать вывод об их вариабельности в зависимости от индивидуальных характеристик пациентов. Также в табл. 3 мы привели еще один значимый для диагностики параметр — максимальное значение активности РФП в печени A_{max}/A_0 (или F_J^{max}), достигаемое при $t = t_{max}$. Подставляя выражение (9) в (8) для F_J, получаем следующее выражение для максимума относительной активности в печени:

$$F_J^{max}\left(K_{HJ}, K_{JI}\right) = \frac{K_{HJ}}{K_{HJ} - K_{JI}} \times \left\{ \left(\frac{K_{JI} + \lambda}{K_{HJ} + \lambda} \right)^{\frac{K_{JI}+\lambda}{K_{HJ}-K_{JI}}} - \left(\frac{K_{JI} + \lambda}{K_{HJ} + \lambda} \right)^{\frac{K_{HJ}+\lambda}{K_{HJ}-K_{JI}}} \right\}. \quad (10)$$

Таблица 3. Основные показатели радионуклидного исследования функции печени и численные результаты кинетического моделирования с применением РФП «Бенгалроз-I-131»

Показатели	Контрольная группа	Хронический гепатит	Цирроз печени	Алкогольная гепатопатия
t_{max}, мин	22–27	31.4–37.0	35–60	17.3–22.1
t_{plat}, мин	23.2–27.8	33.0–41.6	40	9.4–21.0
t_{int}, мин	23.6–32.9	48.4–58.6	46.7–60.0	13.2–23.4
T_H, мин	8.6–10.5	10.1–14.3	12.9–17.0	6.9–8.7
K_{HJ}, мин$^{-1}$	0.07–0.08	0.05–0.07	0.04–0.05	0.08–0.10
K_{JI}, мин$^{-1}$	0.01–0.03	0.01–0.02	0.00–0.02	0.02–0.04
A_{max}/A_0	0.55–0.70	0.55–0.75	0.50–0.80	0.50–0.75

Как видно из (10), F_J^{max} является функцией двух аргументов K_{HJ} и K_{JI}, в трехмерном пространстве это поверхность. Подставляя из табл. 3 крайние границы значений кинетических констант в (10), можно рассчитать диапазон возможных значений максимума активности в печени для разных групп обследуемых пациентов. Минимальная граница диапазона возможных значений F_J^{max} достигается при минимальном значении K_{HJ} и максимальном K_{JI}, а максимальная граница — при максимальном K_{HJ} и минимальном K_{JI} во всех группах, приведенных в табл. 3. В качестве примера на рис. 5 мы привели графическую зависимость F_J^{max} (K_{HJ},K_{JI}) для контрольной группы.

Рассчитанные и приведенные в табл. 3 границы возможных значений транспортных констант K_{HJ} и K_{JI} для каждой из групп обследуемых пациентов далее использовались нами для построения кривых «активность – время» в зонах интереса (плазма крови, печень, тонкий кишечник) согласно выражениям (8). Данные зависимости отражают фармакокинетику РФП в организме, а потому несут значимую клинико-диагностическую информацию. В идеале они должны совпадать с клиническими графиками с учетом всех погрешностей и артефактов. Для удобства при построении фармакокинетических зависимостей мы объединили две группы сходных с диагностической точки зрения заболеваний — хронический гепатит и цирроз печени, для которых строили один общий график во всех зонах интереса. Данные зависимости для трех

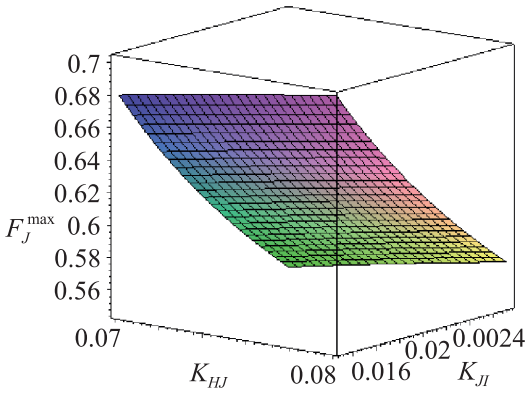

Рис. 5. Графическая зависимость относительной максимальной активности РФП в печени при радиоизотопной гепатографии для контрольной группы обследуемых пациентов

групп при значениях транспортных констант из указанных в табл. 3 диапазонов приведены нами на рис. 6. Сплошные кривые соответствуют контрольной группе (K_{HJ} = 0.08, K_{JI} = 0.02 мин$^{-1}$), штриховые — группе с гепатитом и циррозом (K_{HJ} = 0.045, K_{JI} = 0.013 мин$^{-1}$), штрих-пунктирные — группе с алкогольной гепатопатией (K_{HJ} = 0.095, K_{JI} = 0.022 мин$^{-1}$).

Анализируя результаты кинетического моделирования при радиоизотопной гепатографии, можно отметить следующее. У больных хроническим гепатитом и особенно циррозом наблюдается снижение поглотительной функции печени относительно контрольной группы — уменьшается высота подъема гепатограммы, удлиняется плато, замедляется очищение крови от РФП (рис. 6), что отражается на увеличении значения периода T_H и уменьшении значения константы K_{HJ}. Также увеличивается время поступления РФП в кишечник (рис. 6). При алкогольном гепатозе наблюдаются обратные закономерности — высота подъема гепатограммы увеличивается, плато укорачивается, ускоряется очищение крови от РФП (рис. 6), что отражается на небольшом уменьшении значения периода T_H и увеличении значения константы K_{HJ} по сравнению с контрольной группой. Также немного уменьшается время поступления РФП в кишечник (рис. 6). Такие изменения гепатограммы наблюдаются при нетяжелых алкогольных гепатопатиях [Хазанов, 1988]. Стоит отметить, что мы не можем утверждать о достоверности полученных нами различных значений транспортных констант для разных групп пациентов в связи с отсутствием статистической обработки и анализа достоверности значений клинических радиометрических данных в работах [Поленко и др., 1984; Хазанов, 1988], на которых был основан расчет кинетических параметров нашей модели.

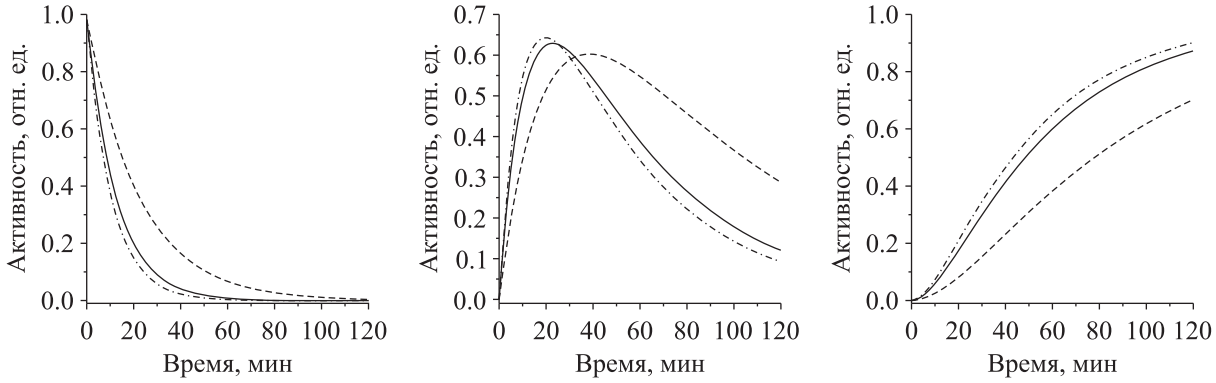

Рис. 6. Рассчитанные кривые «активность – время» при радиоизотопной гепатографии с РФП «Бенгал-роз-I-131» для плазмы крови (слева), печени (посередине), тонкого кишечника (справа). Пояснения даны в тексте

Подробнее ознакомиться с результатами моделирования и расчета кинетических параметров при функциональном исследовании печени и гепатобилиарной системы в целом можно в работе [Матвеев, Корнеева, 2015]. Там же рассмотрены и другие предложенные нами модели кинетики РФП (четырех- и пятикамерные) при радиоизотопной гепатографии и динамической гепатобилисцинтиграфии.

4. Модель кинетики при функциональном исследовании почек

Ренография применяется для изучения фильтрационной и эвакуаторной функции почек с помощью РФП, в качестве которого в данном методе используется гиппуран, меченный радиоизотопами ^{131}I или ^{123}I (натриевая соль ортойодгиппуровой кислоты) [Кундин, Поспелов, 2012]. РФП вводят внутривенно из расчета 0.01–0.02 МБк/кг и осуществляют запись регистрации активности в течение 20 мин. Исследование можно выполнять, используя положение пациента сидя или лежа. В связи с этим количественные параметры нормы, в зависимости от положения обследуемого, могут значительно отличаться [Национальное руководство…, 2010].

С помощью радиометрического прибора регистрируют три (иногда две) кинетические кривые «активность – время»: две ренограммы (с помощью датчиков, расположенных по центру проекции каждой почки) и клиренс крови (с помощью датчика, расположенного над областью сердца, если он имеется). На ренографической кривой (рис. 7) условно выделяют три сегмента [Национальное руководство…, 2010]: 1 — *сосудистый* (быстрый подъем кривой в первую минуту после инъекции РФП, отражающий его поступление в сосудистое русло и начало накопления в паренхиме почки), 2 — *секреторный* (более пологое возрастание амплитуды ренограммы до достижения максимума, обусловленное накоплением РФП в канальцах), 3 — *экскреторный* (снижение высоты ренограммы в результате выведения РФП из почки). При визуальной оценке ренограмм учитываются их форма и симметричность. В норме они симметричны, характеризуются острым пиком и имеют все три сегмента. При патологии наблюдаются различные деформации этих кривых [Национальное руководство…, 2010]. При нарушении функции почек обычно регистрируются ренограммы афункционального (при нефункционирующей почке) или обструктивного (при выраженном нарушении эвакуаторной функции почки) типов. Также иногда выявляется повторный подъем на ренографической кривой (см. рис. 7), обусловленный явлением пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) [Лопаткин, Пугачев, 1990]. По кривым «активность – время» определяют количественные параметры, важные для функциональной диагностики, такие как клиренс крови или эффективный период полуочищения крови

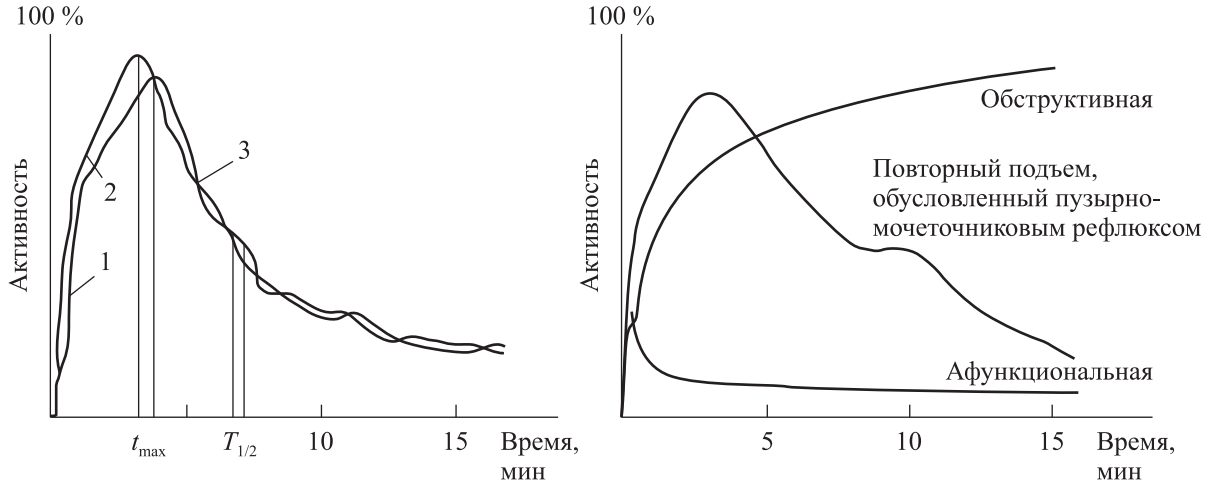

Рис. 7. Основные типы ренографических кривых: нормальные ренограммы (слева) и патологические типы ренограмм (справа). Пояснения даны в тексте

от РФП T_H (отражает суммарную фильтрационную функцию почек, в норме не превышает 14 мин), эффективный период полувыведения РФП почкой $T_{1/2}$ (отражает эвакуаторную функцию каждой почки, в норме примерно 5–9 мин), время достижения максимума активности в почке $t_{\max}$ (отражает фильтрационную или секреторную способность почки, в норме 2–5 мин) и др. [Национальное руководство…, 2010].

Для описания кинетики РФП с учетом вышеописанных особенностей регистрации радиоактивности при проведении радионуклидной диагностики почек нами предложена четырехкамерная модель, геометрическая схема которой представлена на рис. 8. Данная математическая модель включает в себя камеры: плазмы крови (H), левой (LR) и правой (RR) почек и камеру мочевого пузыря (U). Функции удержания активности РФП в камерах обозначены нами как F_H, F_L, F_R и F_U соответственно. Транспортные константы K_{HL} и K_{HR} отражают фильтрационную функцию каждой почки, а их сумма $K_H = K_{HL} + K_{HR}$ определяет скорость очищения крови от РФП (клиренс крови), константы K_{LU} и K_{RU} отражают эвакуаторную функцию левой и правой почки. Транспортные константы K_{UL} и K_{UR} (для левой и правой почки соответственно) учитывают ретроградный ток (заброс) мочи из мочевого пузыря в мочеточник по направлению к почке при описании кинетики РФП в организме пациентов с ПМР.

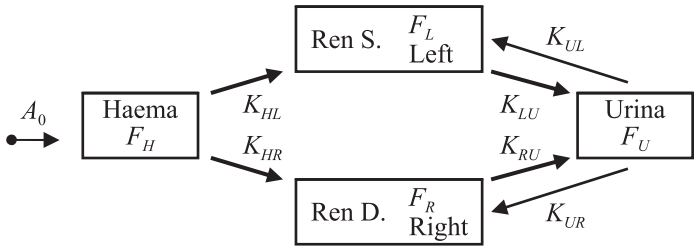

Рис. 8. Геометрическая иллюстрация кинетической модели при ренографии

С учетом особенностей проявления ПМР [Лопаткин, Пугачев, 1990] моделирование кинетики РФП в организме осуществлялось нами в три этапа. Первый этап заключается во внутривенном введении РФП, фильтрации его почками и последующей эвакуации с мочой в камеру мочевого пузыря до момента проявления ПМР, т. е. при $0 \le t \le t_1$, где t_1 — время начала ПМР (появления обратного тока мочи). На данном этапе $K_{UL} = 0$ и $K_{UR} = 0$ (см. рис. 8), и кинетика РФП полностью описывается системой дифференциальных уравнений без учета ПМР:

$$\begin{cases} \dfrac{dF_H(t)}{dt} = -(K_{HL} + K_{HR} + \lambda)F_H(t), \\ \dfrac{dF_L(t)}{dt} = K_{HL}F_H(t) - (K_{LU} + \lambda)F_L(t), \\ \dfrac{dF_R(t)}{dt} = K_{HR}F_H(t) - (K_{RU} + \lambda)F_R(t), \\ \dfrac{dF_U(t)}{dt} = K_{LU}F_L(t) + K_{RU}F_R(t) - \lambda F_U(t) \end{cases} \tag{11}$$

с начальными условиями для функций относительной активности:

$$F_H(0) = 1, \quad F_L(0) = 0, \quad F_R(0) = 0, \quad F_U(0) = 0. \tag{12}$$

Решение системы уравнений (11) с начальными условиями (12) находится аналитически:

$$F_H = \exp\left(-(K_{HL} + K_{HR})t\right) \cdot \exp(-\lambda t),$$

$$F_L = \frac{K_{HL}\exp(-\lambda t)}{K_{HL} + K_{HR} - K_{LU}} \times \left\{\exp(-K_{LU}t) - \exp\left(-(K_{HL} + K_{HR})t\right)\right\},$$

$$F_R = \frac{K_{HR}\exp(-\lambda t)}{K_{HL}+K_{HR}-K_{RU}} \times \left\{\exp(-K_{RU}t) - \exp\left(-(K_{HL}+K_{HR})t\right)\right\}, \tag{13}$$

$$F_U = \frac{K_{HL}K_{LU}\exp(-\lambda t)}{K_{HL}+K_{HR}-K_{LU}} \times \left\{\frac{1-\exp(-K_{LU}t)}{K_{LU}} - \frac{1-\exp\left(-(K_{HL}+K_{HR})t\right)}{K_{HL}+K_{HR}}\right\} +$$
$$+\frac{K_{HR}K_{RU}\exp(-\lambda t)}{K_{HL}+K_{HR}-K_{RU}} \times \left\{\frac{1-\exp(-K_{RU}t)}{K_{RU}} - \frac{1-\exp\left(-(K_{HL}+K_{HR})t\right)}{K_{HL}+K_{HR}}\right\}.$$

Отметим, что этот этап полностью описывает кинетику РФП в организме пациентов без ПМР (в этом случае параметр $t_1 \to \infty$).

Второй этап заключается в появлении обратного тока мочи с РФП в мочеточнике (при $t \geq t_1$). В этом случае $K_{UL} \neq 0$ и $K_{UR} \neq 0$. Система дифференциальных уравнений с учетом ПМР в рамках второго этапа принимает вид

$$\begin{cases} \dfrac{dF_H(t)}{dt} = -(K_{HL}+K_{HR}+\lambda)F_H(t), \\ \dfrac{dF_L(t)}{dt} = K_{HL}F_H(t) + K_{UL}F_U(t) - (K_{LU}+\lambda)F_L(t), \\ \dfrac{dF_R(t)}{dt} = K_{HR}F_H(t) + K_{UR}F_U(t) - (K_{RU}+\lambda)F_R(t), \\ \dfrac{dF_U(t)}{dt} = K_{LU}F_L(t) + K_{RU}F_R(t) - (K_{UL}+K_{UR}+\lambda)F_U(t) \end{cases} \tag{14}$$

с начальными условиями

$$F_H(t_1) = F_{H1}, \quad F_L(t_1) = F_{L1}, \quad F_R(t_1) = F_{R1}, \quad F_U(t_1) = F_{U1}, \tag{15}$$

где F_{H1}, F_{L1}, F_{R1}, F_{U1} — значения функций относительной активности на первом этапе моделирования при $t = t_1$. Решение системы уравнений (14) с начальными условиями (15) может быть найдено аналитически или численно, например с помощью методов Рунге–Кутты или Розенброка [Галанин, Ходжаева, 2014]. При аналитическом решении получаются очень громоздкие математические выражения, которые мы здесь не приводим.

Третий этап связан с отсутствием обратного тока мочи в мочеточнике при $t \geq t_2$ ($t_2 > t_1$), где t_2 — время окончания заброса мочи из мочевого пузыря в мочеточник. На этом этапе $K_{UL} = 0$, $K_{UR} = 0$, и кинетика РФП вновь описывается системой дифференциальных уравнений (11) с начальными условиями

$$F_H(t_2) = F_{H2}, \quad F_L(t_2) = F_{L2}, \quad F_R(t_2) = F_{R2}, \quad F_U(t_2) = F_{U2}, \tag{16}$$

где F_{H2}, F_{L2}, F_{R2}, F_{U2} — значения функций относительной активности на втором этапе моделирования при $t = t_2$. Если наличие обратного тока мочи присутствует до конца исследования, то третий этап отсутствует.

Совместные решения систем уравнений (11) и (14) с начальными условиями (12), (15), (16) и с идентифицированными на основе клинических данных транспортными константами K_{HL}, K_{HR}, K_{LU}, K_{RU}, K_{UL} и K_{UR} использовались нами для построения кривых «активность – время». Идентификация транспортных констант осуществлялась по аналогии с описанными выше способами (в предыдущих разделах статьи). Расчеты фармакокинетических параметров и построения кривых «активность – время» были выполнены в разработанном нами программном комплексе в среде Borland C++.

В качестве примера на рис. 9 приведены клинические и рассчитанные нами в рамках четырехкамерной модели кривые «активность – время» для пациента с ПМР правого мочеточника. Ренограммы для левой почки изображены сплошными линиями, для правой — штриховыми. Штрихпунктирной и штрихдипунктирной линиями показаны рассчитанные кривые для камер

крови и мочевого пузыря соответственно. Мы получили следующие значения индивидуальных транспортных констант: K_{HL} = 0.39 мин$^{-1}$, K_{HR} = 0.80 мин$^{-1}$, K_{LU} = 0.10 мин$^{-1}$, K_{RU} = 0.14 мин$^{-1}$, K_{UL} = 0 (отсутствие ПМР) и K_{UR} = 0.10 мин$^{-1}$ (ПМР при t_1 = 8 мин и t_2 = 12 мин). Пунктирной линией показано продолжение ренограммы для правой почки при $t > t_1$, если бы ПМР не было (при K_{UR} = 0). Ренограмма для левой почки имеет нормальный тип. Рассчитанные с использованием выражений (13) значения $t_{\max}$ и $T_{1/2}$ для левой почки равны 2.27 и 9.20 мин соответственно. Для правой почки $t_{\max}$ = 2.04 мин и с учетом ПМР $T_{1/2} \approx 7.9$ мин. Отметим также, что при отсутствии ПМР для правой ренограммы (пунктирная линия) получается более низкое значение $T_{1/2}$ = 7.00 мин.

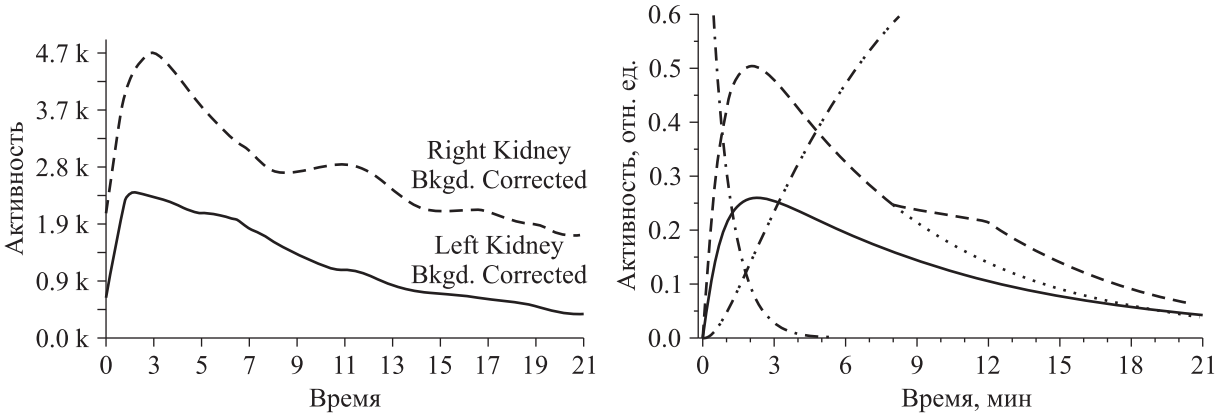

Рис. 9. Кривые «активность – время» для пациента с ПМР правого мочеточника при ренографии с РФП «Гиппуран-I-131» (слева приведены клинические результаты, справа – результаты моделирования). Пояснения даны в тексте

Подробнее ознакомиться с результатами моделирования и расчета кинетических параметров при функциональном исследовании почек и мочевыделительной системы в целом можно в работе [Матвеев, 2019]. Там же проанализированы и сопоставлены с результатами моделирования клинические данные радионуклидной диагностики пациентов с различными типами ренограмм (см. рис. 7). При анализе идентифицированных транспортных констант модели установлено, что ренограммы афункционального типа характеризуются более низкими значениями констант фильтрации и более высокими значениями констант эвакуации по сравнению с ренограммами нормального типа. Особенностью ренограмм обструктивного типа является равенство константы эвакуации нулю. Также восстановлены и проанализированы модельные кривые клиренса крови и накопления РФП в моче (при их отсутствии в клинических данных диагностики).

5. Заключение

В данной статье мы разработали единый подход к построению камерных моделей кинетики различных радиофармацевтических препаратов с изотопами йода как при диагностике функционального состояния органов, тканей и систем организма с помощью невузуализирующих и визуализирующих радионуклидных методов, так и при терапии заболеваний щитовидной железы с помощью радиойода. Представлены три математические модели транспорта радиофармпрепаратов в организме человека и реализованные на их основе алгоритмы обработки количественных данных радионуклидной диагностики печени и желчевыделительной системы, почек и мочевыделительной системы, а также функциональной диагностики и радионуклидной терапии щитовидной железы. Предложены различные способы идентификации модельных параметров межкамерных коммуникаций — транспортных констант. Рассмотрены подходы к ин-

дивидуальному дозиметрическому планированию радиойодтерапии заболеваний щитовидной железы на основе камерного моделирования.

Применение фармакокинетического моделирования при функциональном и морфофункциональном исследовании органов, тканей и систем организма позволяет научно обосновать полученные в процессе радионуклидной диагностики и/или терапии количественные результаты и сцинтиграммы, связать их с определенными морфофункциональными характеристиками биосистемы, показателями гемодинамики и дать, таким образом, их более объективную интерпретацию.

Список литературы (References)

Беллман Р. Математические методы в медицине / пер. с англ. А. П. Асаченкова, Н. А. Шальновой; под ред. Л. Н. Белых. — М.: Мир, 1987. — 200 с.

Bellman R. Matematicheskie metody v medicine [Mathematical methods in medicine] / per. s angl. A. P. Asachenkova, N. A. Shalnova; pod red. L. N. Belykh. — Moscow: Mir, 1987. — 200 p. (in Russian).

Власова О. П., Клепов А. Н., Матусевич Е. С., Поцулко Е. П. Математическое моделирование для дозиметрического планирования радиойодтерапии пациентов с заболеваниями щитовидной железы // Вестник новых медицинских технологий. — 2008. — Т. 15, № 1. — С. 17–19.

Vlasova O. P., Klepov A. N., Matusevich E. S., Poculko E. P. Matematicheskoe modelirovanie dlya dozimetricheskogo planirovaniya radiojodterapii pacientov s zabolevaniyami shchitovidnoj zhelezy [Mathematical modeling for dosimetric planning of radioiodotherapy for patients with thyroid diseases] // Journal of New Medical Technologies. — 2008. — Vol. 15, No. 1. — P. 17–19 (in Russian).

Галанин М. П., Ходжаева С. Р. Разработка и тестирование методов решения жестких обыкновенных дифференциальных уравнений // Математическое моделирование и численные методы. — 2014. — № 4. — С. 95–119.

Galanin M. P., Hodzhaeva S. R. Razrabotka i testirovanie metodov resheniya zhestkih obyknovennyh differencial'nyh uravnenij [Development and testing of methods for solving hard ordinary differential equations] // Mathematical Modeling and Computational Methods. — 2014. — No. 4. — P. 95–119 (in Russian).

Зырянов С. К., Затолочина К. Э. Перспективы применения радионуклидных лекарственных препаратов при лечении злокачественных новообразований в РФ // Качественная клиническая практика. — 2018. — № 2. — С. 51–57.

Zyryanov S. K., Zatolochina K. E. Perspektivy primeneniya radionuklidnyh lekarstvennyh preparatov pri lechenii zlokachestvennyh novoobrazovanij v RF [Prospects for the use of radionuclide drugs in the treatment of malignant neoplasms in the Russian Federation] // Kachestvennaya klinicheskaya praktika. — 2018. — No. 2. — P. 51–57 (in Russian).

Котина Е. Д. Программный комплекс «Диагностика» для обработки радионуклидных исследований // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2010. — № 2. — С. 100–113.

Kotina E. D. Programmnyj kompleks “Diagnostika” dlya obrabotki radionuklidnyh issledovanij [Program complex “Diagnostics” for processing radionuclide research] // Vestnik of Saint Petersburg University. — 2010. — No. 2. — P. 100–113 (in Russian).

Кундин В. Ю. Поспелов С. В. Радиофармацевтические препараты для визуализации и оценки функционального состояния мочевыделительной системы // Урологія. Українськиий науково-практичний журнал урологів, андрологів та нефрологів. — 2012. — Т. 16, № 2. — С. 58–64.

Kundin V. Yu. Pospelov S. V. Radiofarmacevticheskie preparaty dlya vizualizacii i ocenki funkcional'nogo sostoyaniya mochevydelitel'noj sistemy [Radiopharmaceuticals for visualization and evaluation of the functional state of the urinary system] // Urologiya. Ukrains'kij naukovo-praktichnij zhurnal urologiv, andrologiv ta nefrologiv. — 2012. — Vol. 16, No. 2. — P. 58–64 (in Russian).

Лизогуб Д. С., Матвеев А. В. Индивидуальное дозиметрическое планирование радиойодтерапии на основе камерного моделирования // Проблемы научной мысли. — 2019. — Т. 7, № 3. — С. 15–17.

Lizogub D. S., Matveev A. V. Individual'noe dozimetricheskoe planirovanie radiojodterapii na osnove kamernogo modelirovaniya [Individual dosimetric planning of radioiodine therapy based on compartmental modeling] // Problemy nauchnoj mysli. — 2019. — Vol. 7, No. 3. — P. 15–17 (in Russian).

Лизогуб Д. С., Матвеев А. В. Радиоизотопные методы исследования в диагностике заболеваний щитовидной железы // Молодежь третьего тысячелетия: сборник научных статей. — Омск, 2017. — С. 701–706 [Электронный ресурс]. — URL: https://omsu.ru/science/materialy-konferentsiy/2017/M-III_2017.pdf (дата обращения: 25.02.2020).
Lizogub D. S., Matveev A. V. Radioizotopnye metody issledovaniya v diagnostike zabolevanij shchitovidnoj zhelezy [Radioisotope methods of investigation in the diagnosis of diseases of the thyroid gland]: sbornik nauchnyh statej "Molodezh' tret'ego tysyacheletiya" [Collection of Scientific Articles "Youth of the Third Millennium"]. — Omsk, 2017. — P. 701–706 [Electronic resource] (in Russian). — Available at: https://omsu.ru/science/materialy-konferentsiy/2017/M-III_2017.pdf (accessed: 25.02.2020).

Липанова Н. Н., Клепов А. Н., Наркевич Б. Я. Дозиметрическое планирование и дозовый контроль в радиойодотерапии рака щитовидной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2012. — Т. 57, № 3. — С. 53–65.
Lipanova N. N., Klepov A. N., Narkevich B. Ya. Dozimetricheskoe planirovanie i dozovyj kontrol' v radiojodoterapii raka shchitovidnoj zhelezy [Treatment Planning and Dose Monitoring for Radioiodine Therapy of Thyroid Cancer] // Medical Radiology and Radiation Safety. — 2012. — Vol. 57, No. 3. — P. 53–65 (in Russian).

Лопаткин Н. А., Пугачев А. Г. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. — М.: Медицина, 1990. — 208 с.
Lopatkin N. A., Pugachev A. G. Puzyrno-mochetochnikovyj reflyuks [Vesicoureteral reflux]. — Moscow: Medicina, 1990. — 208 p. (in Russian).

Матвеев А. В., Носковец Д. Ю. Фармакокинетическое моделирование и дозиметрическое планирование радиойодтерапии тиреотоксикоза // Вестник Омского университета. — 2014. — № 4. — С. 57–64.
Matveev A. V., Noskovec D. Yu. Farmakokineticheskoe modelirovanie i dozimetricheskoe planiro-vanie radiojodterapii tireotoksikoza [Pharmacokinetic modeling and dosimetric planning of radioiodine therapy of thyrotoxicosis] // Herald of Omsk University. — 2014. — No. 4. — P. 57–64 (in Russian).

Матвеев А. В., Корнеева М. Ю. Особенности моделирования кинетики радиофармпрепаратов при функциональном исследовании гепатобилиарной системы // Вестник Омского университета. — 2015. — № 3. — С. 42–51.
Matveev A. V., Korneeva M. Yu. Osobennosti modelirovaniya kinetiki radiofarmpreparatov pri funkcional'nom issledovanii gepatobiliarnoj sistemy [Features of modeling of kinetics of radiopharmaceuticals in functional research of the gepatobiliarny system] // Herald of Omsk University. — 2015. — No. 3. — P. 42–51 (in Russian).

Матвеев А. В., Носковец Д. Ю. Особенности дозиметрического планирования радиойодтерапии на основе фармакокинетического моделирования // Вестник Омского университета. — 2016. — № 3. — С. 74–83.
Matveev A. V., Noskovec D. Yu. Osobennosti dozimetricheskogo planirovaniya radiojodterapii na osnove farmakokineticheskogo modelirovaniya [Features of dosimetric planning of radioiodine therapy on the basis of pharmacokinetic modeling] // Herald of Omsk University. — 2016. — No. 3. — P. 74–83 (in Russian).

Матвеев А. В. Особенности моделирования кинетики радиофармпрепаратов при функциональном исследовании мочевыделительной системы // Вестник Омского университета. — 2019. — № 3. — С. 58–68.
Matveev A. V. Osobennosti modelirovaniya kinetiki radiofarmpreparatov pri funkcional'nom issledovanii mochevydelitel'noj sistemy [Features of modeling of kinetics of radiopharmaceuticals in functional research of the urinary system] // Herald of Omsk University. — 2019. — No. 3. — P. 58–68 (in Russian).

Кудряшова А. С., Матвеев А. В. Фармакокинетическое моделирование и расчет поглощенных доз при радиотерапии рака щитовидной железы // Вестник Омского университета. — 2019. — № 4. — С. 45–51.
Kudryashova A. S., Matveev A. V. Farmakokineticheskoe modelirovanie i raschet pogloshchennyh doz pri radioterapii raka shchitovidnoj zhelezy [Pharmacokinetic modeling and calculation of absorbed doses in radioiodine therapy of thyroid cancer] // Herald of Omsk University. — 2019. — No. 4. — P. 45–51 (in Russian).

Национальное руководство по радионуклидной диагностике / под ред. Ю. Б. Лишманова, В. И. Чернова. — В 2-х т. — Томск: STT, 2010. — Т. 1. — 290 с., Т. 2. — 418 с.
Nacional'noe rukovodstvo po radionuklidnoj diagnostike [National guide on radionuclide diagnostics] / pod red. Yu. B. Lishmanova, V. I. Chernova. — In 2 v. — Tomsk: STT, 2010 (in Russian).

Поленко В. К., Пономарев П. С., Чибисов В. А. и др. Радиоизотопная диагностика. — М.: Воениздат, 1984. — 128 с.
Polenko V. K., Ponomarev P. S., Chibisov V. A. i dr. Radioizotopnaya diagnostika [Radioisotope diagnostics]. — Moscow: Voenizdat, 1984. — 128 p. (in Russian).

Радионуклидная диагностика для практических врачей / под ред. Ю. Б. Лишманова, В. И. Чернова. — Томск: STT, 2004. — 394 с.
Radionuklidnaya diagnostika dlya prakticheskih vrachej [Radionuclide diagnostics for practitioners] / pod red. Yu. B. Lishmanova, V. I. Chernova. — Tomsk: STT, 2004. — 394 p. (in Russian).

Сергиенко В. И., Джеллифф Р., Бондарева И. Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. — М.: Изд-во РАМН, 2003. — 208 с.
Sergienko V. I., Dzhelliff R., Bondareva I. B. Prikladnaya farmakokinetika: osnovnye polozheniya i klinicheskoe primenenie [Applied pharmacokinetics: main provisions and clinical application]. — Moscow: Izd-vo RAMN, 2003. — 208 p. (in Russian).

Синякова О. Г. Методы математического моделирования в задачах оценки состояния организма (радионуклидная диагностика) // Автоматика и телемеханика. — 2005. — № 1. — С. 142–153.
Sinyakova O. G. Methods of mathematical modeling for estimation of the organism condition (radionuclide diagnostics) // Automation and Remote Control. — 2005. — Vol. 66. — P. 129–138. — DOI: 10.1007/s10513-005-0013-5. (Original Russian paper: *Sinyakova O. G.* Metody matematicheskogo modelirovaniya v zadachah ocenki sostoyaniya organizma (radionuklidnaya diagnostika) // Avtomatika i telemekhanika. — 2005. — No. 1. — P. 142–153.)

Сулимов В. Д., Шкапов П. М., Носачев С. К. Локальный поиск методом Хука–Дживса в гибридном алгоритме глобальной оптимизации // Наука и образование: научное издание МГТУ им. Н. Э. Баумана. — 2014. — № 6. — С. 107–123.
Sulimov V. D., Shkapov P. M., Nosachev S. K. Lokal'nyj poisk metodom Huka–Dzhivsa v gibridnom algoritme global'noj optimizacii [Local search using the Hooke–Jeeves method in a hybrid global optimization algorithm] // Nauka i obrazovanie: nauchnoe izdanie MGTU im. N. E. Baumana. — 2014. — No. 6. — P. 107–123 (in Russian).

Хазанов А. И. Функциональная диагностика болезней печени. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1988. — 304 с.
Hazanov A. I. Funkcional'naya diagnostika boleznej pecheni [Functional diagnostics of liver diseases]. — 2-e izd., pererab. i dop. — Moscow: Medicina, 1988. — 304 p. (in Russian).

Хук Р., Дживс Т. А. Прямой поиск решения для числовых и статистических проблем. — М.: Мир, 1961. — 219 с.
Huk R., Dzhivs T. A. Pryamoj poisk resheniya dlya chislovyh i statisticheskih problem [Direct search for solutions to numerical and statistical problems]. — Moscow: Mir, 1961. — 219 p. (in Russian).

Цыб А. Ф., Древаль А. В., Гарбузов П. И. и др. Радиойодтерапия тиреотоксикоза: руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 160 с.
Cyb A. F., Dreval' A. V., Garbuzov P. I. i dr. Radiojodterapiya tireotoksikoza: rukovodstvo [Radioiodine therapy of thyrotoxicosis: a guide]. — Moscow: GEOTAR-Media, 2009. — 160 p. (in Russian).

Чернов В. И., Медведева А. А., Синилкин И. Г., Çельчан Р. В., Брагина О. Д., Чойнзонов Е. Л. Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных новообразований // Бюллетень сибирской медицины. — 2018. — Т. 17, № 1. — С. 220–231.
Chernov V. I., Medvedev A. A., Sinilkin I. G., Zelchan R. V., Bragina O. D., Choynzonov E. L. Nuclear medicine as a tool for diagnosis and targeted cancer therapy // Bulletin of Siberian Medicine. — 2018. — Vol. 17, No. 1. — P. 220–231. — DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-220–231. (Original Russian paper: *Chernov V. I., Medvedeva A. A., Sinilkin I. G., Çel'chan R. V., Bragina O. D., Chojnzonov E. L.* Yadernaya medicina v diagnostike i adresnoj terapii zlokachestvennyh novoobrazovanij // Byulleten' sibirskoj mediciny. — 2018. — Vol. 17, No. 1. — P. 220–231.)

Aljubeh W., Shaheen A., Zalloum O. Radioiodine I-131 for Diagnosing and Treatment of Thyroid Diseases // Conference Paper. — 2012. — No 6 [Electronic resource]. — Available at: https://www.researchgate.net/publication/295919808 (accessed: 25.02.2020).

Bentourkia M., Zaidi H. Tracer Kinetic Modeling in PET // PET Clinics. — 2007. — Vol. 2, No. 2. — P. 267–277.

Carson R. E. Tracer kinetic modelling in PET // Positron Emission tomography. Basic Science / eds. D. L. Bailey, D. W. Townsend, P. E. Valk, M. N. Maisey. — Springer, 2004. — P. 127–159.

Debnath S., Babu M. N., Kumar G. V. Radiopharmaceuticals and their Therapeutic Applications in Health Care System // Pharma Times. — 2016. — Vol. 48, No. 3. — P. 15–18.

Gunn R. N., Gunn S. R., Cunningham V. J. Positron emission tomography compartmental models // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. — 2001. — Vol. 21, No. 6. — P. 635–652.

Igari Y., Sugiyama S., Awazu S., Hanano M. Comparative physiologically based pharmacokinetics of hexobarbital, phenobarbital and thiopental in the rat // Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics. — 1982. — Vol. 10, No. 1. — P. 53–75.

Jacqz-Aigrain E., Leroux S., Thomson A. H., Allegaert K., Capparelli E. V., Biran V., Simon N., Meibohm B., Lo Y. L., Marques R., Peris J. E., Lutsar I., Saito J., Nakamura H., van den Anker J. N., Sharland M., Zhao W. Population pharmacokinetic meta-analysis of individual data to design the first randomized efficacy trial of vancomycin in neonates and young Infants // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2019. — Vol. 74, No. 8. — P. 2128–2138.

Kar N. R. Production and Applications of Radiopharmaceuticals: A Review // International Journal of Pharmaceutical Investigation. — 2019. — Vol. 9, No. 2. — P. 36–42.

Morris E. D., Endres C. J., Schmidt K. C., Christian B. T., Muzic R. F., Fisher R. E. Kinetic Modeling in Positron Emission Tomography // Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT. — Elsevier Inc., 2004. — P. 499–540.

Naganawa M., Nabulsi N., Planeta B., Gallezot J., Lin S., Najafzadeh S., Williams W., Ropchan J., Labaree D., Neumeister A., Huang Y., Carson R. Tracer kinetic modeling of [^{11}C]AFM, a new PET imaging agent for the serotonin transporter // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. — 2013. — Vol. 33. — P. 1886–1896.

Payolla F. B., Massabni A. C., Orvig C. Radiopharmaceuticals for diagnosis in nuclear medicine: a short review // Eclética Química Journal. — 2019. — Vol. 44, No. 3. — P. 11–19.

Peters A. M. A Unified Approach to Quantification by Kinetic Analysis in Nuclear Medicine // Journal of Nuclear Medicine. — 1993. — Vol. 34, No. 4. — P. 706–713.

Sheiner L. B., Rosenberg B., Marathe V. V. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data // Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics. — 1977. — Vol. 5, No. 5. — P. 445–479.

Silberstein E. B. Comparison of Outcomes After 123I Versus 131I Preablation Imaging Before Radioiodine Ablation in Differentiated Thyroid Carcinoma // Journal of Nuclear Medicine. — 2007. — Vol. 48, No. 7. — P. 1043–1046.

Tang J., Kong D., Cui Q., Wang K., Zhang D., Liao X., Gong Y., Wu G. The role of radioactive iodine therapy in papillary thyroid cancer: an observational study based on SEER // OncoTargets and Therapy. — 2018. — Vol. 11. — P. 3551–3560.

Varkhede N., Patel N., Chang W., Ruterbories K., Forrest M. A Semi-Physiologically Based Pharmacokinetic Model Describing the Altered Metabolism of Midazolam Due to Inflammation in Mice // Pharmaceutical Research. — 2018. — Vol. 35, No. 8. — P. 162–189.