

УДК: 577.34

Математическое моделирование кинетики и расчет дозиметрических характеристик остеотропных радиофармацевтических лекарственных препаратов

А. В. Матвеев

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

E-mail: matav@mail.ru

*Получено 18.01.2022, после доработки — 27.02.2022.
Принято к публикации 02.03.2022.*

В отечественной медицине для радионуклидной терапии костных метастазов сегодня применяются два радиофармпрепарата: ^{89}Sr -хлорид и ^{153}Sm -оксабифор. Первый из них имеет много побочных эффектов, поэтому его применение ограничено. Второй доступен только в клиниках, транспортировка его в которые не занимает много времени. В настоящее время клинические исследования проходит третий радиофармпрепарат — ^{188}Re -золерен. В связи с генераторным способом получения ^{188}Re данный радиофармпрепарат должен стать доступным для применения во многих регионах нашей страны. Поэтому возникает необходимость в сравнительном анализе характеристик этих радиофармпрепаратов, в том числе на основе математического моделирования.

В статье рассмотрены особенности математического моделирования кинетики остеотропных радиофармацевтических лекарственных препаратов в организме человека с костными метастазами. На основе четырехкамерной модели разработан и апробирован комплекс моделирования и расчета фармакокинетических и дозиметрических характеристик радиофармпрепаратов для радионуклидной терапии костных метастазов. С использованием клинических данных идентифицированы транспортные константы модели и рассчитаны индивидуальные характеристики отечественных радиофармпрепаратов, меченных ^{89}Sr , ^{153}Sm и ^{188}Re (эффективные периоды полувыведения, максимальные активности в камерах и времена их достижения, поглощенные дозы на костные ткани и метастазы, эндостальный слой кости, красный костный мозг, кровь, почки и мочевой пузырь). Получены и проанализированы зависимости «активность–время» для всех камер модели. Проведен сравнительный анализ фармакокинетики и дозиметрии трех радиофармпрепаратов (^{89}Sr -хлорид, ^{153}Sm -оксабифор, ^{188}Re -золерен).

Из сравнительного анализа фармакокинетических и дозиметрических характеристик этих радиофармацевтических лекарственных препаратов следует, что наилучшим из них для широкого применения во многих регионах нашей страны должен стать ^{188}Re -золерен с учетом генераторного способа получения ^{188}Re в условиях стационара.

Ключевые слова: математическое моделирование, ядерная медицина, дозиметрия, кинетика, радиофармпрепарат, камерная модель

UDC: 577.34

Mathematical modeling the kinetics and calculation of dosimetric characteristics of osteotropic radiopharmaceutical drugs

A. V. Matveev

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

E-mail: matav@mail.ru

Received 18.01.2022, after completion – 27.02.2022.

Accepted for publication 02.03.2022.

In Russian medicine two radiopharmaceuticals are currently used for radionuclide therapy of bone metastases: ^{89}Sr -chloride and ^{153}Sm -oxabifor. The first one has many side effects, so its use is limited. The second one is available only in clinics, its transportation to which does not take much time. Currently, the third radiopharmaceutical ^{188}Re -solerene is undergoing clinical trials. Due to the generator method of obtaining ^{188}Re , this radiopharmaceutical should become available for use in many regions of our country. Therefore, there is a need for a comparative analysis of the characteristics of these radiopharmaceuticals, including on the basis of mathematical modeling.

The article discusses the features of mathematical modeling the kinetics of osteotropic radiopharmaceutical drugs in the human body with bone metastases. Based on the four-compartment model, a complex of modeling and calculation of pharmacokinetic and dosimetric characteristics of radiopharmaceuticals for radionuclide therapy of bone metastases was developed and tested. Using clinical data, the transport constants of the model were identified and the individual characteristics of Russian radiopharmaceuticals labeled ^{89}Sr , ^{153}Sm and ^{188}Re were calculated (effective half-lives, maximum activity in the compartments and the times of their achievement, absorbed doses to bone tissue and metastases, endosteal bone layer, red bone marrow, blood, kidneys and bladder). The time activity dependencies for all compartments of the model are obtained and analyzed. A comparative analysis of the pharmacokinetics and dosimetry of three radiopharmaceuticals (^{89}Sr -chloride, ^{153}Sm -oxabiphore, ^{188}Re -solerene) was carried out.

From a comparative analysis of the pharmacokinetic and dosimetric characteristics of these radiopharmaceutical drugs, it follows that the best of them for widespread use in many regions of our country should be ^{188}Re -solerene, taking into account the generator method of obtaining ^{188}Re in a hospital.

Keywords: mathematical modeling, nuclear medicine, dosimetry, kinetics, radiopharmaceutical, compartment model

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2022, vol. 14, no. 3, pp. 647–660 (Russian).

1. Введение

Наиболее эффективным методом паллиативного лечения больных с распространенными костными метастазами в настоящее время является внутритканевая радионуклидная терапия (РНТ) с применением радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) на основе β -излучающих радионуклидов (РН) [Murray, Du, 2021; Handkiewicz-Junak et al., 2018]. Оптимальный РН для лечения костных метастазов должен обладать определенными характеристиками: энергия β -частиц должна быть достаточной для обеспечения их максимального пробега в костной ткани до 3–5 мм, наличие низкоэнергетического γ -излучения для сцинтиграфической визуализации и дозиметрии, достаточно короткий период полураспада с образованием нерадиоактивного дочернего нуклида и др. При этом меченный им РФЛП должен обеспечивать высокое избирательное накопление такого РН в метастатических очагах при минимальных лучевых нагрузках на красный костный мозг, а также быстро выводиться из органов и здоровой костной ткани почками [Murray, Du, 2021].

Сегодня в мировой практике для терапии костных метастазов используются РФЛП, меченные ^{32}P , ^{89}Sr , ^{90}Y , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re и др. [Murray, Du, 2021; Handkiewicz-Junak et al., 2018; Крылов и др., 2005; Джужа, Саган, 2010]. Однако в России уже многие годы применяются всего лишь два остеотропных РФЛП: ^{89}Sr -хлорид и ^{153}Sm -оксабифор. По механизму действия они близки к зарубежным аналогам ^{89}Sr -Метастрон и ^{153}Sm -EDTMP соответственно [Beiki et al., 2013; Pacilio et al., 2014]. В настоящее время в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России проводятся клинические испытания третьего отечественного РФЛП, меченного ^{188}Re [Зырянов, Заголочина, 2018; Лиспе и др., 2018]. Там же изучаются фармакокинетические и дозиметрические характеристики, а также ведутся доклинические исследования и других перспективных отечественных остеотропных РФЛП [Петриев и др., 2008; Степаненко и др., 2015].

Так как РФЛП являются лекарственными препаратами, то для описания их кинетики могут применяться все методы моделирования, используемые в фармакологии [Сергиенко и др., 2003]. Однако они имеют много специфических свойств, таких как наличие в составе РН с малым периодом полураспада, отсутствие фармакологических эффектов, ускоренное выведение из крови, отсутствие связи с белками крови, тропность к конкретному органу или ткани и т. д. В связи с этим в ядерной медицине хорошо зарекомендовали себя простые камерные модели, которые описывают кинетику РФЛП системой линейных однородных дифференциальных уравнений первого порядка с постоянными коэффициентами — транспортными константами, не зависящими от времени [Синякова, 2005]. Результатом моделирования является идентификация транспортных констант аналитически или при помощи численных методов [Котина, 2010; Матвеев, 2020]. Сложность применения такого моделирования на практике заключается в двух аспектах. С одной стороны — в чрезмерном упрощении анатомо-физиологических особенностей организма при разбиении его на камеры, что может приводить к потере или искажению значимой для диагностики или терапии информации. С другой стороны — 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 параметры модели невозможно будет идентифицировать.

Поскольку фармакокинетика РН, включенного в состав конкретного РФЛП, является индивидуализированной и зависит как от химической структуры самого РФЛП [Тищенко и др., 2017], так и от характера его обращения в организме человека, любое заимствование зарубежных данных по другим РФЛП некорректно (необходимо использовать отечественные результаты

измерений и данные, полученные на их основе). Поэтому существует необходимость в разработке оригинальных математических методов и моделей исследования кинетических и дозиметрических характеристик отечественных остеотропных РФЛП. Причем проводить такие исследования желательно в каждой клинике, где осуществляется РНТ больных с костными метастазами. И только после этого, опираясь на результаты данных исследований, следует осуществить разработку соответствующих методик и рекомендаций.

В последние годы активно строятся и открываются центры ядерной медицины во многих городах России. Одним из актуальных направлений их деятельности является лечение костных метастазов с помощью отечественных остеотропных РФЛП. Однако публикаций, посвященных исследованию их кинетических и дозиметрических характеристик на основе математического моделирования, в отечественной литературе очень мало [Тищенко, 2021]. Это явилось отправной точкой в нашей работе, целью которой стало создание программного комплекса фармакокинетического моделирования и расчета индивидуальных поглощенных доз при РНТ костных метастазов с помощью отечественных РФЛП, а также его апробация на конкретных клинических данных. В соответствии с целью были поставлены следующие задачи: 1) разработка математической модели кинетики остеотропного РФЛП; 2) идентификация параметров модели (транспортных констант) на основе клинических данных радиометрических измерений; 3) расчет поглощенных доз в критических органах и тканях; 4) сравнительный анализ результатов моделирования для РФЛП, меченных ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{188}Re .

2. Модель кинетики и идентификация параметров

С учетом особенностей кинетики остеотропных РФЛП в организме человека [Сергиенко и др., 2003] для расчета их индивидуальных фармакокинетических и дозиметрических характеристик при РНТ предлагается четырехкамерная математическая модель (из четырех компартментов) [Матвеев, Корнеева, 2018], геометрическая иллюстрация которой представлена на рис. 1. Данная модель включает в себя камеру кровеносной системы (Наема), камеру костной ткани с метастазами (Os, Mts), камеру почек (Renis) и камеру мочевого пузыря с мочой (Urina). Функции удержания активности РФЛП в камерах обозначены как F_H , F_M , F_R и F_U , а транспортные константы — как K_{HM} , K_{MH} , K_{HR} и K_{RU} соответственно. Также учитывается радиоактивный распад РН в составе РФЛП, постоянная распада которого обозначена буквой λ . Для ^{89}Sr , ^{153}Sm и ^{188}Re $\lambda \approx 0,0006$, $0,0149$ и $0,0408$ ч $^{-1}$ соответственно.

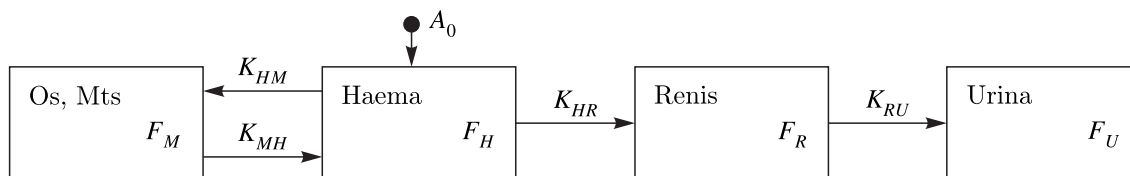


Рис. 1. Геометрическая иллюстрация модели кинетики

Отметим, что в литературе описаны и более сложные модели кинетики остеотропных РФЛП, например пятикамерная модель [Доля и др., 2008] с отдельными камерами для костной ткани и костных метастазов. Такие модели содержат больше транспортных констант, идентификация которых становится сложнее в математическом плане и требует получения дополнительных радиометрических данных. Однако результаты расчета индивидуальных фармакокинетических и дозиметрических характеристик РФЛП в аналогичных камерах разных моделей с учетом погрешности практически не различаются [Матвеев, Корнеева, 2018]. Представленная на рис. 1 четырехкамерная модель с этой точки зрения является наиболее простой.

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

$$\begin{cases} \frac{dF_H(t)}{dt} = K_{MH}F_M(t) - (K_{HM} + K_{HR} + \lambda)F_H(t), \\ \frac{dF_M(t)}{dt} = K_{HM}F_H(t) - (K_{MH} + \lambda)F_M(t), \\ \frac{dF_R(t)}{dt} = K_{HR}F_H(t) - (K_{RU} + \lambda)F_R(t), \\ \frac{dF_U(t)}{dt} = K_{RU}F_R(t) - \lambda F_U(t) \end{cases} \quad (1)$$

с начальными условиями:

$$F_H(0) = 1, \quad F_M(0) = 0, \quad F_R(0) = 0, \quad F_U(0) = 0. \quad (2)$$

Функции удержания активности здесь и далее выражены в относительных единицах (на единицу введенной активности A_0).

Задача идентификации транспортных констант математической модели решается с помощью функционала невязки $F(K_{HM}, K_{MH}, K_{HR}, K_{RU})$, который задает меру отклонения расчетной в рамках данной модели характеристики от ее клинических значений в заданные моменты времени t_i . В качестве таких значений в данной работе использовались результаты радиометрических измерений кумулятивной активности РФЛП в моче при $t_i = 9, 12, 26$ и 36 ч. Тогда функционал невязки принимает вид

$$F(\vec{K}) = \sum_{i=1}^4 \left\{ F_U^{\text{расч}}(t_i) - F_U^{\text{клин}}(t_i) \right\}^2, \quad (3)$$

где $\vec{K} = [K_{HM}, K_{MH}, K_{HR}, K_{RU}]$ — вектор кинетических параметров математической модели. Для определения истинных индивидуальных значений транспортных констант требуется решить вариационную задачу по нахождению минимума функционала (3), т. е.

$$\delta F(\vec{K}) \Big|_{\substack{K_{HM} > 0, K_{MH} > 0, \\ K_{HR} > 0, K_{RU} > 0}} = 0, \quad \delta^2 F > 0, \quad (4)$$

при условии положительных значений всех транспортных констант, которые в данном случае приобретают смысл вариационных параметров. Найденные таким образом истинные значения транспортных констант далее подставляются в решения $F = F(t)$ системы уравнений (1) для построения кривых «активность–время» и расчета индивидуальных фармакокинетических и дозиметрических характеристик.

3. Расчет фармакокинетических и дозиметрических характеристик

К фармакокинетическим характеристикам РФЛП относятся биологические и эффективные значения периодов полувыведения их из органов и тканей организма, максимальные значения кумулятивной активности в органах и тканях и времена их достижения, клиренс крови, кажущийся объем распределения и др. [Сергиенко и др., 2003]. Дозиметрическими характеристиками РФЛП являются поглощенные радиационные дозы в органах и тканях. Рассчитать эти характеристики можно для всех камер модели на основе идентифицированных индивидуальных транспортных констант в организме конкретного пациента [Матвеев, Корнеева, 2018]. Наиболее значимыми параметрами для дозиметрического планирования и оценки качества РНТ являются эффективные периоды полувыведения, максимальные значения кумулятивной активности и времена их достижения, а также поглощенные дозы в критических органах и тканях [Murray, Du, 2021].

Эффективные периоды полувыведения T могут быть выражены непосредственно через транспортные константы накопления и выведения РФЛП в камерах либо определены по модельным кривым «активность–время» как промежуток времени, за который максимальное значение кумулятивной активности в камере F^{\max} уменьшается ровно в два раза:

$$F_H(t = T_H) = \frac{1}{2}, \quad F_M(t = T_M) = \frac{F_M^{\max}}{2}, \quad F_R(t = T_R) = \frac{F_R^{\max}}{2}, \quad F_U(t = T_U) = \frac{F_U^{\max}}{2}. \quad (5)$$

Максимальные значения кумулятивной активности в камерах F^{\max} и времена их достижения t^{\max} рассчитываются на основе решения системы (1). Значения t^{\max} находятся из решения уравнений

$$\frac{dF_M}{dt}(t = t_M^{\max}) = 0, \quad \frac{dF_R}{dt}(t = t_R^{\max}) = 0, \quad \frac{dF_U}{dt}(t = t_U^{\max}) = 0. \quad (6)$$

Подставляя далее найденные из (6) значения t_M^{\max} , t_R^{\max} и t_U^{\max} в соответствующие решения системы уравнений (1), находим значения F^{\max} в камерах:

$$F_M^{\max} = F_M(t_M^{\max}), \quad F_R^{\max} = F_R(t_R^{\max}), \quad F_U^{\max} = F_U(t_U^{\max}). \quad (7)$$

Отметим, что все значения F^{\max} и t^{\max} также могут быть определены по модельным кривым «активность–время».

Поглощенная доза в j -органе (ткани) определяется через площадь под кривой «активность–время» в соответствующей j -камере [Матвеев, Корнеева, 2018]:

$$D_j = kA_0 \frac{\langle E_\beta \rangle}{m_j} \int_0^\infty F_j(t) dt, \quad (8)$$

где m_j — масса j -органа, k — коэффициент пропорциональности, $\langle E_\beta \rangle$ — средняя энергия β -частиц распада РН в составе РФЛП (значения приведены, например, в [Крылов и др., 2005]). В формуле (8) учитывается вклад только от β -частиц, так как именно они оказывают существенный терапевтический эффект [Джужа, Саган, 2010].

Поглощенная доза на мочевой пузырь рассчитывалась с учетом его периодического опорожнения. Поскольку в системе (1) четвертое уравнение для F_U не учитывает мочеиспускание, то формула (8) приведет к завышенным значениям поглощенной дозы в мочевом пузыре. В результате учета периодического опорожнения мочевого пузыря формула (8) модифицируется и представляется в виде суммы интегральных слагаемых (площадей под участками кривой) в течение каждого цикла между опорожнениями:

$$D_U = \sum_{i=1}^N D_i = kA_0 \frac{\langle E_\beta \rangle}{m_U} \sum_{i=1}^N S_i, \quad S_i = \int_{t_{i-1}}^{t_i} F_U(t) dt - F_U(t_{i-1})\Delta t, \quad (9)$$

где $\Delta t = t_i - t_{i-1}$ — интервал времени между опорожнениями мочевого пузыря (временной цикл), D_i — поглощенная доза за i -цикл. Суммирование продолжается до тех пор, пока не выполнится условие $S_{i=N} \leq \varepsilon$, где ε — малое значение, задаваемое требуемой точностью расчета поглощенной дозы по формуле (9). Сущность методики расчета поглощенной дозы D_U на мочевой пузырь проиллюстрирована в работе [Матвеев, Корнеева, 2018].

4. Результаты и обсуждение

Процедура минимизации (4) при идентификации транспортных констант модели и расчет индивидуальных фармакокинетических и дозиметрических характеристик РФЛП по формулам (5)–(9) были проведены на ПЭВМ с помощью разработанного по изложенной выше методике программного комплекса на языке программирования C++ в среде Visual Studio [Матвеев, 2018]. Для нахождения минимума функции нескольких переменных (3) использовался метод Хука–Дживса [Хук, Дживс, 1961]. Минимизация функционала и расчеты значений параметров проводились с точностью $\varepsilon = 0,001$. Использование программного комплекса позволяет существенно снизить затраты времени на математические расчеты, не вдаваясь в их подробности, что дает возможность адаптировать его к рабочему месту врача-радиолога. В качестве исходных клинических данных для моделирования были взяты результаты измерения массы тела и радиометрии мочи пяти пациентов, полученные в работе [Доля и др., 2007] при проведении РНТ костных метастазов с использованием РФЛП « ^{153}Sm -оксабифор».

На рис. 2 приведены рассчитанные на основе клинических данных модельные кривые «активность–время» в камере мочевого пузыря. Номер пациента обозначен цифрой справа от соответствующей кривой. Клинические значения для каждого пациента изображены на рис. 2 кружочками. Видно, что достигается хорошее соответствие рассчитанных значений (модельных кривых) накопленной активности ^{153}Sm в моче с соответствующими радиометрическими данными для всех пациентов.

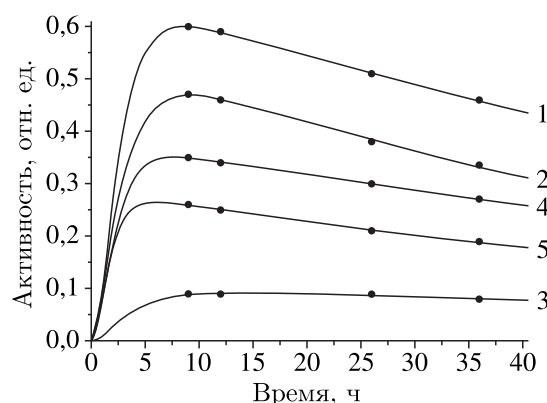


Рис. 2. Клинические значения активности ^{153}Sm в моче и рассчитанные на их основе модельные кривые «активность–время» для пяти пациентов

В таблице 1 приведены полученные значения кинетических параметров четырехкамерной модели — идентифицированные на основе клинических данных индивидуальные транспортные константы для пяти пациентов, а также рассчитанные по формулам (5) эффективные периоды полувыведения РФЛП из плазмы крови, костной ткани и почек. Расчет периода полувыведения из камеры мочевого пузыря не производился в связи с тем, что он не имеет клинического значения. В таблице 2 приведены индивидуальные значения фармакокинетических характеристик — рассчитанные по формулам (6) и (7) максимальные значения относительной кумулятивной активности в камерах костной ткани, почек, мочевого пузыря и времена их достижения.

К сожалению, в отечественных публикациях отсутствуют аналогичные результаты радиометрии мочи при РНТ с использованием других РН. Поэтому было сделано предположение о схожей фармакокинетике остеотропных РФЛП, меченных разными РН (^{153}Sm -оксабифор, ^{89}Sr -хлорид, ^{188}Re -золерен), поскольку все эти препараты обладают тропностью к костной ткани. Результаты моделирования с применением всех трех РН были выполнены для пациента № 5 и также приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Идентифицированные транспортные константы модели (ч^{-1}) и соответствующие им эффективные периоды полувыведения (ч)

№ пациента, РН	Транспортные константы				Периоды полувыведения		
	K_{HM}	K_{MH}	K_{HR}	K_{RU}	T_H	T_M	T_R
1, Sm-153	0,199	0,018	0,416	0,833	1,1	32,2	3,7
2, Sm-153	0,750	0,002	0,935	0,390	0,4	47,9	3,5
3, Sm-153	0,819	0,010	0,100	0,295	0,8	49,0	5,3
4, Sm-153	0,444	0,010	0,282	0,932	0,9	43,4	3,2
5, Sm-153	0,803	0,005	0,328	0,999	0,6	47,5	2,5
5, Sr-89	0,582	0,005	0,238	0,920	0,8	353,0	3,1
5, Re-188	0,866	0,004	0,357	0,999	0,5	20,1	2,3

Таблица 2. Индивидуальные значения максимальной активности в камерах (отн. ед.) и времена их достижения (ч)

№ пациента, РН	F_M^{\max}	t_M^{\max}	F_R^{\max}	t_R^{\max}	F_U^{\max}	t_U^{\max}
1, Sm-153	0,272	5,2	0,208	1,4	0,600	8,7
2, Sm-153	0,422	2,8	0,352	1,1	0,469	9,3
3, Sm-153	0,810	4,4	0,062	1,8	0,093	14,1
4, Sm-153	0,541	5,1	0,123	1,2	0,350	7,8
5, Sm-153	0,657	3,8	0,112	0,9	0,265	6,0
5, Sr-89	0,696	7,3	0,101	1,2	0,498	640,0
5, Re-188	0,608	2,8	0,114	0,9	0,234	4,6

Из таблицы 1 видно, что значение индивидуальной транспортной константы K_{MH} , характеризующей транспорт РФЛП из костной ткани в кровь, от 10 до 200 раз меньше значений других транспортных констант K_{HM} , K_{HR} и K_{RU} , значения которых сопоставимы друг с другом. Процесс выделения РФЛП из кости в кровь описывает ремоделирование костной ткани, и, как следует из сравнения значений идентифицированных транспортных констант, им можно пренебрегать при РНТ, полагая $K_{MH} \approx 0$. Например, в работе [Доля, Матусевич, 2007] ремоделирование костной ткани не учитывалось, что существенно упростило аналитическое решение системы дифференциальных уравнений (1), а также расчет фармакокинетических и дозиметрических характеристик. Малые значения константы K_{MH} , в свою очередь, обуславливают более высокие значения эффективного периода полувыведения РФЛП из костной ткани T_M . Все рассмотренные РФЛП достаточно быстро выводятся из крови и почек (значения T_H и T_R не превышают 1,1 и 5,3 ч соответственно). При этом максимальные значения накопленной активности в почках в несколько раз меньше, чем в костной ткани (см. таблицу 2).

Для пациента № 5 в результате моделирования с ^{153}Sm , ^{89}Sr и ^{188}Re получены близкие значения соответствующих транспортных констант, что является следствием предположения о схожей фармакокинетике остеотропных РФЛП, меченных ими (см. таблицу 1). При этом РФЛП, меченные ^{153}Sm и ^{188}Re , также характеризуются близкими значениями периодов полувыведения, максимальной активности в камерах и временами их достижения (см. таблицу 2). Это обусловлено небольшими различиями в значениях их периодов полураспада (46 и 17 ч). Напротив, у ^{89}Sr существенно большее значение периода полураспада (1210 ч) обуславливает увеличение фармакокинетических характеристик меченного им РФЛП в тканях, в которых он депонируется (в костной ткани это эффективный период полувыведения и время достижения максимальной активности, в моче — время достижения максимальной активности).

Рассмотрим фармакокинетику остеотропных РФЛП подробнее. Для этого обратимся к восстановленным в рамках четырехкамерной модели индивидуальным кривым «активность–время»

в каждой камере. В качестве примера на рис. 3 приведены кривые «активность–время», рассчитанные при решении задачи Коши (1)–(2) с использованием индивидуальных транспортных констант (таблица 1) для пациента № 5.

Камера кровеносной системы является центральной камерой в фармакокинетической модели и взаимодействует со всеми другими камерами. Поэтому кинетика активности РФЛП в крови особо чувствительна к значениям сразу трех транспортных констант — K_{HM} , K_{MH} и K_{HR} , — приведенных в таблице 1. Вначале наступает быстрый спад кривых крови, обусловленный двумя параллельными процессами — активной абсорбцией РФЛП в костную ткань (характеризуется константой K_{HM}) и экскрецией РФЛП в камеру почек (характеризуется константой K_{HR}). Данная фаза клиренса крови соответствует α -фазе в клинической фармакокинетике [Сергиенко и др., 2003]. После 2–6 ч от начала РНТ на этих кривых появляются участки, сходные с медленно убывающими прямыми. За это время накопленная активность РФЛП в кости достигает максимума (см. таблицу 2). Далее начинается очень медленное выделение РФЛП из депонирующей ткани в кровь (характеризуется константой K_{MH}) с его последующим радиоактивным распадом и экскрецией (β -фаза). Рассчитанные эффективные периоды полувыведения РФЛП из крови для всех пациентов лежат в диапазоне от 0,4 до 1,1 ч, а смена α -фазы на β -фазу наступает примерно за время, равное пяти эффективным периодам полувыведения (2–6 ч).

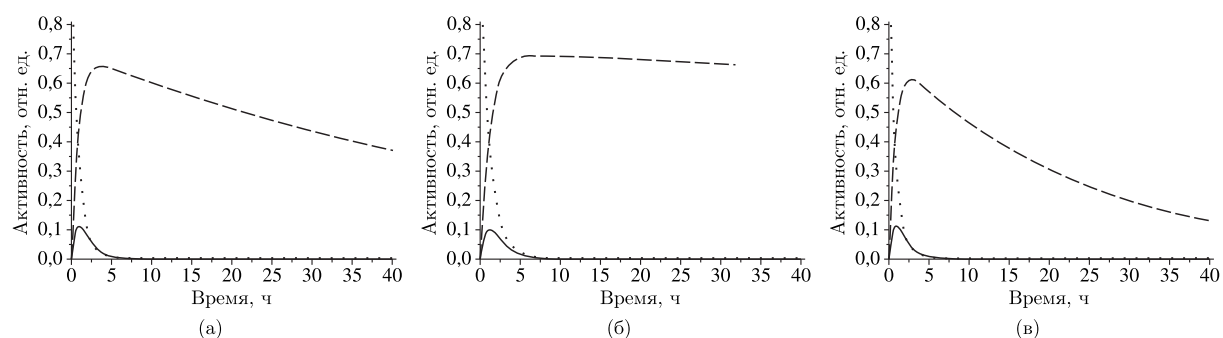


Рис. 3. Модельные кривые «активность–время» для РФЛП, меченных ^{153}Sm (а), ^{89}Sr (б), ^{188}Re (в), рассчитанные в камерах кровеносной системы (пунктирная), почек (сплошная), костной ткани (штриховая)

Из анализа кривых «активность–время» для других камер следует, что фармакокинетика РФЛП в организме пациентов является сугубо индивидуальной. Также индивидуальны и рассчитанные максимальные значения кумулятивных активностей в камерах и времена их достижения (см. таблицу 2). Поскольку идентификация всех четырех транспортных констант фармакокинетической модели проводилась на основе данных радиометрии мочи и достигнуто хорошее согласие расчетных значений кинетики РФЛП в камере мочевого пузыря с этими радиометрическими значениями (см. рис. 2), то можно с высокой степенью уверенности говорить о достоверности расчетных значений кинетики РФЛП и в других камерах модели (см. рис. 3). Таким образом, фармакокинетическая модель позволяет восстановить (определить) кинетику активности РФЛП в критических органах, в том числе в органах и тканях, в которых активность РФЛП невозможно либо затруднительно измерить с помощью приборов.

Из рис. 3 видно, что сравнительное моделирование с ^{153}Sm , ^{89}Sr и ^{188}Re показывает схожее поведение кривых «активность–время» в камерах кровеносной системы и почек для РФЛП, меченных ими. Напротив, в камере костной ткани, где они депонируются, выявляется существенное отличие в динамике выведения кумулятивной активности. И данный факт обусловлен именно большим различием значений периодов полураспада данных РН, поскольку биологические константы выведения K_{MH} у них примерно одинаковые (см. таблицу 1). Наибольшая эффективная скорость выведения из костной ткани характерна для РФЛП, меченного ^{188}Re . Медленнее

всего из нее выводится ^{89}Sr . Так как у ^{89}Sr отсутствует γ -излучение, лечение с ним можно проводить амбулаторно без длительного нахождения пациента в клинике. Таким образом, его медленное выведение из костной ткани является преимуществом, так как терапевтический эффект будет длиться до полугода и более, а пациент может находиться в домашних условиях. Однако костный мозг получает большую дозовую нагрузку от ^{89}Sr , что является побочным эффектом и ограничением к его применению. У ^{153}Sm и ^{188}Re в спектре присутствует γ -излучение, и РНТ с ними проводится исключительно в стационаре и требует пребывания пациента в так называемых активных палатах. Особенности фармакокинетики РФЛП, меченного ^{188}Re , прежде всего большая эффективная скорость выведения из костной ткани по сравнению с ^{153}Sm (см. таблицу 1, значения T_M), в совокупности с его ядерно-физическими характеристиками [Петриев и др., 2008] и генераторным способом получения самого ^{188}Re в условиях клиники позволяют считать данный РФЛП наилучшим с этой точки зрения.

На основе идентифицированных параметров математической модели (индивидуальных транспортных констант) по формулам (8) и (9) были проведены расчеты поглощенных радиационных доз при РНТ в костных тканях (кость, эндостальный слой, красный костный мозг) и метастазах, крови, почках и мочевом пузыре. В таблице 3 приведены значения поглощенных доз для пяти пациентов, рассчитанные на единицу введенной активности РФЛП, меченного ^{153}Sm , а для пациента № 5 — также и РФЛП, меченных ^{89}Sr и ^{188}Re .

Таблица 3. Рассчитанные поглощенные дозы на критические органы и ткани (мГр/мКи)

№ пациента, РН	Масса, кг	Костные метастазы (на 100 г)	Костная ткань	Эндостальный слой кости	Красный костный мозг	Кровь	Почки	Мочевой пузырь
1, Sm-153	55	546	5,8	43,2	15,3	2,4	18,0	18,1
2, Sm-153	70	1344	11,3	83,5	29,6	0,6	26,9	14,5
3, Sm-153	30	2593	50,8	375,8	132,9	3,8	10,3	2,8
4, Sm-153	40	1506	22,2	163,7	57,9	3,0	10,2	10,7
5, Sm-153	80	2059	15,1	111,9	39,6	0,9	6,4	8,5
5, Sr-89	80	43 603	320,6	2369,7	838,5	7,4	43,0	37,5
5, Re-188	80	2705	19,9	147,0	52,0	2,5	19,3	25,2

Как видно из таблицы 3, при одинаковой введенной активности РФЛП, меченного ^{153}Sm , значения поглощенных доз в костных метастазах у пяти пациентов различаются в несколько раз, что, несомненно, связано с их индивидуальными особенностями. Говорить о средней поглощенной дозе (1610 мГр/мКи) для всех пациентов в таком случае нецелесообразно, поскольку она не будет отражать реальной картины исхода РНТ (в одном случае можно получить избыточное облучение костной ткани в целом, а в другом — недостаточное терапевтическое воздействие и, как следствие, неблагоприятный исход самой терапии). Обычно вводимая терапевтическая активность РФЛП « ^{153}Sm -оксабифор» составляет 1 мКи/кг, т. е. зависит от массы тела пациента. С учетом этого минимальное значение поглощенной дозы в 30 Гр достигается в костных метастазах пациента № 2, а максимальное — 165 Гр у пациента № 5. У остальных трех пациентов значения поглощенных доз в костных метастазах лежат в рекомендуемых терапевтических пределах 60–120 Гр [Murray, Du, 2021]. Следовательно, для пациента № 2 для достижения терапевтического эффекта необходимо введение большего количества активности РФЛП (примерно 2 мКи/кг), а для пациента № 5 это количество должно быть уменьшено во избежание избыточного облучения здоровых тканей и органов (примерно до 0,5–0,75 мКи/кг). Поэтому индивидуальному дозиметрическому планированию РНТ с применением математического моделирования и предварительной КТ/ОФЭКТ диагностике следует уделять огромное внимание.

Вариации рассчитанных с ^{153}Sm дозовых нагрузок на эндостальный слой кости, красный костный мозг, кровь, почки и мочевого пузыря для первых четырех пациентов не превышают предельно допустимых значений (для эндостального слоя — 7,5 Гр, для красного костного мозга — 2,5 Гр, для почек и мочевого пузыря — 3 Гр) [Пределы поступления... , 1982]. При этом цикл опорожнения мочевого пузыря был принят равным 3 ч. Для пациента № 5 при уменьшении вводимой активности до 0,75 мКи/кг значения поглощенных доз в этих органах и тканях также становятся толерантными.

Кроме того, в процессе моделирования и расчета поглощенных доз в мочевом пузыре с использованием формулы (9) была выявлена монотонная зависимость дозовых нагрузок на мочевой пузырь от временного цикла его опорожнения: чем чаще опорожняется мочевой пузырь, тем поглощенная доза в нем за весь курс РНТ меньше. Подробнее эта зависимость описана в работе [Матвеев, Корнеева, 2018], там же приведена гистограмма рассчитанных поглощенных доз в мочевом пузыре в зависимости от цикла его опорожнения. Поэтому при расчете поглощенной дозы в мочевом пузыре необходимо более точно учитывать временной цикл его опорожнения для каждого конкретного пациента.

Для пациента № 5 также были проведены расчеты поглощенных доз от РФЛП, меченных ^{89}Sr и ^{188}Re . Из таблицы 3 видно, что лучевые нагрузки в костных тканях и метастазах от ^{188}Re примерно соответствуют нагрузкам от ^{153}Sm , ненамного превышая их значения. В то время как эти же нагрузки от ^{89}Sr примерно в 20 раз выше, что прежде всего обусловлено его длительным периодом полураспада по сравнению с ^{153}Sm и ^{188}Re . Длительный период полураспада создает хорошие возможности для хранения и перевозок ^{89}Sr -хлорида, но он же является и серьезным ограничением по вводимой активности из-за высокой миелотоксичности. И если вводимая в организм пациента активность ^{188}Re примерно соответствует вводимой активности ^{153}Sm (0,5–1 мКи/кг), то эта же активность для ^{89}Sr должна быть существенно меньше (обычно вводят 0,04–0,06 мКи/кг). Например, для пациента № 5 с массой тела 80 кг при введении активности ^{153}Sm в количестве 1 мКи/кг поглощенная доза в костных метастазах (на 100 г) достигает значения 165 мКи. Для достижения этого же значения поглощенной дозы в костных метастазах вводимая активность ^{188}Re должна составлять 0,75 мКи/кг, а ^{89}Sr — всего лишь 0,05 мКи/кг.

5. Заключение

Рассмотрены особенности расчета фармакокинетических и дозиметрических характеристик отечественных остеотропных РФЛП на основе четырехкамерной математической модели их транспорта в организме человека при РНТ костных метастазов. До сих пор в амбулаторном применении актуальным РФЛП можно считать ^{89}Sr -хлорид в связи с отсутствием в его спектре γ -излучения, однако из-за длительного периода полураспада ^{89}Sr от применения этого РФЛП велик риск развития миелотоксических эффектов, что ограничивает его частое использование. Напротив, радионуклиды ^{153}Sm и ^{188}Re обладают γ -излучением, что позволяет применять методику индивидуального дозиметрического планирования РНТ с мечеными ими РФЛП в клинике. Однако получение ^{153}Sm непосредственно в ядерном реакторе и его относительно короткий период полураспада ограничивают применение ^{153}Sm -оксабифора во многих регионах нашей страны. Генераторный способ получения ^{188}Re ($^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$) в условиях клиники и его преимущественные перед другими РН ядерно-физические характеристики для РНТ позволяют считать меченные им РФЛП наиболее подходящими для широкого использования. В ближайшем будущем таким отечественным остеотропным РФЛП должен стать ^{188}Re -золерен.

С помощью созданного программного комплекса фармакокинетического моделирования и расчета индивидуальных поглощенных доз при РНТ на основе количественных данных радиометрии проб мочи пяти пациентов с костными метастазами идентифицированы основные

параметры математической модели кинетики — транспортные константы. Рассчитаны и проанализированы значимые для клинического анализа и оценки эффективности РНТ фармакокинетические характеристики (эффективные периоды полувыведения, значения максимальной активности в камерах модели и времена их достижения) и зависимости «активность–время» для критических органов и тканей. Показано, что особенности фармакокинетики РФЛП для каждого пациента являются сугубо индивидуальными, зависят от целого ряда характеристик самого пациента и не могут быть описаны усредненными кинетическими параметрами.

На основе полученных при моделировании зависимостей «активность–время» рассчитаны и проанализированы дозиметрические характеристики остеотропных РФЛП, меченных ^{153}Sm , ^{89}Sr и ^{188}Re (поглощенные дозы в костных тканях и метастазах, эндостальном слое кости, красном костном мозге, крови, почках и мочевом пузыре). Показано, что необходимая для достижения рекомендуемых значений поглощенных доз в костных метастазах (60–120 Гр) индивидуальная вводимая активность РФЛП варьирует в зависимости от массы пациента в достаточно широких пределах и составляет 0,5–1 мКи/кг для РФЛП, меченных ^{153}Sm или ^{188}Re , и 0,04–0,06 мКи/кг для РФЛП, меченного ^{89}Sr . При этом могут быть выявлены случаи недоили переоблучения костных тканей с метастазами (в том числе красного костного мозга), что может существенно снизить эффективность проведенной РНТ или неблагоприятно повлиять на состояние пациента впоследствии. Вариации рассчитанных дозовых нагрузок на кровеносную систему, почки и мочевой пузырь всех пациентов при введении в их организм соответствующих активностей РФЛП являются толерантными и не превышают предельно допустимых значений.

Рассчитываемые значения поглощенных доз очень чувствительны к кинетическим параметрам математической модели (транспортным константам). Также была выявлена монотонная зависимость поглощенной дозы в мочевом пузыре от временного цикла его опорожнения: чем чаще опорожняется мочевой пузырь, тем меньше поглощенная доза в нем за весь курс РНТ в целом. Поэтому при индивидуальном дозиметрическом планировании РНТ следует уделять особое внимание получению точных количественных данных радиометрии и на их основе — идентификации параметров моделирования.

Список литературы (References)

- Джужжа Д. А., Саган Д. Л. Паллиативная радионуклидная терапия костных метастазов // Променева диагностика, променева терапія. — 2010. — № 1. — С. 65–69.
Dzhuzha D. A., Sagan D. L. Palliativnaya radionuklidnaya terapiya kostnyh metastazov [Palliative radionuclide therapy of bone metastases] // Promeneva diagnostika, promeneva terapiya. — 2010. — No. 1. — P. 65–69 (in Russian).
- Доля О. П., Клепов А. Н., Крылов В. В., Дроздовский Б. Я., Матусевич Е. С. Динамика накопления и выведения ^{153}Sm -оксабифора у больных с метастазами в кости при проведении радионуклидной терапии // Радиация и риск. — 2007. — № 2–4. — С. 39–47.
Dolya O. P., Klepov A. N., Krylov V. V., Drozdovskij B. Ya., Matusевич E. S. Dinamika nakopleniya i vyvedeniya ^{153}Sm -oksabifora u bol'nyh s metastazami v kosti pri provedenii radionuklidnoj terapii [Dynamics of accumulation and excretion of ^{153}Sm -oxabifor in patients with bone metastases during radionuclide therapy] // Radiation and Risk. — 2007. — No. 2–4. — P. 39–47 (in Russian).
- Доля О. П., Матусевич Е. С. Математическое моделирование кинетики транспорта остеотропного радиофармпрепарата в организме пациентов с метастазами в кости // Медицинская физика. — 2007. — № 2. — С. 40–50.
Dolya O. P., Matusевич E. S. Matematicheskoe modelirovanie kinetiki transporta osteotropnogo radiofarmpreparata v organizme pacientov s metastazami v kosti [Mathematical modeling of the kinetics of osteotropic radiopharmaceutical transport in the body of patients with bone metastases] // Medicinskaya fizika. — 2007. — No. 2. — P. 40–50 (in Russian).
- Доля О. П., Матусевич Е. С., Клепов А. Н., Кураченко Ю. А. Дозиметрическое обеспечение радионуклидной диагностики и терапии костных метастазов // Альманах клинической медицины. — 2008. — Т. 17. — С. 310–313.
Dolya O. P., Matusевич E. S., Klepov A. N., Kurachenko Yu. A. Dozimetricheskoe obespechenie radio-nuklidnoj diagnostiki i terapii kostnyh metastazov [Dosimetric provision of radionuclide diagnostics and therapy of bone metastases] // Almanac of Clinical Medicine. — 2008. — Vol. 17. — P. 310–313 (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 radionuklidnykh lekarstvennykh preparatov pri lechenii zlokachestvennykh 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).
- Крылов В. В., Дроздовский Б. Я., Цыб А. Ф.* Радионуклидная терапия в паллиативном лечении больных с метастазами в кости // Паллиативная медицина и реабилитация. — 2005. — № 3. — С. 45–53.
Krylov V. V., Drozdovskij B. Ya., Cyb A. F. Radionuklidnaya terapiya v palliativnom lechenii bol'nykh s metastazami v kosti [Radionuclide therapy in palliative care of patients with bone metastases] // Palliativnaya medicina i rehabilitaciya. — 2005. — No. 3. — P. 45–53 (in Russian).
- Лиене К., Лимурис Г., Крылов В. В., Кочетова Т. Ю.* Радионуклидная терапия препаратами ^{188}Re в онкологии // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. — 2018. — № 4. — С. 34–42.
Liepe K., Limuris G., Krylov V. V., Kochetova T. Yu. Radionuklidnaya terapiya preparatami ^{188}Re v onkologii [Radionuclide therapy with ^{188}Re drugs in oncology] // Onkologicheskij zhurnal: luchevoj diagnostika, luchevoj terapiya. — 2018. — No. 4. — P. 34–42 (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 radionuklidnykh issledovanij [Program complex «Diagnostics» for processing radionuclide research] // Vestnik of Saint Petersburg University. — 2010. — No. 2. — P. 100–113 (in Russian).
- Матвеев А. В.* Моделирование кинетики радиофармпрепаратов с изотопами йода в задачах ядерной медицины // Компьютерные исследования и моделирование. — 2020. — № 4. — С. 883–905.
Matveev A. V. Modelirovanie kinetiki radiofarmpreparatov s izotopami joda v zadachah yadernoj mediciny [Modeling the kinetics of radiopharmaceuticals with iodine isotopes in nuclear medicine problems] // Computer Research and Modeling. — 2020. — No. 4. — P. 883–905 (in Russian).
- Матвеев А. В., Корнеева М. Ю.* Модель кинетики остеотропного радиофармпрепарата и определение поглощенных доз при радионуклидной терапии костных метастазов // Вестник Омского университета. — 2018. — № 1. — С. 35–42.
Matveev A. V., Korneeva M. Yu. Model' kinetiki osteotropnogo radiofarmpreparata i opredelenie pogloshchennykh doz pri radionuklidnoj terapii kostnykh metastazov [Model of kinetics of osteotropic radiopharmaceutical and determination of absorbed doses in radionuclide therapy of bone metastases] // Herald of Omsk University. — 2018. — No. 1. — P. 35–42 (in Russian).
- Матвеев А. В.* Фармакокинетическое моделирование и расчет поглощенных доз при радионуклидной терапии костных метастазов. — Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2018616431, 01.06.2018. Заявка № 2018613961 от 19.04.2018.
Matveev A. V. Farmakokineticheskoe modelirovanie i raschet pogloshchennykh doz pri radionuklidnoj terapii kostnykh metastazov [Pharmacokinetic modeling and calculation of absorbed doses in radionuclide therapy of bone metastases]. — Certificate of state registration of the computer program RU 2018616431, 01.06.2018 (in Russian).
- Петриев В. М., Афанасьева Е. Л., Скворцов В. Г.* Остеотропные радиофармпрепараты на основе фосфоновых кислот для лечения костных метастазов человека (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. — 2008. — № 5. — С. 3–10.
Petriev V. M., Afanas'eva E. L., Skvortsov V. G. Osteotropic radiopharmaceuticals based on phosphonic acids for the treatment of bone metastases in humans (review) // Pharmaceutical Chemistry Journal. — 2008. — Vol. 42. — P. 233–240. (Original Russian paper: *Petriev V. M., Afanas'eva E. L., Skvortsov V. G.* Osteotropnye radiofarmpreparaty na osnove fosfonovykh kislot dlya lecheniya kostnykh metastazov cheloveka (obzor) // Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. — 2008. — No. 5. — P. 3–10.)
- Пределы поступления радионуклидов для работающих с ионизирующим излучением. — Публикация 30 МКРЗ. — М.: Энергоатомиздат, 1982. — 136 с.
Predely postupleniya radionuklidov dlya rabotayushchih s ioniziruyushchim izlucheniem. — Publikaciya 30 MKRZ [Limits of radionuclide intake for those working with ionizing radiation. ICRR Publication No. 30]. — Moscow: Energoatomizdat, 1982. — 136 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. (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.)
- Степаненко В. Ф., Яськова Е. К., Белуха И. Г., Петриев В. М., Скворцов В. Г., Колыженков Т. В., Петухов А. Д., Дубов Д. В. Расчеты доз внутреннего облучения нано-, микро- и макробиоструктур электронами, бета-частицами и квантовым излучением различной энергии при разработке и исследовании новых РФП в ядерной медицине // Радиация и риск. — 2015. — № 1. — С. 35–60.
Stepanenko V.F., Yas'kova E.K., Beluha I.G., Petriev V.M., Skvortsov V.G., Kolyzhenkov T.V., Petuhov A.D., Dubov D.V. Raschety doz vnutrennego oblucheniya nano-, mikro- i makrobiostруктур elektronami, beta-chasticami i kvantovym izlucheniem razlichnoj energii pri razrabotkah i issledovaniyah novyh RFP v yadernoj medicine [The calculation of internal irradiation of nano-, micro- and macro-biostructures by electrons, beta particles and quantum radiation of different energy for the development and research of new radiopharmaceuticals in nuclear medicine] // Radiation and Risk. — 2015. — No. 1. — P. 35–60 (in Russian).
- Тищенко В. К. Фармакокинетические и дозиметрические характеристики остеотропных радиофармацевтических препаратов и их зависимость от химической структуры и технологии получения: дисс. ... д. б. н. — Москва, 2021. — 315 с.
Tishchenko V.K. Farmakokineticheskie i dozimetricheskie karakteristiki osteotropnyh radio-farmaceuticheskikh preparatov i ih zavisimost' ot himicheskoy struktury i tekhnologii polucheniya [Pharmacokinetic and dosimetric characteristics of osteotropic radiopharmaceuticals and their dependence on the chemical structure and production technology]: diss. ... d. b. n. — Moscow, 2021. — 315 p. (in Russian).
- Тищенко В. К., Петриев В. М., Смoryзанова О. А., Михайловская А. А. Влияние химической структуры фосфоновых кислот, меченных Re-188, на их поведение в организме лабораторных животных // Радиация и риск. — 2017. — № 1. — С. 78–88.
Tishchenko V.K., Petriev V.M., Smoryzanova O.A., Mihajlovskaya A.A. Vliyanie himicheskoy struktury fosfonovykh kislot, mechennykh Re-188, na ih povedenie v organizme laboratornykh zivotnykh [Effect of chemical structure of some phosphonic acids labeled with Re-188 on their behavior in laboratory animals] // Radiation and Risk. — 2017. — No. 1. — P. 78–88 (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 chislovykh i statisticheskikh problem [Direct search for solutions to numerical and statistical problems]. — Moscow: Mir, 1961. — 219 p. (in Russian).
- Beiki D., Haddad P., Fallahi B., Keyvan A., Gholamrezanezhad A., Mirzaei H., Saghari M., Amouzegar-Hashemi F., Kazemian A., Fard-Esfahani A., Eftekhari M. Effectiveness and complications of ¹⁵³Sm-EDTMP in palliative treatment of diffuse skeletal metastases // Iranian Journal of Nuclear Medicine. — 2013. — Vol. 21, No. 1. — P. 26–32.
- Handkiewicz-Junak D., Poeppel T.D., Bodei L., Aktolun C., Ezziddin S., Giammarile F., Delgado-Bolton R.C., Gabriel M. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. — 2018. — Vol. 45. — P. 846–859.
- Murray I., Du Y. Systemic radiotherapy of bone metastases with radionuclides // Clinical Oncology. — 2021. — Vol. 33. — P. 98–105.
- Pacilio M., Ventroni G., Basile C., Ialongo P., Becci D., Mango L. Improving the dose-myelotoxicity correlation in radiometabolic therapy of bone metastases with ¹⁵³Sm-EDTMP // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. — 2014. — Vol. 41, No. 2. — P. 238–252.