

О.І. Солодянникова,
Н.П. Атаманюк,
В.П. Левченко,
Н.К. Родіонова,
В.М. Шевель,
С.С. Макеєв,
Г.Г. Сукач

ДУ Інститут онкології
АМН України, Київ

Інститут ядерних досліджень
НАН України,
ТОВ «Радіофарм», Київ

Результати доклінічного дослідження ^{99m}Tc -пертехнетату вітчизняного виробництва

Results of pre-clinical investigation of ^{99m}Tc -pertechnetate produced in Ukraine

Цель работы: Экспериментальное изучение фармакокинетики и фармакодинамики отечественного препарата ^{99m}Tc -пертехнетата для определения возможности его клинического применения.

Материалы и методы: Проведено експериментальне дослідження на крысах, мышах и кроликах фармакокинетики, острой токсичности, влияния ^{99m}Tc на состав периферической крови, пирогенности этого препарата производства ООО «Радиофарм», созданного на базе Института ядерных исследований НАН Украины.

Результаты: Из организма крыс ^{99m}Tc -пертехнетат выводится с эффективным периодом полувыведения 10,5 часа, что создает лучевую нагрузку на организм (поглощенную дозу) 0,035 сГр. Распределение препарата в организме неравномерное. Максимальное его содержание наблюдается в щитовидной железе и желудке. Эти органы можно считать критическими. Минимальное количество ^{99m}Tc -пертехнетата содержится в головном мозге. Препарат не вызывает существенных изменений в периферической крови крыс при внутривенном введении в дозе 5,7 МБк/кг и не производит при этом острого токсического воздействия на организм. При внутривенном введении ^{99m}Tc -пертехнетат не вызывает местнораздражающих реакций и, согласно экспериментальным исследованиям, не оказывает пирогенного воздействия на организм при введении в дозе 5,7 МБк/кг.

Выводы: Согласно данным экспериментальных исследований, ^{99m}Tc -пертехнетат отечественного производства (ООО «Радиофарм» на базе Института ядерных исследований НАН Украины) при введении дозы 5,7 МБк/кг (400 МБк на стандартную массу тела человека) не оказывает вредного влияния на организм подопытного животного.

Ключевые слова: фармакокинетика, фармакодинамика, ^{99m}Tc -пертехнетат.

Objective: To perform experimental investigation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of ^{99m}Tc -pertechnetate produced in Ukraine with the purpose to determine the possibility to use it in clinical conditions.

Material and Methods: The experimental study of pharmacokinetics, acute toxicity as well as the influence on the peripheral blood count, pyrogenicity of ^{99m}Tc -pertechnetate produced by RADIOFARM Ltd (Institute of Nuclear Research of Academy of Science of Ukraine) was performed on rats, mice and rabbits.

Results: ^{99m}Tc -pertechnetate was excreted from the rat organism with an effective half-excretion period of 10.5 hours, which corresponded to radiation load on the organism (absorbed dose) of 0.035 cGy. The radiopharmaceutical distribution in the organism was uneven. Its maximum amount was observed in the thyroid gland and stomach. These organs may be considered to be critical. Minimum ^{99m}Tc -pertechnetate amount was found in the brain. The radiopharmaceutical did not cause any considerable changes in the peripheral blood of the rats at intravenous administration of 5.7 MBq/kg. This dose did not cause acute toxicity. The experimental data suggests that ^{99m}Tc -pertechnetate administration did not cause local irritation and did not possess any pyrogenic effect at this dose.

Conclusion: Our investigation of ^{99m}Tc -pertechnetate produced by Institute of Nuclear Research of Academy of Science of Ukraine suggests that administration of 5.7 MBq/kg (400 MBq per a standard human body) does not affect the organism of experimental animals.

Key words: pharmacokinetics, pharmacodynamics, ^{99m}Tc -pertechnetate.

В Україні та за кордоном накопичено значний досвід застосування короткоживучого радіонукліду ^{99m}Tc -пертехнетату в діагностиці пухлин різних локалізацій і непухлинних уражень організму [1–4]. Препарат широко відомий як агент, що використовують при дослідженні уражень щитоподібної залози (ЩЗ), слинних залоз, міокарда, пухлин головного мозку. Методи позитивної діагностики пухлин м'яких тканин та кісток кінцівок і тулуба з ^{99m}Tc -пертехнетатом були вперше використані й апробовані в Інституті онкології АМН України [1, 5]. Застосовували радіофармацевтичний препарат (РФП) виробництва Росії.

Нині інститут для досліджень одержує РФП з Польщі та Узбекистану.

Залишається актуальною проблема використання ^{99m}Tc як мітки в різних препаратах для діагностики первинних і метастатичних пухлин. У зв'язку з цим дослідження з цією речовиною вітчизняного виробництва мають як наукове, так і практичне значення, оскільки зменшують залежність від зарубіжного виробника та знижують вартість діагностичного обстеження для онкологічного хворого.

Відомо, що до потенційних туморотропних препаратів висуваються певні вимоги, серед яких відсутність: а) токсичності при даній хемічній

формі його використання; б) високих променевих навантажень на організм хворого при багаторазовому введенні; в) проблем для кліматичної і детектування під час досліджень, пов'язаних з енергією радіонукліда, використовуваного для мітки. При цьому високою також має бути специфічність до пухлин. Саме цим вимогам відповідає ^{99m}Tc , тому подальше його застосування у сучасній онкології є перспективним. За визнанням президента останнього Міжнародного конгресу з використання радіонуклідів у діагностиці та лікуванні хворих (Відень, 2005 р.), ^{99m}Tc є ключем усієї ядерної медицини [4].

Метою наших досліджень було експериментальне вивчення фармакокінетики і фармакодинаміки вітчизняного препарату ^{99m}Tc -пертехнетату виробництва ТОВ «Радіофарм», створеного на базі Інституту ядерних досліджень НАН України для визначення можливості клінічного застосування. Отже ми провели експериментальні дослідження фармакокінетики, гострої токсичності, впливу ^{99m}Tc на склад периферичної крові та пірогенність препарату.

Методика дослідження

Проведено експериментальне випробування зазначеного препарату. Його отримували в стерильних завальцьованих флаконах, які транспортували спеціальним транспортом упакованими в стандартний УТК, транспортна категорія — 1 (дозвіл Головного державного санітарного лікаря Києва від 27.03.06 р., № 188). Розчин препарату безбарвний, прозорий, вихідна активність 96,0 МБк в 5 мл.

Досліди проведено на трьох видах тварин: білих лабораторних щурах лінії Вістар, білих безпородних мишах і кроликах породи Шиншила. Вивчення фармакокінетики ^{99m}Tc -пертехнетату проведено на 40 щурах-самцях лінії Вістар, масою 150–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварини були розподілені на 2 групи (по 20 особин). Піддослідним обох груп вводили внутрішньо (у хвостову вену) ^{99m}Tc -пертехнетат із розрахунку 5,7 МБк /кг маси тіла, що в перерахунку на стандартну масу тіла людини (70 кг) складає 400 МБк (індикаторна доза для проведення остеосцинтиграфії). При цьому фіксацію проводили з допомогою спеціально сконструйованого пристрою. Крім того, тваринам другої групи за добу перед введенням ^{99m}Tc давали з водою йодистий калій для встановлення впливу блокади ЩЗ на кінетику ^{99m}Tc -пертехнетату, оскільки відомо, що даний препарат найбільш тропно накопичується в ЩЗ. Для визначення реально введеної активності в організм тварин був приготовлений фантом ^{99m}Tc активністю 1,0 МБк, яку вводили із загального розчину в гумову медичну рукавичку, наповнену 200 мл води.

Визначення вмісту ^{99m}Tc -пертехнетату в організмі тварин проводили методом радіометрії тушок відразу після введення препарату (ці дані приймали за 100%), через 2, 4, 24, 48 годин після введення. Результати обчислю-

вали у відсотках до введеної активності. Визначали також вміст технецію в органах і тканинах щурів (кров, печінка, нирка, селезінка, легені, скелетний м'яз, гонади, стенова кістка, кістковий мозок, плунок, товстий кишечник, тонкий кишечник, ЩЗ, лімфатичні вузли шиї, головний мозок, серцевий м'яз) у різні терміни після введення препарату. Розподіл ^{99m}Tc -пертехнетату в органах і тканинах визначали методом радіометрії «сирих» проб, які зважували на електронних вагах AD300 фірми AXIS (Польща).

Радіометричні дослідження проводили на багатокалільному сцинтиляційному гамма-лічильнику для радіоімунологічних досліджень «Комп'юГамма-1282» фірми ЛКБ (Швеція), терміни досліджень — 2, 4, 24, 48 годин після введення препарату. Результати вивчення розподілу ^{99m}Tc -пертехнетату виражали у відносній питомій активності (ВПА), яку визначали за формулою

$$\text{ВПА} = \frac{\text{рахунок проби} \times 100 \%}{(\text{маса проби, г}) \times (\text{рахунок стандарту / г маси щура})}$$

Значення (рахунок стандарту/г маси щура) обчислювали, виходячи з реально введеної активності на грам маси тіла тварин, яку визначали методом радіометрії тушок на радіометрі ГТМ-01Ц відразу після введення радіонукліду.

Досліджували вплив внутрішнього введення ^{99m}Tc -пертехнетату на систему крові лабораторних щурів двох груп: 1 — без блокади ЩЗ; 2 — з її блокадою препаратом йоду (КІ).

Кров для дослідів забирали з хвостової вени тварин. Кількість лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів визначали меланжерно-камерним, а гемоглобін — фотокolorиметричним способом. Мазки крові забарвлювали за Паппенгеймом, лейкограми підраховували з 200 клітин. Дослідження виконували перед введенням ^{99m}Tc , через 2 години після нього, а далі в динаміці на 1, 3, 7-му добу.

Гостру токсичність препарату вивчали на 10 білих безпородних мишах обох статей масою 20–22 г. За 24 години до проведення досліджень їх переносили з віварію інституту до віварію відділення ядерної медицини, де утримували до кінця експерименту в умовах постійної температури приміщення. За 2 години до зважування у тварин забирали корм і воду. Досліджувані розчин ^{99m}Tc -пертехнетату підігрівали до 37 °С і в об'ємі 0,5 мл (0,057 МБк/10 г) вводили мишам у хвостову вену. Спостереження проводили пролягом 5 діб.

Дослідження ^{99m}Tc -пертехнетату на пірогенність виконували на 5 кролях породи Шиншила масою 1,9–2,0 кг, яких утримували на повноцінному раціоні віварію. За 1 добу до дослідження кролів переносили в приміщення лабораторії, де проводили випробування. Вечері перед дослідом у тварин забирали корм, воду давали без обмеження. Підігрітий до 37 °С препарат вводили в крайову вену вуха кроля. Перед цим за ходом вени вищипували шерсть у вушній раковині, шкіру дезинфікували спиртом. Введення здійснювали одноразовим стерильним шприцем із розрахунку 5,7 МБк/кг маси тіла. Перед введенням препарату у кролів двічі вимірювали температуру з інтервалом у 30 хв. Вимірювання здійснювали медичним ртутним термометром, який вводили в пряму кишку на глибину близько 4 см за внутрішній сфінктер, для чого на термометр надягали обмежувач. Результат останнього вимірювання приймали за вихідну температуру. Її вважали стабільною, якщо відмінності в показниках не перевищували 0,2 °С. Розчин ^{99m}Tc -пертехнетату вводили через 30 хв після останнього вимірювання температури. Для фіксації кролів використовували індивідуальний бокс у формі ящика з круглим вирізом на передній стінці. Через 0,5 години після введення препарату тричі вимірювали температуру тіла кролів з інтервалами в 1 годину.

Результати та їх обговорення

Кінетика ^{99m}Tc -пертехнетату

Оскільки за даними літератури ^{99m}Tc -пертехнетат накопичується в значній кількості в ЩЗ і справляє радіаційний вплив на неї, ми вивчали кінетику препарату в організмі тварин без блокади ЩЗ та її блокадою розчином КІ.

Результати визначення вмісту ^{99m}Tc -пертехнетату в організмі щурів показано в табл. 1.

Таблиця 1

Вміст ^{99m}Tc -пертехнетату в організмі щурів за результатами радіометрії тушок, $M \pm m$
 ^{99m}Tc -pertechnetate amount in the organism of rats
(carcass radiometry findings, $M \pm m$)

Термін дослідження, годин	Група тварин, яким вводили ^{99m}Tc		Вірогідність відмінностей, p
	без блокади ЩЗ $n=15$	з блокадою ЩЗ $n=15$	
Відразу після введення препарату	100	100	
2	$92,8 \pm 1,9$	$82,0 \pm 2,8$	$< 0,05$
4	$86,4 \pm 1,9$	$72,3 \pm 3,4$	$< 0,05$
24	$26,3 \pm 3,4$	$20,8 \pm 1,1$	$> 0,05$
48	фон	фон	—

Примітка: тут і далі залишкова радіоактивність наведена у відсотках до введеної, $M \pm m$.

За даними радіометрії тушок тварин показники залишкової радіоактивності в організмі через 2 години в групі щурів без блокади ЩЗ склали $92,8 \pm 1,9$, а в групі з блокадою — $82,0 \pm 2,8$ %, ($p < 0,05$). Через 4 години вміст ^{99m}Tc -пертехнетату в групі тварин з блокадою ЩЗ також був вірогідно нижчий, ніж у тварин без такої блокади — $72,3 \pm 3,4$ та $86,4 \pm 1,9$ % відповідно ($p < 0,05$). Через 1 добу радіоактивність значно знижувалася в організмі щурів обох груп — відповідно до $26,3 \pm 3,4$, $20,8 \pm 1,1$ % ($p > 0,05$). Через 2 доби показники залишкової радіоактивності досягали фонових значень за рахунок розпаду ^{99m}Tc . Тобто, за 2 доби проходить 8 періодів піврозпаду, що й спричиняє зниження радіоактивності.

Таким чином, в організмі тварин з блокадою ЩЗ зниження радіоактивності ^{99m}Tc відбувається швидше, ніж у тварин без такої блокади, за рахунок його виведення з організму. Цей процес проілюстрований нами за допомогою графіків виведення ^{99m}Tc -пертехнетату з організму тварин (рис. 1).

За кривими виведення визначали ефективні періоди напіввиведення препарату з організму, які дорівнювали 10,5 години для групи

тварин без блокади ЩЗ і 8,6 — для тварин з такою блокадою. На основі ефективного періоду напіввиведення РФП розраховували променеве навантаження на організм.

Слід зауважити, що поглинута доза опромінення організму залежить від багатьох факторів, до яких належать: шляхи і способи проникнення радіоактивних речовин в організм; хемічна структура і розчинність речовин; всмоктуваність; сумарна введена радіоактивність; тип випромінення та його енергетичний спектр; характер розподілу й перерозподілу радіонукліда в організмі; шляхи і швидкість виведення з організму; ефективний період напіввиведення радіонукліда; вибірковість накопичення в тих чи інших органах та інше.

Розрахунок поглинутих доз при введенні радіонуклідів у організм досить складний і результати, одержані за допомогою математичних розрахунків, є приблизними. Оскільки підрахунок дози опромінення зумовлений багатьма факторами, повне врахування яких неможливе, в літературі наводять різні формули підрахунку поглинутих доз при потраплянні радіонуклідів до організму, в яких відображені певні умови їх взаємодії. Поглинання гамма-випромінення залежить не лише від енергії, але й від розмірів та структури тканини (організму), в якій розподілений ізотоп. Тому при розрахунку поглинутої дози важливу роль відіграє геометричний фактор (g).

У своїх підрахунках ми скористалися класичною формулою, описаною Дж. Хайном і Г. Браунеллом [6]. Для цього було зроблено такі припущення:

а) ^{99m}Tc -пертехнетат, який є чистим гамма-випромінювачем, рівномірно розподіляється в організмі щурів;

б) організм щура — це циліндр, висотою 10 см і радіусом 3 см.

Згідно з формулою, середня доза від гамма-випромінення за час t визначається рівнянням, p

$$D_{\gamma}(t) = 0,0346 \cdot \Gamma \cdot g \cdot C_0 \cdot T_{\text{эф}} \cdot (1 - e^{-0,693t/T_{\text{эф}}}).$$

Якщо $T_{\text{эф}}$ значно менше від t , то рівняння спрощується до такого вигляду, p :

$$D_g(t) = 0,0346 \cdot \Gamma \cdot g \cdot C_0 \cdot T_{\text{эф}},$$

де Γ — гамма-постійна ізотопу, $p \cdot \text{см}^2 / \text{мКі} \cdot \text{год}$;

g — середнє значення геометричного фактора, см;

C_0 — початкова концентрація радіоактивності в організмі (мкКі/г);

$T_{\text{еф}}$ — ефективний період напіввиведення радіонукліда, діб;

t — час дії на організм випромінювання, діб.

У наших обчисленнях $g = 25,1$ см; гамма-постійна $^{99\text{m}}\text{Tc}$ $\Gamma = 0,590$ р·см²/ мКі·год.

Згідно з цими даними розраховано оцінкові значення середніх поглинутих доз в організмі дослідних тварин, яким вводили $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат. Середня поглинута доза гамма-випромінювання в організмі щурів без блокади ЦЗ за 48 годин складала 0,035 сГр, а з такою блокадою — 0,028 сГр.

Таким чином, у межах умов експерименту блокада ЦЗ знижує променеве навантаження на організм у 1,25 разу.

Результати вимірювання вмісту $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетату в органах і тканинах щурів через 2, 4, 24, 48 годин після введення подано в табл. 2–5. Перед тим як вимірювати радіоактивність $^{99\text{m}}\text{Tc}$ у пробах органів і тканин на багатопробному гамма-лічильнику «Комп'юГамма-1282», ми провели дослідження стандартних розчинів радіонукліда, які готували з робочого розчину, в спектральному режимі. Це дозволило правильно підібрати параметри вимірювання і переконатися в радіо-

хімічній чистоті досліджуваного препарату, енергія фотопіку якого відповідає значенню $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Згідно з даними табл. 2 і рис. 1, через 2 години спостерігається нерівномірний розподіл $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в органах і тканинах щурів обох груп. У тварин без блокади ЦЗ мінімальний вміст препарату реєструється в головному мозку, максимальний — у шлунку та ЦЗ. Водночас органи і тканини тварин без блокади ЦЗ розташовуються в порядку збільшення в них радіоактивності таким чином: головний мозок < скелетний м'яз < м'яз серця < гонади < товстий кишечник < селезінка < стегнова кістка < лімфатичні вузли < тонкий кишечник < кістковий мозок < печінка < кров < легені < нирки < шлунок < ЦЗ. У групі тварин з блокадою ЦЗ простежується тенденція до зниження вмісту $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетату, порівняно з групою без такої блокади, у більшості органів і тканин, за винятком нирок, шлунка, товстого кишечника. Відзначені відмінності невірогідні, однак вірогідне зниження радіоактивності в цій групі тварин спостерігається в легенях та головному мозку ($p < 0,05$). Ці дані узгоджуються з результатами вимірювання вмісту $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетату в організмі тварин методом радіометрії тушок.

Таблиця 2

Вміст $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетату в органах і тканинах щурів через 2 години після введення, $M \pm m$
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate amount in the organs and tissues of the rats 2 hours after administration, $M \pm m$

Орган, тканина	Група тварин, яким вводили $^{99\text{m}}\text{Tc}$		Вірогідність відмінностей, p
	без блокади ЦЗ (n=4)	з блокадою ЦЗ (n=4)	
Кров	49,9 ± 3,5	34,0 ± 6,1	> 0,05
Печінка	49,5 ± 3,5	46,1 ± 9,8	Те ж
Нирки	72,9 ± 4,7	80,2 ± 4,1	– « –
Селезінка	17,9 ± 1,3	12,4 ± 1,2	< 0,05
Легені	59,3 ± 11,3	28,1 ± 4,2	< 0,05
Скелетний м'яз	8,1 ± 0,9	5,7 ± 0,7	> 0,05
Гонади	14,3 ± 2,1	10,7 ± 1,7	> 0,05
Стегнова кістка	21,6 ± 2,3	15,8 ± 1,9	Те ж
Кістковий мозок	43,1 ± 15,1	32,7 ± 6,9	– « –
Шлунок	471,9 ± 50,4	577,3 ± 106,4	– « –
Товстий кишечник	16,0 ± 1,3	26,5 ± 4,1	– « –
Тонкий кишечник	28,8 ± 3,6	27,8 ± 3,8	– « –
ЦЗ	1069,9 ± 188,1	586,9 ± 109,2	– « –
Лімфатичні вузли	25,4 ± 3,1	18,6 ± 3,2	– « –
Головний мозок	3,0 ± 0,4	1,7 ± 0,1	< 0,05
М'яз серця	12,6 ± 0,9	9,4 ± 1,3	> 0,05

Примітка: тут і далі вірогідність різниці $p > 0,05$.

Вміст ^{99m}Tc -пертехнетату в органах і тканинах щурів через 4 години після введення, $M \pm m$
 ^{99m}Tc -pertechnetate amount in the organs and tissues of the rats 4 hours after administration, $M \pm m$

Орган, тканина	Група тварин, яким вводили ^{99m}Tc		Вірогідність відмінностей, p
	без блокади ЩЗ (n=4)	з блокадою ЩЗ (n=4)	
Кров	16,8 ± 1,1	15,3 ± 1,6	>0,05
Печінка	30,3 ± 2,8	17,9 ± 3,8	<0,05
Нирки	117,6 ± 6,3	85,3 ± 6,9	<0,05
Селезінка	7,5 ± 0,5	10,7 ± 5,4	>0,05
Легені	19,2 ± 2,5	14,3 ± 2,3	Те ж
Скелетний м'яз	5,0 ± 1,1	2,9 ± 0,7	- « -
Гонади	5,5 ± 0,7	4,5 ± 0,5	- « -
Стегнова кістка	8,3 ± 0,4	6,4 ± 0,5	<0,05
Кістковий мозок	15,5 ± 3,9	22,4 ± 5,2	>0,05
Шлунок	446,8 ± 51,4	257,5 ± 80,5	Те ж
Товстий кишечник	16,1 ± 4,9	51,3 ± 25,4	- « -
Тонкий кишечник	17,6 ± 1,6	9,3 ± 2,5	<0,05
ЩЗ	860,9 ± 99,1	930,3 ± 163,0	>0,05
Лімфатичні вузли	10,4 ± 1,5	6,8 ± 0,8	Те ж
Головний мозок	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,2	- « -
М'яз серця	5,7 ± 0,7	4,8 ± 1,7	- « -

Таблиця 4

Вміст ^{99m}Tc -пертехнетату в органах і тканинах щурів через 24 години після введення, $M \pm m$
 ^{99m}Tc -pertechnetate amount in the organs and tissues of the rats 24 hours after administration, $M \pm m$

Орган, тканина	Група тварин, яким вводили ^{99m}Tc		Вірогідність відмінностей, p
	без блокади ЩЗ (n=4)	з блокадою ЩЗ (n=4)	
Кров	3,2 ± 0,8	3,2 ± 1,1	> 0,05
Печінка	10,4 ± 1,6	11,7 ± 1,5	Те ж
Нирки	98,4 ± 11,8	103,8 ± 5,4	- « -
Селезінка	2,0 ± 0,1	1,4 ± 0,2	< 0,05
Легені	4,2 ± 0,4	4,3 ± 0,1	> 0,05
Скелетний м'яз	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	Те ж
Гонади	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,1	- « -
Стегнова кістка	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,1	- « -
Кістковий мозок	42,2 ± 19,7	6,6 ± 1,5	- « -
Шлунок	55,9 ± 18,9	61,1 ± 26,9	- « -
Товстий кишечник	4,2 ± 1,9	3,8 ± 0,9	- « -
Тонкий кишечник	5,3 ± 0,6	4,4 ± 1,5	- « -
ЩЗ	1495,6 ± 243,7	487,4 ± 80,4	< 0,05
Лімфатичні вузли	5,1 ± 2,1	1,5 ± 0,5	> 0,05
Головний мозок	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	Те ж
М'яз серця	1,3 ± 0,1	1,0 ± 0,1	- « -

Через 4 години відбувається зниження радіоактивності ^{99m}Tc у крові щурів обох груп та збільшення його вмісту в нирках, що свідчить про виведення радіонукліда з сечею. Вірогідне зниження радіоактивності ^{99m}Tc у групі щурів з блокадою ЩЗ, порівняно з тваринами без такої

блокади, спостерігається в печінці, нирках, стегновій кістці та тонкому кишечнику ($p < 0,05$).

Через 24 години значно знижується радіоактивність у більшості органів і тканин щурів обох груп, за винятком нирок, шлунка та ЩЗ, де зберігається значний її рівень.

Вміст ^{99m}Tc -пертехнетату в органах і тканинах щурів через 48 годин після введення, $M \pm m$
 ^{99m}Tc -pertechnetate amount in the organs and tissues of the rats 48 hours after administration, $M \pm m$

Орган, тканина	Група тварин, яким вводили ^{99m}Tc		Вірогідність відмінностей, p
	без блокади ЩЗ (n=4)	з блокадою ЩЗ (n=4)	
Кров	0,16 ± 0,16*	2,3 ± 2,3*	> 0,05
Печінка	6,9 ± 1,6	9,2 ± 0,6	Те ж
Нирки	94,4 ± 6,7	83,1 ± 15,7	- « -
Селезінка	8,3 ± 4,3*	1,9 ± 0,4	- « -
Легені	13,1 ± 10,1*	4,6 ± 1,3	- « -
Скелетний м'яз	2,4 ± 1,8*	0,5 ± 0,2*	- « -
Гонади	1,8 ± 1,3*	1,6 ± 0,8*	- « -
Стегнова кістка	6,6 ± 3,6*	14,9 ± 6,1*	- « -
Кістковий мозок	13,4 ± 7,1*	38,6 ± 11,7	- « -
Шлунок	13,1 ± 3,9	10,4 ± 3,9*	- « -
Товстий кишечник	3,7 ± 3,4*	5,5 ± 2,9*	- « -
Тонкий кишечник	2,3 ± 1,7*	3,5 ± 1,7*	- « -
Щитовидна залоза	629,1 ± 173,2	389,3 ± 99,4	- « -
Лімфатичні вузли	0,37 ± 0,37*	8,7 ± 4,4*	- « -
Головний мозок	2,3 ± 1,2*	0,9 ± 0,4*	- « -
М'яз серця	2,5 ± 2,3*	1,1 ± 0,6*	- « -

* У зв'язку з низьким рівнем радіоактивності в органах і тканинах похибка вимірювань > 5 %.

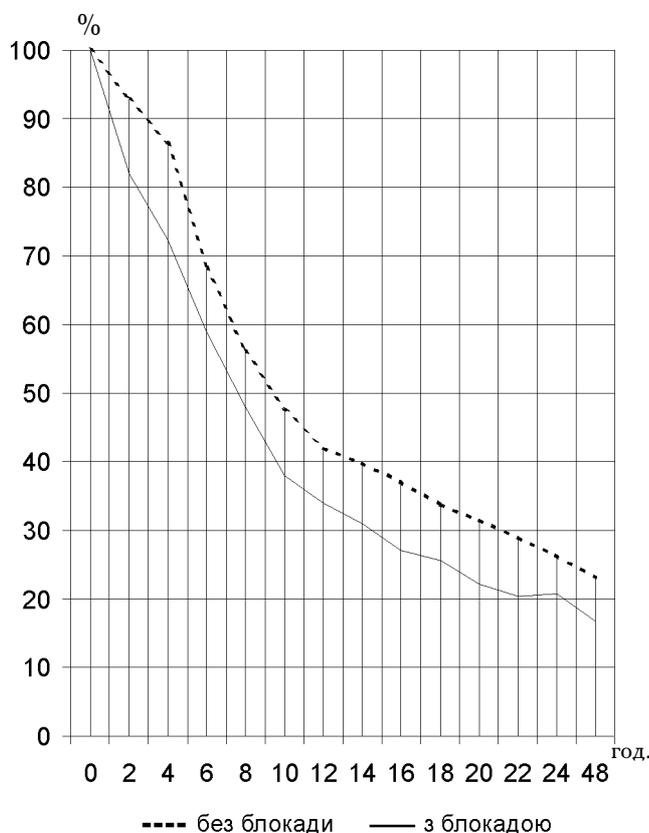


Рис. 1. Виведення ^{99m}Tc -пертехнетату з організму тварин за даними радіометрії тушок

Fig. 1. ^{99m}Tc -pertechnetate excretion according to carcass radiometry

Через 2 доби радіоактивність ^{99m}Tc у більшості органів і тканин знижується практично до рівня фону, передусім у зв'язку з фізичним розпадом радіонукліда, а також виведенням з організму. В цей період спостереження рахунок кількості імпульсів за хвилину в органах на гамма-лічильнику дуже низький, тому помилка в рахунку перевищує 5 % (граничний рівень, дозволений у біологічних дослідженнях). Деяко підвищеним залишається рівень радіоактивності в ЩЗ і нирках, що може сприяти кращій візуалізації останніх.

Порівнюючи розподіл препарату в органах і тканинах у терміни досліджень до 2 діб після введення (2, 4, 24, 48 годин), вважаємо, що в даному експерименті оптимальним для дослідження є термін 4 години. Саме в цей період відбувається зниження радіоактивності в крові і перерозподіл її в органах і тканинах.

Закономірність змін радіоактивності ^{99m}Tc у динаміці в окремих органах, а саме в печінці, нирках, ЩЗ, шлунку, товстому та тонкому кишечнику тварин без блокади ЩЗ та з такою блокадою аналогічна, але відбувається з деяким зсувом у часі. Так, у нирках максимальний вміст ^{99m}Tc -пертехнетату в групі тварин без блокади ЩЗ спостерігається через 4, а в групі з бло-

кадою — через 24 години. Радіоактивність ^{99m}Tc у ЦЗ тварин без блокади останньої вища, ніж у групі тварин з блокадою, при цьому максимальні значення досягаються через 24 і 4 години відповідно. В товстому кишечнику вміст ^{99m}Tc досягає максимального значення в обох групах через 4 години, проте в групі тварин з блокадою ЦЗ рівень в цей час значно вищий, ніж у тварин без такої блокади.

Таким чином, дослідження розподілу ^{99m}Tc -пертехнетату в організмі піддослідних без блокади ЦЗ показало нерівномірний його розподіл в органах і тканинах, характер якого дещо змінюється в часі, проте закономірним є високий вміст препарату в ЦЗ і шлунку. Ці органи є критичними при застосуванні препарату.

Отримані нами результати повністю збігаються з даними щодо біологічної поведінки ^{99m}Tc -пертехнетату зарубіжного (Росія) виробництва, який накопичується у тих самих органах [2, 5]. Автори, які досліджували кінетику ^{99m}Tc -пертехнетату в експерименті [2, 3], відзначають радіохемічну чистоту препарату, відсутність гематологічних змін при введенні ^{99m}Tc , низьке променеве навантаження на організм, що відповідає результатам наших досліджень.

Вивчення нами блокуючого впливу КJ на кінетику ^{99m}Tc -пертехнетату показало, що блокада ЦЗ у цьому випадку сприяє швидшому виведенню останнього з організму, знижуючи його накопичення в органах і тканинах.

Гематологічні дослідження

Застосування в клінічній медицині радіонуклідів вимагає оцінки ризику ураження здорових тканин і, насамперед, системи кістково-мозкового кровотворення, яка відіграє провідну роль у забезпеченні життєдіяльності організму. Відомо, що основні гематологічні показники (кількість лейкоцитів, лімфоцитів, еритроцитів, тромбоцитів), які використовують у клінічній та експериментальній радіаційній медицині для біоіндикації та біодозиметрії, слугують критерієм оцінки тяжкості радіаційних уражень [1, 5, 7].

Результати дослідження наведено в табл. 6, 7. Вірогідних відмінностей зазначених показників системи крові серед цих груп тварин не виявлено. Через дві години після введення препарату в обох групах відзначено зниження

вмісту лейкоцитів у периферичній крові (без блокади ЦЗ на 38, а з блокадою — на 31 %), зумовлене лімфоцитарною фракцією. Кількість гранулоцитів практично не змінювалася. Зниження рівня лейкоцитів було короткочасним і вже через 1 добу після введення радіонукліда показники відновлювалися до вихідного рівня. Така картина (зміни в межах норми) спостерігалася до кінця експерименту.

Кількість еритроцитів і рівень гемоглобіну в периферичній крові залишалися незмінними, а зміни кількості тромбоцитів відповідали межах фізіологічної норми для даного виду тварин.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження гематологічних показників дають підстави твердити, що введення ^{99m}Tc -пертехнетату (5,7 МБк/кг) з метою діагностики не викликає суттєвих змін системи крові. Зниження вмісту лімфоцитів через 2 години після введення технецію — типова реакція для кровотворної системи на дію іонізуючого випромінювання, що не є критичною для організму. Через 1 добу вміст лімфоцитів у периферичній крові повністю відновлюється. Впродовж наступних 7 днів після введення ^{99m}Tc досліджувані показники крові відповідають межах фізіологічної норми для лабораторних щурів.

Токсикологічні дослідження

Дослідження на гостру токсичність препарату проводили на 10 білих безпорідних мишах обох статей масою 20–22 г. За 24 години до проведення досліджень тварин переносили із віварію інституту до віварію відділення ядерної медицини, де утримували до кінця експерименту в умовах постійної температури приміщення. За 2 години до зважування у мишей забирали корм і воду. Досліджуваний розчин ^{99m}Tc -пертехнетату підігрівали до 37°C і в об'ємі 0,5 мл (0,057 МБк/10г) вводили у хвостову вену. Спостереження за тваринами проводили протягом 5 діб.

Дослідження на гостру токсичність показали, що при введенні препарату радіоактивністю 0,057 МБк/10 г маси тіла і спостереженні протягом 5 діб він не справляв токсичного ефекту. Вживаність тварин складала 100 %, при цьому миші зберігали рухливість, активно приймали їжу, їх волосяний покрив не змінювався, місцево-подразнюючої реакції на введення препарату не спостерігалася.

Таблиця 6

Зміни гематологічних показників у щурів після введення ^{99m}Tc , $M \pm m$
Changes of blood parameters of the rats after ^{99m}Tc administration, $M \pm m$

Показник	Вихідні дані	Термін дослідження після введення ^{99m}Tc			
		2 год	1 доба	3 доби	7 діб
Еритроцити, $10^{12}/\text{л}$	$5,60 \pm 0,04$	$5,6 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,2$
Гемоглобін, г/л	$117,0 \pm 3,0$	$127,8 \pm 4,0$	$127,3 \pm 2,4$	$122,0 \pm 3,5$	$118,8 \pm 4,7$
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	$425,8 \pm 20,3$	$401,7 \pm 26,0$	$503,0 \pm 40,1$	$416,0 \pm 32,8$	$342,0 \pm 32,0$
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$15,5 \pm 1,6$	$9,6 \pm 1,0^*$	$14,6 \pm 0,8$	$16,3 \pm 1,3$	$16,8 \pm 0,9$
Нейтрофіли:					
метамієлоц, %	$0,1 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$	0	0	0
абс. кільк., $10^9/\text{л}$	$0,01 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,01$			
Паличкояд., %	$3,2 \pm 0,7$	$4,4 \pm 0,8$	$3,3 \pm 1,0$	$2,2 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,4$
абс.кільк., $10^9/\text{л}$	$0,50 \pm 0,11$	$0,42 \pm 0,08$	$0,48 \pm 0,15$	$0,36 \pm 0,08$	$0,34 \pm 0,07$
Сегментояд., %	$20,8 \pm 2,6$	$23,3 \pm 1,7$	$19,3 \pm 1,9$	$18,2 \pm 3,0$	$22,4 \pm 3,1$
абс.кільк., $10^9/\text{л}$	$3,22 \pm 0,40$	$2,23 \pm 0,16$	$2,82 \pm 0,28$	$2,97 \pm 0,49$	$3,76 \pm 0,52$
Еозинофіли, %	$6,5 \pm 0,5$	$5,8 \pm 1,1$	$4,7 \pm 1,1$	$5,2 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,4$
абс.кільк., $10^9/\text{л}$	$1,01 \pm 0,08$	$0,56 \pm 0,13$	$0,69 \pm 0,16$	$0,81 \pm 0,06$	$0,70 \pm 0,07$
Моноцити, %	$2,7 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,8$	$2,0 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,7$
абс.кільк., $10^9/\text{л}$	$0,42 \pm 0,06$	$0,25 \pm 0,08$	$0,29 \pm 0,06$	$0,33 \pm 0,05$	$0,54 \pm 0,12$
Лімфоцити, %	$67,3 \pm 3,3$	$63,8 \pm 1,8$	$67,2 \pm 3,4$	$72,4 \pm 2,9$	$68,2 \pm 3,0$
абс.кільк., $10^9/\text{л}$	$10,43 \pm 0,51$	$6,12 \pm 0,77^*$	$10,03 \pm 0,50$	$11,8 \pm 0,47$	$11,46 \pm 0,50$

Таблиця 7

Зміни гематологічних показників у щурів після введення ^{99m}Tc та блокади ЩЗ, $M \pm m$
Changes of blood parameters of the rats after ^{99m}Tc administration and TG blockade, $M \pm m$

Показник	Вихідні дані	Термін дослідження після введення ^{99m}Tc			
		2 год	1 доба	3 доби	7 діб
Еритроцити, $10^{12}/\text{л}$	$6,5 \pm 0,4$	$5,9 \pm 0,2$	$6,0 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,2$
Гемоглобін, г/л	$117,3 \pm 3,5$	$128,6 \pm 4,7$	$124,0 \pm 9,0$	$110,4 \pm 6,5$	$122,8 \pm 2,4$
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	$508,3 \pm 54,8$	$550,0 \pm 25,8$	$472,0 \pm 37,0$	$410,0 \pm 34,8$	$388,4 \pm 25,1$
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$16,1 \pm 2,3$	$11,1 \pm 1,2^*$	$15,7 \pm 1,1$	$14,9 \pm 1,7$	$14,1 \pm 0,7$
Нейтрофіли:					
метамієлоц, %	0	$0,1 \pm 0,1$	0	0	0
абс. кільк., $10^9/\text{л}$		$0,01 \pm 0,01$			
Паличкояд., %	$3,0 \pm 1,0$	$2,0 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,6$	$3,6 \pm 1,4$	$2,6 \pm 0,2$
абс.кільк., $10^9/\text{л}$	$0,48 \pm 0,16$	$0,28 \pm 0,06$	$0,50 \pm 0,09$	$0,53 \pm 0,23$	$0,37 \pm 0,28$
Сегментояд., %	$18,3 \pm 3,4$	$24,2 \pm 3,9$	$28,0 \pm 5,0$	$24,4 \pm 4,6$	$16,8 \pm 2,8$
абс.кільк., $10^9/\text{л}$	$2,94 \pm 0,55$	$2,78 \pm 0,43$	$4,40 \pm 0,79$	$3,63 \pm 0,68$	$2,37 \pm 0,39$
Еозинофіли, %	$5,2 \pm 1,4$	$7,0 \pm 0,6$	$5,2 \pm 1,2$	$5,2 \pm 0,6$	$5,2 \pm 1,0$
абс.кільк., $10^9/\text{л}$	$0,84 \pm 0,22$	$0,77 \pm 0,06$	$0,82 \pm 0,19$	$0,77 \pm 0,6$	$0,73 \pm 0,14$
Моноцити, %	$3,0 \pm 0,6$	$3,4 \pm 1,0$	$1,8 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,9$
абс.кільк., $10^9/\text{л}$	$0,48 \pm 0,10$	$0,38 \pm 0,11$	$0,28 \pm 0,06$	$0,54 \pm 0,06$	$0,59 \pm 0,13$
Лімфоцити, %	$70,1 \pm 3,4$	$61,4 \pm 5,6^*$	$61,4 \pm 5,6^*$	$59,4 \pm 7,9$	$71,2 \pm 4,5$
абс.кільк., $10^9/\text{л}$	$11,29 \pm 0,55$	$6,81 \pm 0,62$	$9,70 \pm 1,05$	$8,85 \pm 1,18$	$10,4 \pm 0,63$

Дослідження на пірогенність ^{99m}Tc -пертехнетату в експерименті на кролях ($n = 4, M \pm m$)
 ^{99m}Tc -pertechnetate pyrogenicity investigation on experimental rabbits ($n = 4, M \pm m$)

Введена радіоактивність; введений об'єм	Температура кролів, °С				
	до введення РФП		після введення РФП		
	1	2	1	2	3
5,7 МБк/кг; 1,87 ± 0,03 мл	39,13 ± 0,12	39,17 ± 0,08	39,2 ± 0,15	39,13 ± 0,14	39,16 ± 0,13

Дослідження на пірогенність

Пірогенними є речовини, які викликають у теплокровних тварин і людини підвищення температури тіла, лихоманку, зміни в картині крові, збільшення проникності капілярів і т. ін. Біологічна активність пірогенних речовин характеризується їх мінімальною кількістю на 1 кг маси тіла, яка при внутрішньому введенні кролям викликає підвищення температури тіла тварин на 0,6 °С протягом 3–4 годин.

Згідно з «Фармакопеєю» (видання XI, вип. 2, с. 183–185), цей тест базується на вимірюванні температури тіла кролів до і після введення їм досліджуваного препарату.

Результати вивчення пірогенних властивостей ^{99m}Tc -пертехнетату в наших дослідженнях наведені в табл. 8.

Як видно з табл. 8, при введенні ^{99m}Tc -пертехнетату радіоактивністю 5,7 МБк/кг, температура кролів до введення препарату дорівнювала в середньому 39,15 °С, після введення — 39,14 °С, тобто препарат не викликає її підвищення, вона стабільна протягом усього експерименту.

Таким чином, встановлено, що вітчизняний препарат ^{99m}Tc -пертехнетат виробництва ТОВ «Радіофарм» апірогенний.

Висновки

1. За даними експериментальних досліджень, ^{99m}Tc -пертехнетат вітчизняного виробництва (ТОВ «Радіофарм» на базі Інституту ядерних досліджень АН України), при введенні дози 5,7 МБк/кг (400 МБк на стандартну масу тіла людини) не справляє шкідливого впливу на організм піддослідної тварини.

2. Препарат виводиться з організму щурів з ефективним періодом піввиведення 10,5 години, що створює променево навантаження на організм (поглинуту дозу) 0,035 сГр.

3. Розподіл ^{99m}Tc -пертехнетату в організмі нерівномірний. Максимальний вміст препарату спостерігається в ЦЗ і шлунку. Ці органи можна вважати критичними.

4. Мінімальний вміст ^{99m}Tc -пертехнетату спостерігається в головному мозку.

5. Препарат не викликає суттєвих змін у периферичній крові щурів при внутрішньому введенні в дозі 5,7 МБк/кг.

6. Він також не справляє гострого токсичного впливу на організм тварин при внутрішньому введенні в дозі 5,7 МБк/кг.

7. При такому введенні препарат не чинить також місцевопоздразнюючої дії.

8. За даними експериментальних досліджень, при введенні в дозі 5,7 МБк/кг ^{99m}Tc -пертехнетат не викликає пірогенного ефекту в організмі тварин.

Література

1. Мечев Д. С. Экспериментально-клиническая оценка методов радиоизотопной диагностики опухолей опорно-двигательного аппарата: Дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1978. — 474 с.
2. Ковальчук Н. Д., Седов В. Н., Тарасов Н. Ф., Юдин Л. А. // Мед. радиол. — 1967. — Т.12, №12. — С. 21–26.
3. Deckart V.H., Tauts N. // Dtsch.Gesandh. Wesen. — 1966. — №.5. — P. 222–226.
4. A. M. Verbruggen. Technetium radiopharmaceuticals, current situation and perspectives // International Symposium on Trends in Radiopharmaceuticals (Vienna, Austria 14–18 novemb. 2005).
5. Кундзельский Л. П. Материалы исследования ^{99m}Tc -пертехнетата отечественного производства // Биология злокачественного роста, диагностика и лечение опухолей. — К., 1968. — С. 56–58.
6. Хайн Дж., Браунелл Г. Радиационная дозиметрия: М.: Иностран. лит-ра, 1958. — 758 с.
7. Линденбратен Л. Д. // Мед. радиол. и радиац. безопасн. — 2006. — Т. 51, №1. — С. 34–45.

Надходження до редакції 15.02.2007.

Прийнято 16.02.2007.

Адреса для листування:
 Солодянникова Ольга Іванівна,
 Інститут онкології АМН України,
 вул. Ломоносова, 33/43, Київ, 03022, Україна

КОМЕНТАР

Стаття О.І. Солодянникової, зі співавтором. «Результати доклінічного дослідження ^{99m}Tc -пертехнетату вітчизняного виробництва», присвячена розвитку вітчизняної радіохемії і радіології, має кілька недоліків, на які варто звернути увагу авторів.

По-перше, викликає сумнів чистота застосованого елюату радіонукліду технецію.

Так, у наведеному в табл. 1 матеріалі зазначається, що радіоактивність у тушках через 24 години після введення РФП (без блокади) залишається $26,3 \pm 3,4$, а з блокадою — $20,8 \pm 1,1$ % від уведеної спочатку. Водночас розрахунок залишкової радіоактивності, виходячи з табличних значень $T_{1/2\text{фіз}}^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетату, дорівнює 6,0 годин (Козлов В.Ф. Справочник. — М.: Энергоатомиздат, 1991), має не перевищувати 6,25 %. Вищі показники можуть указувати на наявність у РФП більш довгоживучих радіоактивних домішок (наприклад, ^{99}Mo , $T_{1/2\text{фіз}}$ якого дорівнює 66,02 години).

У статті не представлена фізико-хімічна характеристика препарату: за допомогою якої сполуки ^{99}Mo одержують ^{99m}Tc ; якими є хімічні домішки та інші радіонукліди, їх відсотковий вміст, коли був «заряджений» генератор. Останнє має важливе значення, оскільки термін використання генератора обмежується двома тижнями (Polatom, «Радиопрепарат»), після чого починається вимивання в елюат ^{99}Mo . Отже говорити про хімічну і радіохімічну чистоту досліджуваного препарату передчасно і розрахунок поглинутої тілом тварин дози не можна вважати коректним. Тим більше, що автори не вказують, яким чином і з якою точністю були отримані значення $T_{\text{эф}}$, що входить у формулу визначення поглинутої дози. Як правило, для визначення часу півзменшення активності використовують напівлогарифмічну систему координат. З представленої кривої на рис. 1 це зробити досить важко.

По-друге, автори описують дослідження з гострої токсичності препарату на мишах, фактично його не проводячи, бо використовують ту ж саму діагностичну дозу, дію якої вже вивчили на щурах (5,7 МБк/кг). Оскільки ^{99m}Tc -пертехнетат належить до І групи РФП (без носія),

то не його токсичність, а радіотоксичність вивчається за поглинутою дозою. У роботі ця доза визначена як 0,35 мГр на все тіло. Рівномірно розподілена в організмі, така доза не може викликати будь-яких змін. Але з огляду на тропність РФП до щитоподібної залози і слизової шлунка варто було б оцінити поглинуту дозу та її вплив на дані критичні органи, чого в роботі не зроблено. Для дослідження гострої токсичності рекомендується застосовувати РФП ІІ групи (з носієм). У цьому випадку береться 5–10-кратне перевищення над діагностичною дозою. Можливо, з огляду на припущення про наявність у розчинах пертехнетату домішок, подібне варто було б зробити.

Доцільність цього впливає з наведених у статті даних про виникнення вірогідної лімфопенії в щурів, що виникає через 2 години після введення їм діагностичної дози ^{99m}Tc -пертехнетату. Падіння рівня лімфоцитів, що мало місце в двох постановках майже на 40 %, автори не беруть до уваги і ніяк не аналізують.

Стаття не позбавлена також технічних і стилістичних похибок. Так, при використанні тварин з масою 150–200 г занадто великим може бути розкид за віком, що впливає на результати, тим більше, що визначення радіоактивності органів проводили у кожній групі на малій кількості тварин (4 шт.). Статистична обробка отриманих даних при величині n менше 5 не рекомендована з використанням найбільше поширеного методу Стьюдента через велику ймовірність неправильних результатів порівняння. Іншим обмеженням застосування методу Стьюдента є вірогідність розходження дисперсій порівнюваних рядів (F-критерій Фішера). У наведеній статті такі розходження існують у табл. 1 (24 години), табл. 2 (товстий кишечник, головний мозок), табл. 3 (селезінка, товстий кишечник), табл. 4 (кістковий мозок, лімфатичні вузли), табл. 5 (5 показників). У цих випадках необхідно застосовувати непараметричні методи статистичної обробки. Однак спосіб статистичних розрахунків авторами не зазначено. У статті використано застарілу статистичну символіку ($M \pm m$).

Поширеною помилкою є підміна поняття «радіоактивність» на «вміст», хоч вони й перебувають у прямопропорційній залежності. У роботі представлено дані щодо радіоактив-

ності досліджуваних органів і тканин, а не вмісту в них технецію, тому вірніше було б у назвах таблиць 1–5 замінити слово «вміст» на «питома радіоактивність».

У розділі «Методика дослідження» допущено помилку: радіаційні упакування I транспортної категорії, як зазначено в тексті, можна перевозити в багажному відділенні таксі. Очевидно, йдеться про III транспортну категорію.

Відповідно до рекомендацій Міжнародної комісії, поглинута доза має виражатися в одиницях СІ, кратних 1000, тому приставку «санти» (сГр) застосовувати небажано.

На рис. 1 не зазначено розмірність на осі ординат, до того ж, нечітко позначено ось абцис. У табл. 6 і 7, на яких представлені гематологічні показники, відсутня величина n , що утруднює аналіз даних. Стаття занадто об'ємна (9 стор.), перенасичена демонстраційним матеріалом (8 таблиць і 1 рисунок).

Зі статті не зрозуміло, чому в дослідженні застосовували від ТОВ «Радиофарм» елюат, а не генератор? Чи пов'язане це з тим, що останній у транспортному варіанті ще не розроблений? Не наведено також даних про метод евтаназії тварин, без чого робота не може бути рекомендована до друку.

З огляду на викладене, висновки роботи (1, 2, 5, 6) потребують значної корекції.

Автори не провели паралельних досліджень для порівняння властивостей вітчизняного РФП із закордонними зразками за будь-яким характерним показником (наприклад, вплив на лімфоцити, період піврозпаду тощо), не відповівши досить обґрунтовано, таким чином, на головне питання — чи є адекватною заміна закордонних РФП на вітчизняний препарат. Отже дослідження авторів вимагають істотної доробки.

Є.М. Мамотюк, канд. біол. наук,

Ю.О. Нагулін, канд. мед. наук,

Л.Я. Васильєв, канд. мед. наук,

Я.Е. Вікман, канд. мед. наук,

**ДУ Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України**