

І. П. Дрозд, А. І. Липська, Л. К. Бездробна, В. А. Шитюк, О. А. Сова

*Інститут ядерних досліджень НАН України, Київ***ДОСЛІДЖЕННЯ КІНЕТИКИ ¹³¹I
ЗА УМОВИ ОДНОРАЗОВОГО НАДХОДЖЕННЯ ДО ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ**

Вивчали кінетику ¹³¹I в органах і тканинах лабораторних щурів-самців лінії Вістар за одноразового перорального надходження до організму натрію йодиду. Обговорюються виявлені закономірності та особливості накопичення й виведення йоду за різних значень введеної активності. Визначено періоди напіввиведення ізотопу.

Ключові слова: радіонукліди, ізотопи йоду, тиреоїдині гормони, метаболізм, накопичення, виведення.

Йод є біогенним мікроелементом – життєво необхідним для нормального функціонування організму ссавців. Виконує свою біологічну функцію як складова частина тиреоїдних гормонів – тироксину та трийодтироніну. Їхня основна функція – регуляція процесів обміну речовин, у тому числі споживання кисню й використання енергетичних ресурсів у клітинах. Підвищення кількості тиреоїдних гормонів прискорює обмін речовин, нестача призводить до його уповільнення, унаслідок чого в людей розвивається ожиріння, а також з'являються набряки й підвищується стомлюваність [1]. Тиреоїдні гормони є принципово важливими для нормального розвитку центральної нервової системи. Якщо внутрішньоутробний розвиток плоду проходить за дефіциту цих гормонів, то затримується ріст кори великих півкуль мозку та мозочка, тіл нейронів переднього мозку, що може стати причиною виникнення кретинізму. У мозку дорослих тиреоїдні гормони грають визначальну роль у регуляції багатьох біохімічних процесів, а порушення вмісту або метаболізму йодовмісних гормонів у мозку може бути однією з причин, що обумовлюють виникнення когнітивних, рухових, психічних і поведінкових розладів [2].

Інтерес до поглибленого вивчення метаболізму ізотопів йоду в організмі ссавців виник у 50-ті роки ХХ ст. з початком випробувань атомної зброї в атмосфері й зумовлений їхньою підвищеною радіотоксичністю порівняно з іншими продуктами поділу урану та трансуранових елементів [3]. Являючись тиреотропним радіонуклідом, йод депонується переважно в щитоподібній залозі (ЩЗ) і за порівняно невеликої загальної активності, що надійшла до організму, формує в цьому важливому ендокринному органі значну поглинену дозу. Особливу небезпеку радіоактивний йод являє для дитячого контингенту, враховуючи його значення для функціонування організму, а також те, що маса ЩЗ у дітей у декілька разів

менша, ніж у дорослих. Значно підсилює цю небезпеку ендемічність по йоду деяких регіонів, до яких належать українське та білоруське Полісся, що зазнали найбільшого радіаційного забруднення внаслідок Чорнобильської катастрофи. За даними білоруських учених поглинена в ЩЗ доза в цих регіонах зростає майже в три рази порівняно з регіонами, де йод у доквіллі міститься в достатній кількості [4].

Очевидно, це є основною причиною того, що в радіаційно уражених поліських регіонах спостерігаються: а) неочікувано високі рівні захворюваності дітей на рак ЩЗ та дуже ранні терміни початку їхньої реалізації; б) суттєве зростання загальносоматичної захворюваності за деякими нозологічними формами, який неможливо пояснити лише хронічною дією малих доз радіації [5, 6].

Наявний світовий досвід (Чорнобиль, Фукусіма-1) наочно демонструє, що розвиваючи ядерну енергетику, на сучасному етапі неможливо гарантувати її повну безпеку, тобто виключити надходження у довкілля внаслідок ядерних інцидентів продуктів поділу урану та трансуранових елементів, у тому числі ізотопів йоду. Крім цього, останні наразі широко використовуються в медицині для діагностики захворювань ЩЗ та радіаційної терапії злоякісних новоутворень цього органу. Усе це висуває підвищені вимоги до достовірності й точності розрахунків доз опромінення ЩЗ. Ураховуючи, що основні дозиметричні константи ізотопів йоду експериментально отримані понад півстоліття тому в умовах застарілої матеріальної та методичної бази, стала очевидною необхідність їхньої експериментальної перевірки, уточнення й удосконалення теоретичних основ внутрішньої дозиметрії цього радіонукліда.

Матеріали та методи

Для експериментального вивчення кінетики ¹³¹I в організмі лабораторних щурів проведено три серії дослідів. Щурам-самцям лінії Вістар з

початковою масою 200 ± 15 г перорально через зонд одноразово вводили розчин у дистильованій воді натрію йодиду активністю відповідно 3327, 19160 та 114775 Бк на тварину. Тварин умертвляли згідно з графіком досліджень (по п'ять тварин на точку) у терміни 0,125; 0,25; 1; 2; 3; 7 та 14 діб із дотриманням вимог ст. 26 Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження”. Вміст ^{131}I в органах і тканинах вимірювали γ -спектрометричним методом з використанням Ge(Li) детектора ДГДК-60. Вміст ізотопу в цілісному організмі дорівнює сумарному вмісту в органах і тканинах. За відносним вмістом йоду в органах і тканинах будували графіки накопичення та виведення ізотопу, за якими, використовуючи пакет прикладних програм Origin 8, визначали ефективні періоди напіввиведення ($T_{\text{еф}}$). Біологічні періоди напіввиведення (T_6) розраховували за співвідношенням $T_6 = T_{\text{еф}} \cdot T_{1/2} / (T_{1/2} - T_{\text{еф}})$, де $T_{1/2}$ – період напіврозпаду ізотопу.

Результати й обговорення

При пероральному надходженні ^{131}I спостерігали однакові рівні (у межах похибки вимірювань) і динаміку його утримання в цілісному організмі за різних кількостей ізотопу, що надійшов до організму (рис. 1).

При цьому утримання можна описати двома експонентами з коротким та тривалим ефективними періодами напіввиведення (“швидкий” та “повільний” компоненти виведення). Водночас

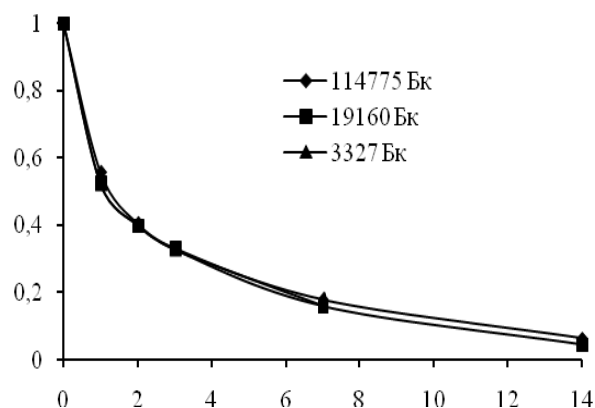
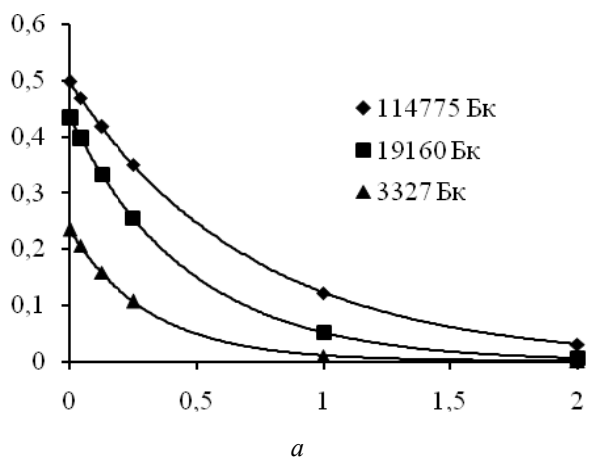


Рис. 1. Динаміка утримання ^{131}I в організмі щурів за перорального одноразового надходження: по осі абсцис – термін після надходження ізотопу, t , доби; по осі ординат – частка від уведеної активності, N .

установлено, що числові значення обох компонентів та їхні вагові внески в загальний вміст ізотопу в організмі залежать від кількості введеного радіонукліда. Для “швидкого” компонента виявлено, що зі збільшенням кількості введеного ^{131}I період напіввиведення і частка ізотопу від загальної активності в організмі з таким $T_{\text{еф}}$ зростає (рис. 2, а); для “повільного” компонента зі збільшенням введеної активності $T_{\text{еф}}$ зростає, а доля ізотопу з таким $T_{\text{еф}}$ зменшується (рис. 2, б). Функціональні залежності $T_{\text{еф}}$ від уведеної активності та значення параметрів виведення наведено в табл. 1.

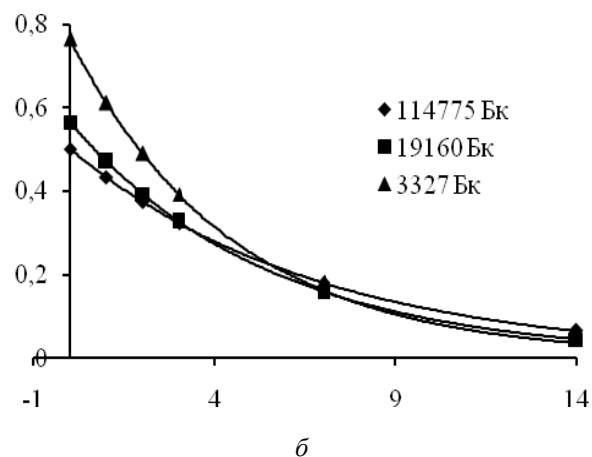


Рис. 2. Зміна параметрів “швидкого” (а) та “повільного” (б) компонентів виведення ^{131}I з організму щурів за перорального одноразового надходження залежно від уведеної активності: по осі абсцис – термін після надходження ізотопу, t , доби; по осі ординат – частка від уведеної активності, N .

Зростання відносної частки “повільного” компонента зі зменшенням кількості йоду, що надходить до організму, можна пояснити, якщо вважати, що цей компонент характеризує виведення радіонукліда переважно (>90 %) із ЩЗ, а “швидкий” (за деякими виключеннями) – з інших органів та тканин. Тоді чим менша буде кількість

йоду, що надходить до організму пероральним шляхом, тим більша його відносна частка депонуватиметься в ЩЗ, ліквідуюючи дефіцит цього елемента. Водночас зі зростанням насичення тканини ЩЗ йодом коефіцієнт його депонування буде зменшуватися.

Таблиця 1. Зміна параметрів виведення ¹³¹I з організму щурів за одноразового перорального надходження залежно від уведеної активності

Уведена активність, Бк	Формула виведення	Період напіввиведення, доби		Частка ізоотопу, що виводиться з даним T _{еф}
		ефективний, T _{еф}	біологічний, T _б	
“Швидкий” компонент виведення				
3327	$N = 0,234 \cdot \exp(-3,15 \cdot t)$	0,219625	0,225793	0,234619
19160	$N = 0,434 \cdot \exp(-2,13 \cdot t)$	0,325346	0,339067	0,434681
114775	$N = 0,497 \cdot \exp(-1,40 \cdot t)$	0,493456	0,525722	0,497645
“Повільний” компонент виведення				
3327	$N = 0,765 \cdot \exp(-0,22 \cdot t)$	3,109017	5,069274	0,765381
19160	$N = 0,565 \cdot \exp(-0,18 \cdot t)$	3,81033	7,242895	0,565319
114775	$N = 0,502 \cdot \exp(-0,14 \cdot t)$	4,737231	11,53194	0,502355

Примітка. N – відн. од.; t – доби.

Феномен зростання періоду напіввиведення ізоотопу із ЩЗ зі збільшенням кількості його надходження до органу (а значить, і дози опромінення ЩЗ) можна пояснити розвитком ятрогенного гіпотиреозу, обумовленого радіаційним ураженням безпосередньо тканини ЩЗ, унаслідок чого відбувається зниження продукції тиреоїдних гормонів. Зважаючи, що виведення йоду із ЩЗ відбувається лише шляхом секреції тиреоїдних гормонів, зниження їхньої продукції призводить до затримки йоду в залозі, тобто зростання періоду напіввиведення.

Для пояснення залежності “швидкого” компонента T_{еф} від уведеної в організм активності необхідно проводити додаткові дослідження із залученням біохімічних та імунологічних методів.

Нами встановлено, що значення ефективного (і, відповідно, біологічного) періодів напіввиведення як “швидкого”, так і “повільного” компонентів у досліджуваному діапазоні активностей описується функцією типу $(1 - \exp(-\lambda \cdot Q))$, де Q – уведена активність; λ – константа виведення (рис. 3).

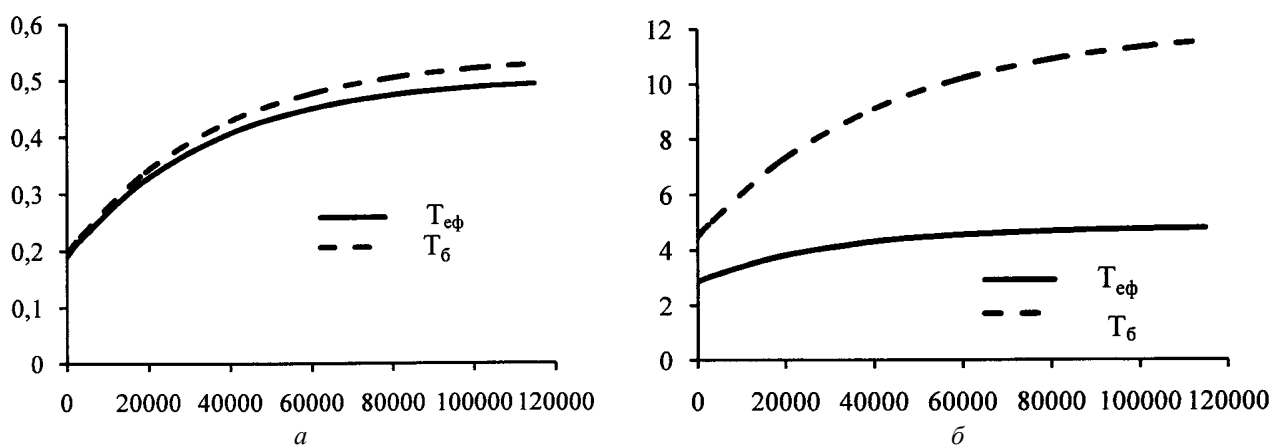


Рис. 3. Залежність періодів напіввиведення “швидкого” (а) та “повільного” (б) компонентів від уведеної активності: по осі абсцис – уведена активність, Q, Бк; по осі ординат – період напіввиведення, T, доби.

Для “швидкого” компонента T_{еф} і T_б описуються виразами

$$T_{\text{еф}} = 0,1908 + 0,3139 \cdot (1 - \exp(-0,0000292 \cdot Q)), \quad (1)$$

$$T_{\text{б}} = 0,1950 + 0,3470 \cdot (1 - \exp(-0,0000280 \cdot Q)); \quad (2)$$

для “повільного”

$$T_{\text{еф}} = 2,883 + 1,930 \cdot (1 - \exp(-0,0000340 \cdot Q)), \quad (3)$$

$$T_{\text{б}} = 4,500 + 7,540 \cdot (1 - \exp(-0,0000236 \cdot Q)). \quad (4)$$

При цьому отримали практично повний збіг експериментальних і теоретичних значень (в усіх випадках коефіцієнт детермінації $R^2 = 1$). Слід зауважити, що T_{еф} має фізичний зміст лише у випадку ненульового значення введеної активності, тобто для контрольних тварин, яким радіоактивний ізоотоп не вводився, цей показник фізичного змісту не має.

Екстраполюючи криві, що описують зміну біологічного періоду напіввиведення йоду з організму на значення $Q = 0$, отримаємо значення

констант виведення нерадіоактивного ізотопу йоду (^{127}I) з організму лабораторних тварин. Для щурів-самців лінії Вістар вони становитимуть: для “швидкого” компонента $T_{60} = 0,195$ доби; для “повільного” – $T_{60} = 4,500$ діб.

Розподіл йоду по органах і тканинах щурів ві-

дбується вкрай нерівномірно, що обумовлено особливостями його метаболізму. Через 1 добу після одноразового перорального введення ізотопу близько 80 % ізотопу від усієї активності, що знаходилась в організмі, виявлено в ЩЗ (табл. 2).

Таблиця 2. Вміст йоду в органах і тканинах щурів через 1 добу після одноразового перорального введення 114775 Бк ізотопу

Орган чи тканина	Частка від уведеного ізотопу	Орган чи тканина	Частка від уведеного ізотопу
Усе тіло	$0,556 \pm 0,090$	Селезінка	$0,00031 \pm 0,00008$
Кров	$0,00223 \pm 0,00050$	М'язова тканина	$0,0114 \pm 0,003$
ЩЗ	$0,441 \pm 0,070$	Серце	$0,00023 \pm 0,00003$
Кишківник	$0,0039 \pm 0,0004$	Кісткова тканина	$0,0052 \pm 0,0030$
Вміст кишківника	$0,0141 \pm 0,0033$	Гонади	$0,00075 \pm 0,00015$
Шлунок	$0,00191 \pm 0,0008$	Шкіра	$0,049 \pm 0,022$
Вміст шлунка	$0,013 \pm 0,007$	Хвіст	$0,0035 \pm 0,0018$
Нирки	$0,0013 \pm 0,0005$	Тимус	$0,00006 \pm 0,00002$
Печінка	$0,0074 \pm 0,003$	Наднирники	$0,00008 \pm 0,00003$
Сечовий міхур	$0,00021 \pm 0,00005$	Лімфовузли	$0,00004 \pm 0,00001$
Легені	$0,00051 \pm 0,00007$		

Для вивчення кінетики ізотопу в організмі доцільно розглядати його вміст в органах і тканинах не як частку від уведеної активності, а як частку від сумарної активності, що знаходиться на даний момент в організмі. Це дає можливість наочно простежити у часі процеси перерозподілу ізотопу між окремими депо (органами та тканинами). Таку порівняльну динаміку вмісту ізотопу в деяких органах і тканинах тварин за одноразового перорального надходження в кількості 3327 та 114775 Бк наведено на рис. 4. Слід зауважити, що для шлунку і кишківника відображено вміст йоду лише в їхніх стінках.

Аналізуючи кінетику накопичення і виведення ^{131}I та динаміку його перерозподілу по органах і тканинах, ми виявили наступне. Радіонуклід дуже швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) і через транспортну систему (кровоносне та лімфатичне русла) надходить до органів і тканин. Так, вже через 3 год в ШКТ реєстрували лише 8 - 12 % уведеної активності. У перші години після введення основна частка ізотопу перерозподіляється між ЩЗ та шкірою, де він депонується, розчиняючись у ліпідах підшкірної клітковини (гіподерми). Надалі протягом перших семи діб відбувався хвилеподібний перерозподіл йоду між органами та тканинами. Так, через 1 - 2 доби спостерігали максимальну його кількість у ЩЗ і водночас мінімаль-

ну в м'язах, шкірі, легенях, гонадах, селезінці, наднирниках, кістковій тканині, тимусі та лімфовузлах. Локальний мінімум на першу-другу добу було зареєстровано також у нирках та печінці, що свідчить про мінімальне його виведення з організму в цей період. У м'язовій тканині в перші години спостерігали вміст ізотопу на рівні 5 - 7 % від активності в усьому тілі, потім мінімум на першу-другу добу на рівні 2 % і локальний максимум на рівні 4 % на третю добу. Аналогічну динаміку спостерігали в шкірі, печінці та лімфовузлах. У наднирниках спостерігали 2 локальних максимуми: на першу та сьому доби. Водночас у нирках, селезінці, легенях, гонадах, кістковій тканині, тимусі та стінці шлунку локальний максимум активності зареєстровано на сьому добу. Саме на сьому добу закінчується хвилеподібний перерозподіл ізотопу між органами і тканинами і подальші процеси метаболізму стабілізуються. Основними депо радіонукліда залишаються ЩЗ і шкіра, які до кінця спостережень (21-ша доба) утримували відповідно 78 - 80 і 12 - 13 % від усього йоду, що детектували в організмі. Подальший стабільний питомий вміст радіонукліда спостерігали, крім цих двох критичних органів, у кістковій тканині, наднирниках і тимусі; в інших органах і тканинах – його монотонне зменшення.

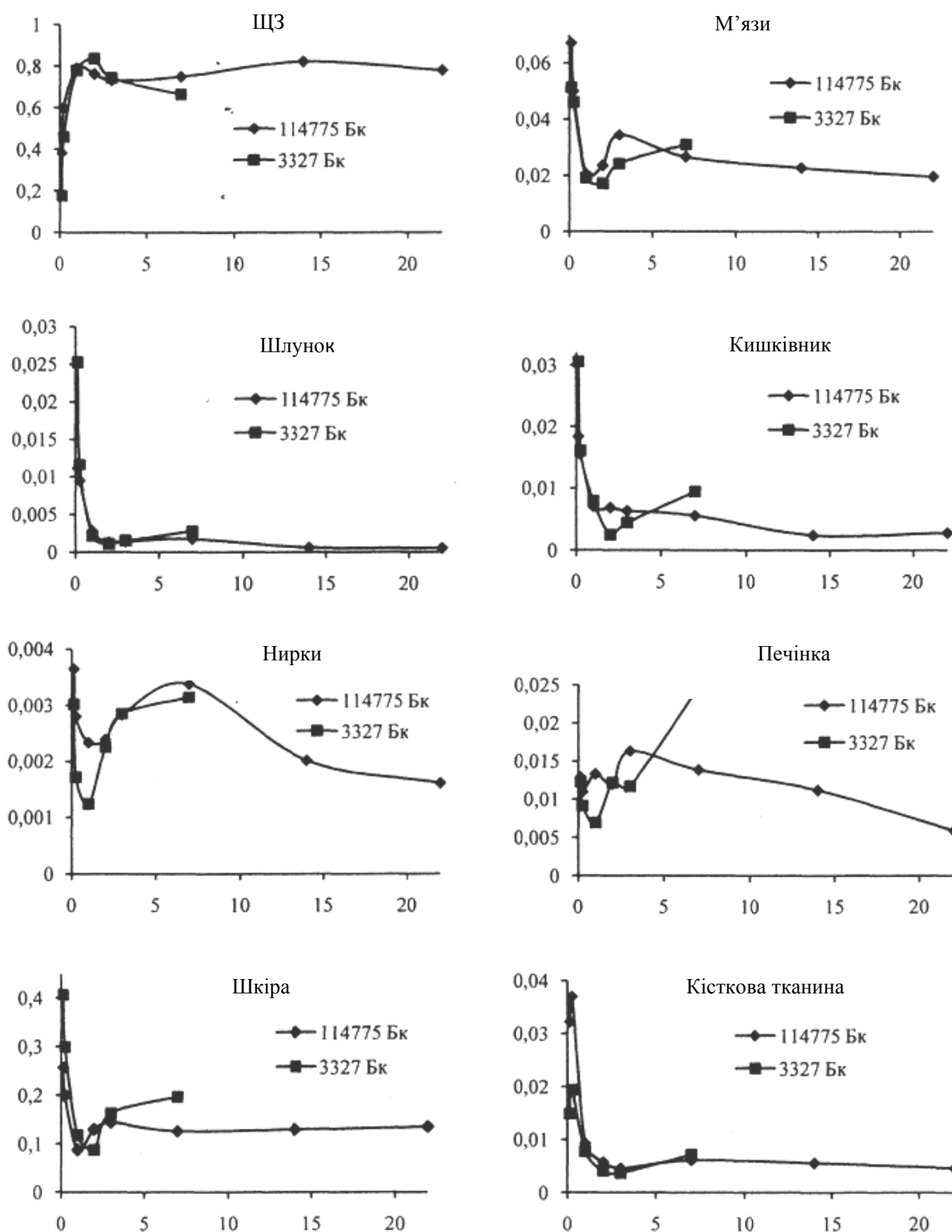


Рис. 4. Динаміка вмісту ^{131}I в деяких органах і тканинах щурів за одноразового перорального надходження. По осі абсцис – термін після введення ізотопу, доби; по осі ординат – питома частка в органі чи тканині від активності в усьому тілі.

Висновки

Нами експериментально отримано залежності біологічного періоду напіввиведення від уведеної в організм кількості ^{131}I в діапазоні 3,3 – 114,8 кБк. Це заповнює прогалину в експеримен-

тальних дослідженнях кінетики йоду в організмі щурів, оскільки наукові повідомлення про системні дослідження в цьому дозовому діапазоні наразі відсутні. Виявлено дозозалежне зростання періоду біологічного напіввиведення ізотопу із ЩЗ, спричинене, імовірно, функціональними по-

рушеннями в органі за доз опромінення, які ще не викликають деструкцію тканини залози. Отримані результати дозволять удосконалити дозиметричну модель кінетики йоду в організмі, що підвищить достовірність відповідних радіобіологічних досліджень. Однак для побудови найбільш досконалої моделі необхідно здійснити серію експериментів в усьому дозовому діапазоні – від мінімальних до таких, що викликають

повну деструкцію ЩЗ, у яких виявити особливості та закономірності метаболізму йоду для особин обох статей в усьому віковому діапазоні.

Висловлюємо подяку співробітникам лабораторії радіаційної цитогенетики та доклінічного випробування радіофармацевтичних препаратів за допомогу при препаруванні тварин та підготовці проб до вимірювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты* / Под ред. проф. А. И. Кубарко и проф. S. Yamashita. - Минск - Нагасаки, 1998. - 368 с.
2. *Клиническая эндокринология: руководство* (3-е изд.) / Под ред. Н. Т. Старковой. - СПб: Питер, 2002. - 576 с.
3. *Распределение, кинетика обмена и биологическое действие радиоактивных изотопов йода: Сб.* / Под ред. Л. А. Ильина, Ю. И. Москалева. - М.: Медицина, 1970. - 240 с.
4. *Миринов В. П., Маленченко А. Ф., Кудина О. П.* Кинетика накопления радиойода в щитовидной железе при йодном дефиците // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности.* - 2009. - № 2. - С. 53 - 58.
5. *Health effects of the Chernobyl Accident - a Quarter of Century Aftermath* / Eds A. Serdiuk, V. Bebeshko, D. Bazyka, S. Yamashita. - Kyiv: DIA, 2011. - 648 p.
6. *Гриджук М. Ю., Дрозд І. П., Серкіз Я. І.* Наслідки опромінення щитоподібної залози у мешканців території, забруднених радіонуклідами // *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології.* - 2003. - Вип. 9.- С. 33 - 38.

І. П. Дрозд, А. І. Липська, Л. К. Бездробна, В. А. Шитюк, Е. А. Сова

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ ^{131}I ПРИ УСЛОВИИ ОДНОКРАТНОГО ПОСТУПЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМ КРЫС

Изучали кинетику ^{131}I в органах и тканях лабораторных крыс-самцов линии Вистар при однократном пероральном поступлении в организм натрия йодида. Обсуждаются выявленные закономерности и особенности накопления и выведения йода при различных значениях введенной активности. Определены периоды полувыведения изотопа.

Ключевые слова: радионуклиды, изотопы йода, тиреоидные гормоны, метаболизм, накопление, выведение

I. P. Drozd, A. I. Lypska, L. K. Bezdrobna, V. A. Shytiuk, O. A. Sova

INVESTIGATION OF ^{131}I KINETICS IN THE RATS ORGANISM AFTER A SINGLE INTAKE

Kinetics of ^{131}I in the organism of the laboratory rats is investigated after a single intake of various activities of isotopes. The isotope content is measured in different organs and tissues. Half-life of ^{131}I has been determined. The specifics of the accumulation and excretion of the isotope from organism are discussed.

Keywords: radionuclides, isotopes of iodine, thyroid hormones, metabolism, accumulation, excretion.

Надійшла 15.06.2012

Received 15.06.2012