

ЗАКОНОМЕРНОСТИ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ ВЫДЕЛЕНИЙ С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, СОДЕРЖАЩИХСЯ ВНУТРИ ОРГАНИЗМА

Ю. М. Штуккенберг

Приводятся подробные расчеты зависимости активности выделений от количества радиоактивного вещества, содержащегося внутри организма, для случая, когда выведение вещества совершается согласно экспоненциальному закону.

Введение

Как показывают эксперименты на животных и клинические наблюдения, выведение активных веществ из организма следует экспоненциальному закону или закону, который можно представить как сумму экспонент.

Количественная обработка результатов экспериментов такого рода позволяет по измеренной активности выделений определять концентрацию активных веществ внутри организма, что имеет чрезвычайно важное значение для оценки воздействия инкорпорированных веществ на организм человека.

В настоящей статье устанавливаются количественные закономерности и дается метод обработки результатов измерения активности выделений с целью определения активности веществ в организме человека.

По истечении достаточно большого периода времени после однократного или систематического попадания активного изотопа внутрь организма наступает равновесное распределение активного изотопа по органам и тканям.

При равновесном распределении активного вещества концентрации его в различных органах и тканях находятся в определенном соотношении, которое не изменяется с течением времени и определяется обменными процессами в организме и скоростью

распада данного радиоактивного вещества. До наступления этого равновесного состояния выведение активного вещества происходит по довольно сложному закону, который представляет собой сумму ряда экспоненциальных зависимостей с различными постоянными выведения λ_i , т. е.

$$A_1 e^{-\lambda_1 t} + A_2 e^{-\lambda_2 t} + \dots,$$

где $A_1, A_2, \dots$ — постоянные коэффициенты, равные соответствующим активностям вещества в различных органах при $t = 0$. По истечении некоторого времени t все экспоненты $e^{-\lambda_i t}$ с большими значениями λ_i практически становятся равными нулю, и в итоге остается только одна экспонента с наименьшим значением λ_i . Этому экспоненциальному закону выведения соответствует равновесное распределение активного изотопа в организме.

Все изложенные качественные соображения подтверждаются экспериментами и могут быть получены из теоретического рассмотрения вопроса о динамике обмена активного вещества в организме. Задачей настоящей работы является выведение количественных закономерностей, которые связывают активность веществ, содержащихся в организме, с активностью выделений для случая экспоненциального закона выведения.

При этом следует учитывать, что вследствие зависимости процессов обмена от раз-

пообразных физиологических факторов, интенсивность выведения активного вещества может быть подвержена известным колебаниям и в отдельных случаях отклоняться от экспоненциального закона убывания активности. Тем не менее для средних значений закон этот соблюдается с достаточной точностью, и потому приводимые ниже расчеты могут быть применены в подавляющем большинстве случаев в качестве наиболее общей схемы решения вопроса.

Относительное уменьшение активности в организме за одни сутки называется эффективной постоянной выведения и обозначается через $\lambda_{\text{эфф}}$. Эта величина была введена с целью расчета предельно допустимых доз для инкорпорированных активных веществ. Величина $\lambda_{\text{эфф}} = \lambda_p + \lambda_6$, где λ_p — постоянная распада данного активного изотопа, λ_6 — постоянная биологического выведения.

По физическому смыслу постоянная λ_6 есть относительное уменьшение активности в организме за одни сутки, происходящее только вследствие биологического выведения активного вещества из организма без учета радиоактивного распада этого вещества.

Если величина λ_p мала по сравнению с λ_6 , то $\lambda_{\text{эфф}} \approx \lambda_6$, т. е. уменьшение активности в организме происходит практически только за счет биологического выведения вследствие постоянно протекающих в организме обменных процессов.

Если величина λ_p велика по сравнению с λ_6 , то $\lambda_{\text{эфф}} \approx \lambda_p$, и в этом случае уменьшение активности в организме происходит практически только за счет радиоактивного распада вещества.

В литературе, посвященной вопросу расчета предельно допустимых доз, даются количественные закономерности, связывающие дозы для различных веществ с их эффективными постоянными выведения [1], [2], однако вопрос о количественных закономерностях, связывающих активность содержащихся в организме веществ с активностью этих веществ в выделениях, совершенно не разобран. Между тем этот вопрос имеет очень большое практическое значение, так как, зная указанные закономерности, можно по активности выделений количественно определять содержание активных веществ в организме.

Связь между активностью изотопа в организме и его активностью в выделениях

Пусть A_1 — активность изотопа, содержащегося в организме, A_2 — активность изотопа, выведенного из организма за время t .

Очевидно, общая активность данного изотопа

$$A(t) = A_1(t) + A_2(t).$$

Если закон выведения экспоненциальный, то

$$\frac{dA_1}{dt} = -\lambda_{\text{эфф}} A_1 \quad \text{или} \quad \frac{dA_1}{dt} = -(\lambda_p + \lambda_6) A_1. \quad (1)$$

Общая активность изотопа A уменьшается с постоянной распада λ_p , поэтому

$$\frac{d}{dt} (A_1 + A_2) = -\lambda_p (A_1 + A_2). \quad (2)$$

Решим систему уравнений (1) и (2) и сделаем интересные нас выводы.

Пусть при $t=0$ $A_1 = A_{10}$ и $A_2 = 0$, т. е. при $t=0$ вся активность A сосредоточена в организме и отсчет активности выделений производится с момента $t=0$.

Решение уравнения (1) имеет вид:

$$A_1 = A_{10} e^{-\lambda t}, \quad (3)$$

где эффективная постоянная выведения $\lambda_{\text{эфф}}$ обозначена через λ .

Уравнение (2) имеет следующее решение:

$$A_1 + A_2 = A_{10} e^{-\lambda_p t}. \quad (4)$$

Из уравнения (2) имеем:

$$\frac{dA_2}{dt} = -\lambda_p (A_1 + A_2) - \frac{dA_1}{dt}. \quad (5)$$

Подставляя в (5) выражение $\frac{dA_1}{dt}$ из уравнения (1), получим:

$$\frac{dA_2}{dt} = -\lambda_p (A_1 + A_2) + \lambda A_1,$$

или, подставляя сюда $\lambda = \lambda_p + \lambda_6$, будем иметь:

$$\boxed{\frac{dA_2}{dt} = -\lambda_p A_2 + \lambda_6 A_1.} \quad (6)$$

Из выражения (6) видно, что изменение активности выведенных из организма веществ за одни сутки происходит вследствие биологического выведения активного вещества из организма и вследствие радиоактивного распада выделившегося вещества.

Чтобы связать изменение активности выделений за сутки $\frac{dA_2}{dt}$ с активностью вещества, содержащегося в организме A_1 , необходимо A_2 выразить через A_{10} и подставить в правую часть выражения (6).

Определяя A_2 из (4) и подставляя в полученное выражение A_1 из (3), будем иметь:

$$\begin{aligned} A_2 &= A_{10} e^{-\lambda_p t} - A_{10} e^{-\lambda t} = \\ &= A_{10} (e^{-\lambda_p t} - e^{-\lambda t}). \end{aligned} \quad (7)$$

Подставляя A_2 из (7) в (6), получим:

$$\begin{aligned} \frac{dA_2}{dt} &= -\lambda_p A_{10} (e^{-\lambda_p t} - e^{-\lambda t}) + \lambda_6 A_{10} e^{-\lambda t} = \\ &= A_{10} (\lambda e^{-\lambda t} - \lambda_p e^{-\lambda_p t}). \end{aligned}$$

Таким образом,

$$\boxed{\frac{dA_2}{dt} = A_{10} (\lambda e^{-\lambda t} - \lambda_p e^{-\lambda_p t})}. \quad (8)$$

Уравнение (8) можно получить также, дифференцируя (4) и подставляя A_1 из (3).

Для того чтобы получить зависимость активности суточного количества выделений от активности вещества, содержащегося в организме, произведем следующие преобразования.

Выразим A_2 и $\frac{dA_2}{dt}$ через A_1 .

Из (4)

$$A_2 = A_{10} e^{-\lambda_p t} - A_1. \quad (9)$$

Так как

$$\lambda_p = \lambda - \lambda_6,$$

то

$$A_{10} e^{-\lambda_p t} = A_{10} e^{-(\lambda - \lambda_6)t} = A_{10} e^{-\lambda t} e^{\lambda_6 t}.$$

Заменяя в последнем выражении $A_{10} e^{-\lambda t}$ через A_1 согласно (3), получим:

$$A_{10} e^{-\lambda_p t} = A_1 e^{\lambda_6 t}. \quad (10)$$

Подставляя $A_{10} e^{-\lambda_p t}$ из (10) в (9), будем иметь:

$$\boxed{A_2 = A_1 (e^{\lambda_6 t} - 1)}. \quad (11)$$

Заменяя в выражении (8) A_{10} через A_1 из выражений (10) и (3), получим:

$$\boxed{\frac{dA_2}{dt} = A_1 (\lambda - \lambda_p e^{\lambda_6 t})}. \quad (12)$$

Последнее уравнение также можно получить, подставляя в уравнение (6) A_2 из выражения (11).

Из уравнения (6) следует, что при $t=0$

$$\left(\frac{dA_2}{dt}\right)_{t=0} = \lambda_6 A_{10}, \quad \text{так как } A_{10} = 0.$$

Такую же зависимость можно получить и из уравнений (8) и (12), помня, что

$$\lambda = \lambda_p + \lambda_6.$$

Таким образом, при $t=0$

$$\left(\frac{dA_2}{dt}\right)_{t=0} = \lambda_6 A_{10}. \quad (13)$$

Очевидно, если под $\left(\frac{dA_2}{dt}\right)_{\text{выд}}$ понимать активность выделившегося вещества с момента t за время Δt , а под A_1 — активность вещества в организме в момент t , то для любого момента времени t будет справедливо соотношение

$$\boxed{\left(\frac{dA_2}{dt}\right)_{\text{выд}} = \lambda_6 A_1}. \quad (13')$$

Если за одни сутки активность суточных выделений вследствие распада меняется незначительно, то из (13') следует, что активность суточных выделений всегда равна постоянной биологического выведения, умноженной на активность вещества, содержащегося в организме.

Если же за одни сутки распадается значительная часть вещества, то соотношение (13') будет справедливо только для малых промежутков времени Δt .

Здесь следует подчеркнуть, что активность выделений связана с активностью вещества внутри организма через постоянную биологического выведения λ_6 , а не через эффективную постоянную выведения, и радиоактивный распад в этой связи не играет никакой роли. Это происходит вследствие того, что активности A_1 и A_2 убывают с одной и той же постоянной распада λ_p .

Для того чтобы связать активность суточных выделений с активностью короткоживущего вещества, содержащегося внутри организма, подсчитаем более точно, какая активность выделится из организма за одни сутки.

На основании (7) и (11)

$$A_2 = A_{10} (e^{-\lambda_p t} - e^{-\lambda t}) \quad \text{или} \quad A_2 = A_1 (e^{\lambda_6 t} - 1).$$

Изменение A_2 за любой промежуток времени Δt

$$\Delta A_2(\Delta t) = A_{10}(e^{-\lambda_p \Delta t} - e^{-\lambda \Delta t}).$$

Изменение A_2 за одни сутки получим, если положим $\Delta t = 1$.

В этом случае

$$\Delta A_2(1) = A_{10}(e^{-\lambda_p} - e^{-\lambda}), \quad (14)$$

где $\Delta A_2(1)$ —активность выделений в конце суток, а A_{10} —активность в организме в начале суток.

Изменение A_2 за вторые сутки выражается следующим образом:

$$\Delta A_2(2) = A_1(1)(e^{-\lambda_p} - e^{-\lambda}),$$

где

$$A_1(1) = A_{10} e^{-\lambda}.$$

Очевидно, $\Delta A_2(3) = A_1(2)(e^{-\lambda_p} - e^{-\lambda})$, где $A_1(2) = A_{10} e^{-\lambda^2}$.

В общем случае $\Delta A_2(n) = k_1 A_1(n-1) = k_1 A_{10} e^{-\lambda n}$, где $k_1 = (e^{-\lambda_p} - e^{-\lambda})$ и n —число суток от начала наблюдения.

Если активное вещество распадается и выводится не слишком быстро, т. е. если величины λ_p и λ достаточно малы, то

$$e^{-\lambda_p} \approx 1 - \lambda_p \quad \text{и} \quad e^{-\lambda} \approx 1 - \lambda. \quad (15)$$

Последнее условие выполняется достаточно точно, если период полураспада вещества T_p и период биологического полувыведения T_6 превышают 5 дней, чему соответствуют значения λ_p и λ_6 , равные 0,14.

В этом случае $k_1 = \lambda - \lambda_p = \lambda_6$.

Из выражения $A_2 = A_1(e^{\lambda_6 t} - 1)$, аналогично предыдущему, получим, что изменение активности выделений за одни сутки составляет

$$\Delta A_2(1) = A_1(1)(e^{\lambda_6} - 1), \quad (16)$$

где $\Delta A_2(1)$ —активность суточного количества выделений в конце суток, $A_1(1)$ —активность вещества в организме также в конце суток.

В общем случае $\Delta A_2(n) = k_2 A_1(n)$, где $k_2 = (e^{\lambda_6} - 1)$, а n —число суток от начала наблюдения.

Таким образом, активность суточного количества выделений равна

$$\Delta A_2(1) = A_1(0)(e^{\lambda_p} - e^{-\lambda}) \quad (17)$$

или

$$\Delta A_2(1) = A_1(1)(e^{\lambda_6} - 1). \quad (17')$$

Последнее выражение зависит только от постоянной биологического выведения λ_6 и не зависит от постоянной радиоактивного распада λ_p .

При малых значениях λ_6 величина $e^{\lambda_6} \approx 1 + \lambda_6$ и $e^{\lambda_6} - 1 \approx \lambda_6$.

Таким образом, при малых величинах λ_p и λ_6 , а значит, и $\lambda = \lambda_p + \lambda_6$

$$\Delta A_2(1) = A_1(0) \lambda_6 \quad (18)$$

и

$$\Delta A_2(1) = A_1(1) \lambda_6. \quad (18')$$

Последнее соотношение оказывается справедливым только при достаточно малых λ_6 , независимо от величины λ_p , так как в этом соотношении величины ΔA_2 и A_1 относятся к одному и тому же моменту времени—в данном случае к концу суток.

Условие (18) будет иметь место, если отношение

$$k_1 = \frac{e^{-\lambda_p} - e^{-\lambda}}{\lambda_6}$$

будет мало отличаться от единицы.

Условие (18') выполняется с достаточной точностью, если величина $k_2 = \frac{e^{\lambda_6} - 1}{\lambda_6}$ близка к единице.

Как следует из (15), величина k_1 близка к единице, если период полураспада активного вещества не менее пяти дней; величина k_2 близка к единице, если период биологического выведения превышает пять дней. Так как период биологического выведения активных веществ обычно превышает 10—15 дней, то для всех активных веществ справедливо соотношение $\Delta A_2(1) = \lambda_6 A_1$.

Рассмотрим, как изменяются с течением времени величины $\Delta A_2(n)$, т. е. активности суточных количеств выделений.

Подставляя в соотношение $\left(\frac{dA_2}{dt}\right)_{\text{выд}} = \lambda_6 A_1$ выражение $A_1 = A_{10} e^{-\lambda t}$, получим:

$$\left(\frac{dA_2}{dt}\right)_t = \lambda_6 A_{10} e^{-\lambda t}.$$

Так как $\lambda_6 A_{10} = \left(\frac{dA}{dt} \right)_{t=0}$, то

$$\left(\frac{dA_2}{dt} \right)_t = \left(\frac{dA_2}{dt} \right)_{t=0} e^{-\lambda t}. \quad (19)$$

Отсюда следует, что суточные активности выделений, взятые за различные сутки, уменьшаются также по экспоненциальному закону, но уже с эффективной постоянной выведения $\lambda = \lambda_p + \lambda_6$. Поэтому если построить кривую, где по оси ординат будут отложены логарифмы величины $\left(\frac{dA_2}{dt} \right)_t$ для различных t , а по оси абсцисс время t , то получится прямая линия, наклон которой определяется величиной λ .

Таким образом, для того чтобы определить активность вещества, содержащегося в организме, необходимо активность суточного количества выделений разделить на постоянную биологического выведения λ_6 данного вещества из организма.

Если величина λ_6 неизвестна, то по наклону кривой зависимости $\lg \left(\frac{dA_2}{dt} \right)_t$ от t можно определить λ или эффективный период полувыведения $T = \frac{0,693}{\lambda}$ и по известной постоянной распада λ_p определить $\lambda_6 = \lambda - \lambda_p$.

Случай двух веществ

Если в организме содержатся два радиоактивных вещества A и B , то для них также можно написать систему уравнений, аналогичную (1) и (2):

$$\frac{dA_1}{dt} = -(\lambda_p^A + \lambda_6^A) A_1, \quad (20)$$

$$\frac{dB_1}{dt} = -(\lambda_p^B + \lambda_6^B) B_1, \quad (21)$$

$$\frac{d}{dt} (A_1 + A_2) = -\lambda_p^A (A_1 + A_2), \quad (22)$$

$$\frac{d}{dt} (B_1 + B_2) = -\lambda_p^B (B_1 + B_2). \quad (23)$$

Найдем зависимость между активностью выделений $\frac{d}{dt} (A_2 + B_2)$ и активностью веществ A_1 и B_1 , содержащихся в организме.

Согласно (6)

$$\frac{dA_2}{dt} = -\lambda_p^A A_2 + \lambda_6^A A_1, \quad (24)$$

$$\frac{dB_2}{dt} = -\lambda_p^B B_2 + \lambda_6^B B_1. \quad (25)$$

При $t = 0$ имеем:

$$\left(\frac{dA_2}{dt} \right)_t = \lambda_6^A A_1 \quad (26)$$

и

$$\left(\frac{dB_2}{dt} \right)_t = \lambda_6^B B_1. \quad (27)$$

Если в суточном количестве выделений можно определить активности веществ A_2 и B_2 , то на основании выражений (26) и (27) в случае, если известны величины λ_6^A и λ_6^B , можно установить активности вещества A_1 и B_1 в организме, а следовательно, и общую активность в организме A_1 и B_1 .

Если величины λ_6^A и λ_6^B неизвестны, то их можно определить на основании следующих соображений.

Складывая (26) и (27), получим:

$$\frac{d}{dt} (A_2 + B_2) = \lambda_6^A A_1 + \lambda_6^B B_1 \quad (28)$$

или

$$\frac{d}{dt} (A_2 + B_2) = \lambda_6^A A_{10} e^{-\lambda^A t} + \lambda_6^B B_{10} e^{-\lambda^B t}. \quad (29)$$

Таким образом, в случае наличия в организме двух веществ зависимость $\lg \frac{d}{dt} (A_2 + B_2)$ от t будет представлять собой кривую, аналогичную кривой распада вещества, состоящего из двух изотопов. По этой кривой можно обычным способом определить эффективные постоянные выведения λ^A и λ^B и по известным постоянным распада λ_p^A и λ_p^B определить постоянные биологического выведения λ_6^A и λ_6^B двух активных веществ.

Если известна только общая активность суточного количества выделений, то также можно определить активность, содержащуюся в организме. Для этого по кривой зависимости $\lg \frac{d}{dt} (A_2 + B_2)$ от t обычным способом определяют величины $\left(\frac{dA_2}{dt} \right)_{t=0}$ и $\left(\frac{dB_2}{dt} \right)_{t=0}$ или величины $\left(\frac{dA_2}{dt} \right)_t$ и $\left(\frac{dB_2}{dt} \right)_t$ и по ним находят активности A_1 и B_1 , содержащиеся в организме, или общую активность $A_1 + B_1$. Способ определения величин λ_p , соответствующих для нашего случая величинам λ , а также величин активностей изотопов, которые в нашем случае соответствуют величинам $\left(\frac{dA_2}{dt} \right)_t$ и $\left(\frac{dB_2}{dt} \right)_t$, по кривым распада изложен автором ранее [3].

Выводы

1. В работе показано, что если выведение активного изотопа совершается по экспоненциальному закону и активность в организме A_1 уменьшается с эффективной постоянной выведения λ , то между активностью в организме A_1 и активностью суточного количества выделений $\left(\frac{dA_2}{dt}\right)_t$ существует определенное соотношение $\left(\frac{dA_2}{dt}\right)_t = \lambda_0 A_1(t)$, т. е. эти величины связаны только постоянной биологического выведения λ_0 и эта связь не зависит от постоянной распада λ_p .

2. Если известна величина λ_0 , то по измеренной активности суточных выделений $\left(\frac{dA_2}{dt}\right)_t$ можно определить активность A_1 , содержащуюся в организме.

3. Активности суточных выделений, т. е. величины $\left(\frac{dA_2}{dt}\right)_t$, спадают с течением времени также по экспоненциальному закону, но уже с эффективной постоянной выведения λ . При этом активность каждой пробы выделений естественно уменьшается с постоянной распада λ_p .

4. Если величина λ_p неизвестна, то по наклону кривой $\lg\left(\frac{dA_2}{dt}\right)_t$ от t можно определить величину λ и по известной постоянной распада λ_p определить величину $\lambda_0 = \lambda - \lambda_p$.

5. В случае наличия в организме двух активных изотопов A и B активности веществ A_1 и B_1 , содержащихся в организме, и суммарную активность можно определить по известным λ_0^A и λ_0^B , а также по измеренным активностям первого и второго веществ в суточных выделениях, т. е. по величинам $\left(\frac{dA_2}{dt}\right)_t$ и $\left(\frac{dB_2}{dt}\right)_t$.

6. Если величины λ_0^A и λ_0^B неизвестны, то по кривой зависимости логарифма общей активности суточных выделений $\lg \frac{d}{dt}(A_2 + B_2)$ от t можно определить λ^A и λ^B и вычислить величины λ_0^A и λ_0^B , а также определить величины $\left(\frac{dA_2}{dt}\right)_t$ и $\left(\frac{dB_2}{dt}\right)_t$.

По этим величинам и по известным λ_0^A и λ_0^B можно определить активности веществ A_1 и B_1 , содержащиеся в организме, и суммарную активность.

Поступила в редакцию 27 III 1956 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. К. К. Аглинцев, Дозиметрия ионизирующих излучений. Гостехиздат, 1950, стр. 339.
2. Радиационная медицина (под редакцией А. В. Лебединского), Медгиз, 1955, стр. 61—72.
3. И. И. Иванов, В. К. Модестов, Ю. М. Штуккенберг, Е. Ф. Романцев, Е. И. Воробьев, Радиоактивные изотопы в медицине и биологии. Медгиз, 1955, гл. I, § 19.