

Как ядерная физика помогает создавать новые лекарства

А.С. Жемчугов, А. Лейва Фабело, В.А. Рожков

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СІТМА (проект № 18-52-34005).



ЛЕЙВА ФАБЕЛО
Антонио

Центр прикладных технологий
и ядерного развития, Куба



ЖЕМЧУГОВ
Алексей Сергеевич
Объединенный институт
ядерных исследований

В совместном российско-кубинском проекте «Метод ОФЭКТ/КТ высокого разрешения на основе детекторов Medipix» участвуют сотрудники Объединенного института ядерных исследований, расположенного в подмосковной Дубне, и сотрудники кубинских научных центров CENTIS и CEADEN. Руководитель проекта с российской стороны – заместитель начальника научно-экспериментального отдела встречных пучков А.С. Жемчугов (Лаборатория ядерных проблем ОИЯИ), с кубинской стороны – старший научный сотрудник А. Лейва Фабело (Центр прикладных технологий и ядерного развития – CEADEN).

Цель проекта состоит в нахождении способа получения рентгеновских и однофотонных эмиссионных томографических изображений небольших животных с высоким разрешением и хорошим качеством изображения. Как известно, компьютерная томография давно зарекомендовала себя как надежный и эффективный способ диагностики

самых различных заболеваний. Рентгеновская компьютерная томография (КТ) позволяет получать очень четкие изображения внутренних органов. Однофотонная эмиссионная (ОФЭКТ) и позитрон-эмиссионная (ПЭТ) томографии, благодаря высокой чувствительности, дают возможность наблюдать за накоплением специальных радиофармпрепаратов в определенных частях организма, например, в опухолях или в тканях с активным воспалительным процессом. Сочетание этих методов позволяет не только диагностировать заболевание на ранней стадии, но и локализовать его в организме пациента.

Однако менее известно, что компьютерная томография незаменима при разработке новых лекарств. Сочетание ОФЭКТ и КТ позволяет получить информацию о движении и химических превращениях лекарства в организме, если молекулы лекарства предварительно пометить радиоактивным изотопом. Естественно, такого рода исследования ведутся на лабораторных животных, главным образом на мышах и крысах. Однако для успешного проведения подобных исследований требуется соответствующая аппаратура. Пространственное разрешение обычного клинического ОФЭКТ-томографа составляет около одного сантиметра, что ненамного меньше размера лабораторной мыши и не позволяет локализовать исследуемое вещество в организме животного с достаточной точностью. Требуются специализированные томографы со значительно более высоким пространственным разрешением, не хуже 1 мм. В настоящее время коммерчески доступных приборов с такими характеристиками практически нет.

ЖЕМЧУГОВ
Алексей Сергеевич
Объединенный институт
ядерных исследований

ЛЕЙВА ФАБЕЛО
Антонио
Центр прикладных
технологий и ядерного
развития, Куба



РОЖКОВ
Владислав Андреевич
Объединенный институт
ядерных исследований

Основная проблема, препятствующая их широкому распространению, связана с детектором – узлом, который должен регистрировать рентгеновское излучение при КТ и ядерное гамма-излучение при ОФЭКТ. Причем основную трудность составляет именно ОФЭКТ, так как требуется не только зафиксировать факт попадания гамма-кванта в детектор, но и определить направление его движения. Традиционные способы (камера Ангера, пинхол-коллиматоры) либо неспособны обеспечить нужное пространственное разрешение, либо имеют низкую эффективность, что приводит к неприемлемо долгому времени получения изображения. Поэтому ключевым условием для успеха данного проекта является именно конструкция детектора для ОФЭКТ.

Российские участники проекта имеют богатый опыт создания детекторов элементарных частиц, в основном для экспериментов в физике высоких энергий. Однако один из детекторов, полупроводниковый пиксельный детектор Medipix, разработанный международным консорциумом в Европейской организации ядерных исследований (ЦЕРН) в Женеве, оказался очень привлекательным для решения прикладных задач, связанных с получением изображений с помощью рентгеновских лучей и гамма-квантов. Детектор Medipix имеет 65 тысяч пикселей размером 55 мкм × 55 мкм и позволяет получать изображения высокого качества с низким уровнем шумов и одновременно определять энергию каждого рентгеновского фотона или гамма-кванта, участвующего в формировании изображения. ОИЯИ участвует в консорциуме Medipix с 2016 г., и за это время участники проекта получили обширный опыт работы с детектором Medipix и его использования в рентгеновской томографии. Кубинские коллеги из центра радиоизотопов CENTIS, занимающиеся разработкой новых радиофармпрепаратов и исследованием доставки лекарств, предложили использовать этот детектор для создания специализированного ОФЭКТ/КТ томографа для исследования лабораторных животных. Ключевой характеристикой такого томографа является пространственное разрешение при ОФЭКТ, которое должно быть не хуже 1 мм.

Как уже упоминалось, использование детекторов Medipix для рентгеновской компьютерной томографии не представляет особых трудностей. Еще до начала совместного российско-кубинского проекта российские участники успешно получали рентгеновские томографические изображения с разрешением около 50 микрон. Главной задачей является достижение хорошего пространственного разрешения при ОФЭКТ с достаточно высокой эффективностью регистрации гамма-квантов, к тому же имеющих более высокую энергию, чем рентгеновские лучи. Для решения этой задачи на помощь пришли гамма-астрономия и опыт создания гамма-визоров – приборов, применяющихся при ликвидации радиационных аварий и разрабатываемых в Курчатовском институте. В обоих случаях для определения направления гамма-квантов давно и успешно используются особые маски – кодирующие апертуры (рис. 1).

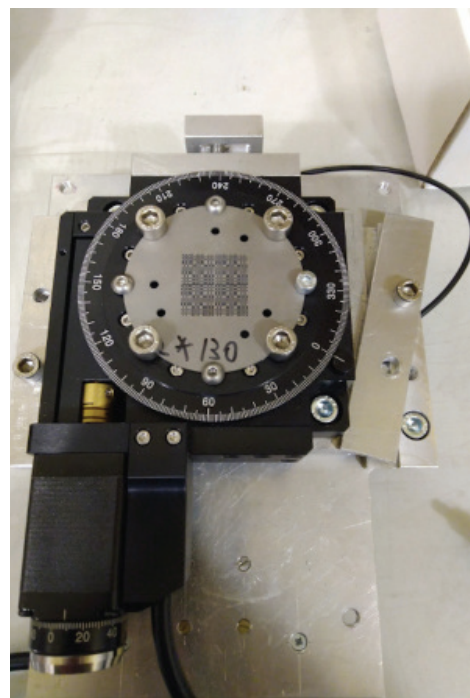


Рис. 1. Кодирующая апертура на поворотной платформе.

В течение первого года реализации совместного проекта были спроектированы и изготовлены вольфрамовые маски (кодирующие апертуры) толщиной 500 микрон. Рабочая область маски составляет 22.1 мм × 22.1 мм и содержит почти 2 000 коллимирующих отверстий диаметром 360 микрон. Сотрудничество с коллегами из кубинских научных центров CEADEN и CENTIS позволило определить ключевые параметры кодирующих апертур с учетом требований к ОФЭКТ-изображениям лабораторных животных. Большую помощь при проектировании и изготовлении масок оказал сотрудник Курчатовского института профессор О.П. Иванов. Был изготовлен детектор на основе микросхемы Timerix (одна из разновидностей Medipix) с чувствительным элементом из теллурида кадмия и крепление для кодирующей апертуры, гарантирующее механическую точность и позволяющее при необходимости поворачивать маску (рис. 2).

Это позволяет уменьшить помехи на получаемом изображении. Было создано программное

обеспечение для реконструкции изображений и для моделирования детектора. Моделирование оказалось крайне полезным при оптимизации размеров и конструкции детектора. Измерения, проведенные вместе с кубинскими коллегами из научного центра CEADEN в течение 2019 г. с рентгеновскими и радиоактивными источниками, показали, что детектор вполне пригоден для использования в методе ОФЭКТ и позволяет достичь нужного пространственного разрешения. Это открывает дорогу к созданию комбинированного ОФЭКТ/КТ томографа для исследования лабораторных животных.

Подготовительные работы в этом направлении ведутся кубинскими участниками проекта. В течение 2019 г. в научном центре CEADEN были выполнены расчетные и конструкторские работы, связанные с проектированием биологической защиты и механической конструкции томографа. В феврале 2020 г. российские участники прибыли вместе с детектором в Гавану, где совместно с кубинскими коллегами провели изучение характеристик детектора с помощью жидких радиофармпрепаратов (рис. 3).

Получено большое количество экспериментальных данных, которые, с одной стороны, подтвердили работоспособность и основные характеристики прибора (рис. 4), а с другой – позволят в ближайшее время разработать и отладить программное обеспечение для реконструкции томографических изображений, одновременно используя информацию ОФЭКТ и КТ.

Тем временем кубинские коллеги продолжают работу по созданию опытного образца ОФЭКТ/КТ томографа для лабораторных животных в научном центре CENTIS (рис. 5). Участники проекта надеются в 2021 г. проверить его работу в реальных условиях.



Рис. 2. Детектор ОФЭКТ и фантом, изготовленные в ОИЯИ, во время исследований на Кубе.



Рис. 3. Обсуждение результатов измерений в CENTIS (А. Перера Пинтадо, И. Эрнандес Гонзалес, В.А. Рожков, А.С. Жемчугов).

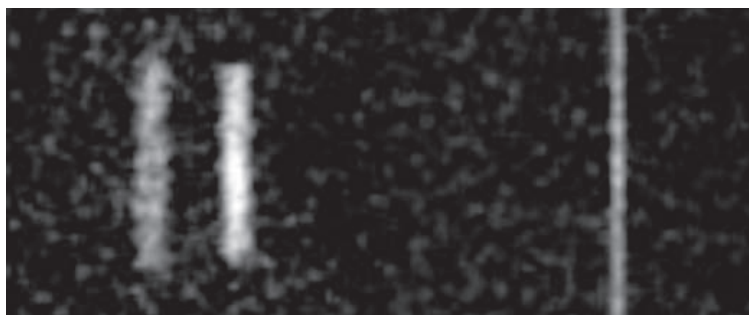


Рис. 4. Изображение контрастного фантома (слева) и капилляра диаметром 1 мм (справа), заполненных радиофармпрепаратами.



Рис. 5. Участники проекта в CENTIS (А.С. Жемчугов, А. Лейва Фабело, И. Эрнандес Гонзалес).

Литература

Основные публикации по результатам проекта

1. В.А. Рожков

В Сб. анн. докладов Молодежной конференции по теоретической и экспериментальной физике (МКТЭФ-2019) (РФ, Москва, 25–28 ноября, 2019), под ред. Д.В. Васильева, А.В. Канцырева, РФ, Москва, ФГБУ Институт теоретической и экспериментальной физики им. А.И. Алиханова НИЦ

Курчатовский институт, 2019, с. 120.

(http://www.itep.ru/activity/youth/ysconf2019/Abstracts_YSCONF2019.pdf).

2. V. Rozhkov, G. Chelkov, I. Hernández, O. Ivanov, D. Kozhevnikov, A. Leyva, A. Perera, D. Rastorguev, P. Smolyanskiy, L. Torres, A. Zhemchugov

JINST, 2020, 15, P06028. DOI: 10.1088/1748-0221/15/06/p06028.

English

How Nuclear Physics Helps Create New Drugs

Alexey S. Zhemchugov

Joint Institute for Nuclear Research
6 Joliot-Curie Str., Dubna, Moscow Reg., 141980, Russia
zhemchugov@jinr.ru

Antonio Leyva Fabelo

Center for Applied Technologies and Nuclear Development
5ta Ave., No. 502, Esq. 30, Miramar, Playa, La Habana,
Cuba, 11300
aleyva@ceaden.edu.cu

Vladislav A. Rozhkov

Joint Institute for Nuclear Research
6 Joliot-Curie Str., Dubna, Moscow Reg., 141980, Russia
rozhkov@jinr.ru

* The work was financially supported by RFBR–CITMA (project 18-52-34005).

Project leaders:

Antonio Leyva Fabelo

Center for Applied Technologies and Nuclear Development, Cuba

Alexey S. Zhemchugov

Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Russia

Abstract

A possibility to trace and identify specific substances provides invaluable information about pathways of metabolism, tissue components and transportation mechanism. This is especially important for studies of drug delivery, including radiopharmaceuticals. The studies in small animals using combination of SPECT and CT, while in principle very powerful and may give an important information, are currently difficult due to a lack of suitable detection systems. High spatial resolution and higher gamma detection efficiency in the typical SPECT energy range are necessary.

This project combines the efforts of scientists from JINR, CENTIS and CEADEN and aims at the study of high resolution SPECT/CT using modern Medipix detectors, construction of a scanner prototype and testing its applicability for the laboratory studies. As a result of this project we expect to develop SPECT/CT with a CT spatial resolution of 50–100 μm and SPECT spatial resolution of less than 1 mm. The final goal is to build a scanner prototype to study small animals *in vivo*. This will improve significantly the pre-clinical research in drug development.

During the first year of the implementation of the project a SPECT head consisting of the Timepix detector with CdTe sensor and a tungsten coding aperture has been constructed. Characterization of the SPECT head was made at JINR using X-rays and radioactive sources, followed by the studies using radiopharmaceuticals at CENTIS in Cuba in February 2020. The detection efficiency and spatial resolution have been determined. The principle possibility to build a high-resolution SPECT/CT scanner using a Medipix detector has been shown, complemented by the design work of mechanics and shielding of the scanner made by Cuban engineers at CEADEN. Next steps are the development of the software for combined SPECT/CT reconstruction, the construction of the scanner prototype at CENTIS and the performance studies of the scanner in 2021.

Keywords: pre-clinical research, new drug development, high resolution SPECT/CT, Medipix detectors, Russian-Cuban partnership.

References

Flagship publications of the project

1. V.A. Rozhkov

In Proc. Youth Conference on Theoretical and Experimental Physics (YCTEP-2019) (RF, Moscow, 25–28 November, 2019) [Molodezhnaya konferentsiya po teoreticheskoy i eksperimentalnoy fizike (MKTEF-2019)], Eds D.V. Vasilev, A.V. Kantsyrev, RF,

Moscow, Institute for Theoretical and Experimental Physics, 2019, p. 120 (in Russian). (http://www.itep.ru/activity/youth/ysconf2019/Abstracts_YSCONF2019.pdf).

2. V. Rozhkov, G. Chelkov, I. Hernández, O. Ivanov, D. Kozhevnikov, A. Leyva, A. Perera, D. Rastorguev, P. Smolyanskiy, L. Torres, A. Zhemchugov

JINST, 2020, 15, P06028. DOI: 10.1088/1748-0221/15/06/p06028.