

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Buresh Ya, Bureshova O, Kh'yuston DP. Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya. Moscow: Vysshaya shkola, 1991; 399 s. Russian (Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа, 1991; 399 с.)
2. Sudakov KV, Umryukhin PE. Sistemnye osnovy emotsional'nogo stressa. Moscow: GEOTAR-Media, 2010; 112 s. Russian (Судаков К.В., Умрюхин П.Е. Системные основы эмоционального стресса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 112 с.)
3. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya. Pod red. Mironova AN. Moscow: Grif i K, 2012; 944 s. Russian (Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012; 944 с.)
4. Karkishchenko NN, Uyba VV, Karkishchenko VN, Shustov EB. Ocherki sportivnoy farmakologii. Tom 1: Vektory ekstrapol'yatsii. Moscow: Aysing, 2013; 288 s. Russian (Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б. Очерки спортивной

фармакологии. Том 1: Векторы экстраполяции. М.: Айсинг, 2013; 288 с.)

5. Vosstanovitel'naya meditsina. Pod red. Khadartseva AA, Gontareva SN, Kryukovoy SV. Tula: Izd-vo TulGU 2010; T. II; 262 s. Russian (Восстановительная медицина. Под ред. Хадарцева А.А., Гонтарева С.Н., Крюковой С.В. Тула: Изд-во ТулГУ, 2010; Т. II; 262 с.)
6. Ring EF, Ammer K. Infrared thermal imaging in medicine. *Physiol Meas* 2012; 33 (3): 33–46
7. Bilodeau GA, Torabi A, Levesque M, et al. Body temperature estimation of a moving subject from thermographic images. *Mach Vis Appl* 2012; 23 (2): 299–311.
8. Harshaw C, Alberts JR. Group and individual regulation of physiology and behavior: A behavioral, thermographic, and acoustic study of mouse development. *Physiol Behav* 2012; 106 (5): 670–682.
9. Rudaya, AY, Steiner AA, Robbins JR, et al. Thermoregulatory responses to lipopolysaccharide in the mouse: dependence on the dose and ambient temperature. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289 (5): 1244–1252.
10. Henderson JM. Gastrointestinal pathophysiology. Moscow: Binom, 2010; 272 s. Russian (Хендерсон Д.М. Патология органов пищеварения. М.: Бином, 2010; 272 с.)

УДК 615.272.6

Оригинальная статья

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ⁶⁸GA-ЦИТРАТ ДЛЯ ПЭТ-ВИЗУАЛИЗАЦИИ ВОСПАЛЕНИЙ

А. С. Лунёв — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, инженер отдела радиационных технологий в ядерной медицине; ФГБОУ ВПО «Московская Государственная Академия Ветеринарной Медицины и Биотехнологии им. К.И. Скрябина», аспирант кафедры радиобиологии и вирусологии; **О. Е. Клементьева** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, старший научный сотрудник отдела радиационных технологий в ядерной медицине, кандидат биологических наук; **А. А. Ларенков** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, инженер отдела радиационных технологий в ядерной медицине; **К. А. Петросова** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, инженер отдела радиационных технологий в ядерной медицине; **М. В. Жукова** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, инженер отдела радиационных технологий в ядерной медицине; **Г. Е. Кодина** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, заведующая отделом радиационных технологий в ядерной медицине, кандидат химических наук.

EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF THE APPLICATION POSSIBILITY OF RADIOPHARMACEUTICAL ⁶⁸GA-CITRATE FOR PET-IMAGING OF INFLAMMATION

A. S. Lun'ov — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Engineer of Department of Radiation Technologies in Nuclear Medicine; Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology n.a. K. I. Skryabin, Department of Radiobiology and virology, Post-graduate; **O. E. Klement'yeva** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Senior Researcher of Department of Radiation Technologies in Nuclear Medicine, Candidate of Biological Sciences; **A. A. Larenkov** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Engineer of Department of Radiation Technologies in Nuclear Medicine; **K. A. Petrosova** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Engineer of Department of Radiation Technologies in Nuclear Medicine; **M. V. Zhukova** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Engineer of Department of Radiation Technologies in Nuclear Medicine; **G. E. Kodina** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Head of Department of Radiation Technologies in Nuclear Medicine, Candidate of Chemical Sciences.

Дата поступления — 19.11.2014 г.

Дата принятия в печать — 10.12.2014 г.

Лунёв А.С., Клементьева О.Е., Ларенков А.А., Петросова К.А., Жукова М.В., Кодина Г.Е. Экспериментальная оценка возможности применения радиофармацевтического препарата ⁶⁸Ga-цитрат для ПЭТ-визуализации воспалений. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (4): 776–781.

Цель: сравнить фармакокинетику радиофармацевтических препаратов ⁶⁷Ga- и ⁶⁸Ga-цитрат, доказать сходство в их биораспределении и ускорить клиренс крови и накопление препаратов ⁶⁷Ga- и ⁶⁸Ga-цитрат в очаге воспаления в первые часы после введения при использовании предварительного внутривенного введения физиологически приемлемого соединения железа — раствора цитрата железа (III). **Материал и методы.** Эксперимент выполнен на 110 нелинейных крысах-самках с моделью асептического воспаления мягких тканей. Животным внутривенно вводили препарат, меченный изотопами галлия ⁶⁷Ga и ⁶⁸Ga, с премедикацией цитратом железа (III) и без нее. **Результаты.** Предварительное введение цитрата железа (III) ускоряет клиренс крови, накопление препарата в очаге воспаления в первый час после введения и интенсивное выведение из организма. **Заключение.** Применение ⁶⁸Ga-цитрата отвечает заявленным требованиям современной ядерной медицины, связанным с оценкой патофизиологических изменений и отражением функционального статуса в поврежденных органах и тканях. Нет статистически достоверной разницы между биораспределением препаратов, мечен-

ных разными изотопами галлия, что благоприятно и перспективно сказывается на возможности применения ^{68}Ga -цитрата для ПЭТ-визуализации воспалений уже в первый час после введения.

Ключевые слова: ПЭТ-визуализация, радиофармпрепарат, ^{68}Ga -цитрат, цитрат железа (III).

Lun'ov AS, Klement'yeva OE, Larenkov AA, Petrosova KA, Zhukova MV, Kodina GE. Experimental assessment of the application possibility of radiopharmaceutical ^{68}Ga -citrate for Pet-imaging of inflammation. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2014; 10 (4): 776–781.

The aim of the study is to compare of ^{67}Ga - and ^{68}Ga -citrate pharmacokinetics and prove their similarity. Prior i. v. injection of physiologically acceptable compound of Fe-citrate (III) increases blood clearance and accumulation in inflammation. Materials and methods. 110 nonlinear rats-female with model of soft tissue inflammation were used in experiment. Animals i. v. were injected ^{67}Ga - and ^{68}Ga -citrate with premedication of Fe-citrate (III) and without it. Results. Prior injection of Fe-citrate (III) increases blood clearance, accumulation in inflammation (for 1 h past injection) and intensive excretion of radiopharmaceutical. Conclusion. There is no statistically significant difference between biodistribution of radiopharmaceutical labeled different gallium isotopes. It's positive and promising for application possibility of ^{68}Ga -citrate for PET-imaging of inflammation early (for 1 h past injection).

Key words: PET-imaging, radiopharmaceutical, ^{68}Ga -citrate, Fe-citrate (III).

Введение. Своевременная идентификация и локализация очагов воспалительных процессов (ВП) и инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВП) в организме крайне важны для успешного лечения. Традиционные методики (КТ, МРТ и УЗИ) не способны идентифицировать такие очаги на ранних стадиях, когда лечение может оказаться наиболее эффективным. Основной причиной предпочтения радионуклидной диагностики другим методам при необходимости топической диагностики воспаления является то, что скинтиграфические методики визуализации очага воспаления основаны на патофизиологических механизмах накопления радиоактивного маркера в патологическом очаге.

В настоящее время в клинической практике в качестве стандарта принято ОФЭКТ/КТ-исследование с лейкоцитами, нанокolloидами или неспецифическим человеческим иммуноглобулином, а также моноклональными антигранулоцитарными антителами, меченными технецием-99m [1]. Однако у всех этих методов помимо индивидуальных недостатков (необходимость выделения и мечения аутологических лейкоцитов непосредственно перед процедурой исследования в условиях радиоизотопной лаборатории, использование препаратов на основе белков крови человека) есть и один общий — недостаточная чувствительность визуализации.

Уже более сорока лет в нашей стране и за рубежом используется радиофармацевтический препарат (РФП) ^{67}Ga -цитрат для неспецифической визуализации воспалений [2] с применением однофотонно-эмиссионной томографии (ОФЭКТ). Но дорогостоящий способ получения изотопа галлия-67 облучением цинковых мишеней на циклотроне, проблема транспортировки во многие медицинские учреждения и неудовлетворительные ядерно-физические характеристики изотопа с высокой γ -эмиссией и большим периодом полураспада (78,26 ч), приводящие к получению излишних лучевых нагрузок пациентом, стимулировали ученых и клиницистов для поиска новой радиоактивной метки.

Развитие позитронно-эмиссионной томографии как наиболее совершенного диагностического метода в ядерной медицине привело к стремительному увеличению численности ПЭТ- и ПЭТ/КТ-томографов и ПЭТ-центров в нашей стране. Наиболее широко применяемым радиофармацевтическим препаратом для ПЭТ-исследований в настоящее время является ^{18}F -ФДГ (фтордезоксиглюкоза, меченная

фтором-18). Несмотря на очевидные достоинства ПЭТ-диагностики с использованием РФП на основе фтора-18, ее не менее очевидным недостатком является необходимость наличия в составе ПЭТ-центра циклотрона (их высокая стоимость и ограниченная доступность в условиях нашей страны, к сожалению, являются реальностью, с которой нельзя не считаться). Альтернативой может быть генераторный путь получения радионуклида непосредственно в радиоизотопной лаборатории клинического учреждения. Именно таким является генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, позволяющий получить позитрон-излучающий изотоп галлия ^{68}Ga и обладающий рядом несомненных преимуществ [3]. Большой период полураспада материнского ^{68}Ge ($T_{1/2}=270,9$ сут) обеспечивает продолжительный срок эксплуатации генератора, а малый период полураспада ^{68}Ga ($T_{1/2}=67,7$ мин) позволяет использовать РФП необходимой активности, не создавая при этом значительной дозовой нагрузки на пациента и медицинский персонал. ПЭТ-визуализация является более четкой и информативной по сравнению с ОФЭКТ [4].

Хотя механизм накопления $^{67,68}\text{Ga}$ -цитрата в воспаленных тканях до конца не изучен, известно, что после внутривенного введения цитратных комплексов галлия происходит реакция перелигандирования, и он связывается с трансферрином плазмы крови, подобно железу [5]. Трансферрин же, в свою очередь, доставляет галлий в места воспаления через высокопроницаемые стенки сосудов и трансферриновые рецепторы [6]. Затем галлий высвобождается в клетках из-за связывания с лактоферрином из погибающих лейкоцитов и бактериальными сидерофорами при инфекционно-воспалительных процессах [7].

Вместе с тем чрезмерное связывание галлия ^{67}Ga с трансферрином приводит к медленному клиренсу крови и, соответственно, более длительному периоду накопления в патологическом очаге. Следствием такого поведения является низкое отношение концентрации радионуклида в очаге воспаления к концентрации изотопа в циркулирующей крови в первые часы после введения, что приводит к неблагоприятным последствиям, в их числе:

1) необходимость откладывания процедуры сканирования пациента или лабораторного животного (на 48–72 ч) из-за нецелесообразности получения «нечитаемых» и неинформативных скинтиграмм в первые часы после введения;

2) длительный период циркуляции в крови большого количества ^{67}Ga -трансферрина приводит к получению пациентом высоких лучевых нагрузок, тем самым снижая показатель «эффективность / безопасность» препарата;

Ответственный автор — Лунёв Александр Сергеевич
Тел. +7 (963) 775-61-23
E-mail: I5h33@rambler.ru

3) самое главное — лишение возможности применения более выгодного, с точки зрения ядерной медицины и радиобиологии, изотопа галлия ^{68}Ga .

Одним из путей решения этих задач предполагается введение дополнительных химических агентов, которые будут конкурировать с радиоактивным галлием в присоединении к трансферрину крови и на рецепторах тканей, таким образом освобождая большое количество *свободного* радиоактивного галлия и делая его доступным для активного накопления в патологическом очаге и выведения мочевыделительной системой.

Известны способы с использованием различных дополнительных химических веществ в качестве селективного агента конкурентного связывания с белками крови [8, 9]. Но, учитывая, что, по данным Харриса и Пекораро [5], наиболее близким к трехвалентному галлию по константе связывания с транспортными белками является трехвалентное железо, кроме того, схожими являются значения радиусов, электроотрицательности и потенциала ионизации этих ионов, было сделано предположение о возможности использования соединений трехвалентного железа для блокирования трансферрина крови. При попадании в кровь ионы железа Fe^{3+} максимально насыщают металлсвязывающую способность трансферрина, после чего вероятность его связывания с изотопами галлия в разы падает. Данный феномен положительно сказывается на выведении радиофармпрепарата мочевыделительной системой, повышении информативности сцинтиграмм уже в первые часы после исследования для ^{67}Ga -цитрата и, как следствие, благоприятствует применению позитронного короткоживущего изотопа галлия ^{68}Ga , чьи достоинства уже были описаны выше.

Доказательство биоэквивалентности ^{67}Ga -цитрата и ^{68}Ga -цитрата дает перспективу применению цитратного комплекса галлия-68 в позитронно-эмиссионной томографии. Наличие же способа коррекции фармакокинетики радиофармпрепаратов в сторону ускорения клиренса крови и накопления в очаге воспаления значительно повышает точность и эффективность радионуклидной диагностики с их помощью.

Цель: сравнить фармакокинетику радиофармацевтических препаратов ^{67}Ga - и ^{68}Ga -цитрат, доказать сходство в их биораспределении и увеличить клиренс крови и накопление РФП ^{67}Ga - и ^{68}Ga -цитрат в очаге воспаления в первые часы после введения при использовании предварительного внутривенного введения физиологически приемлемого соединения железа — раствора цитрата железа (III).

Материал и методы. Объектами исследования являлись радиофармацевтические препараты ^{67}Ga -цитрат или ^{68}Ga -цитрат для внутривенного введения с премедикацией раствором цитрата железа (III) и без нее. Материалом исследования являлись нелинейные крысы-самки (110 шт.) массой $181,85 \pm 16,01$ г разводки питомника «Филиал Андреевка ФГБУН НЦБМТ ФМБА России». Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях лаборатории доклинических и клинических исследований радиофармпрепаратов ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна при естественном световом режиме на стандартной диете, свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных

животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

Моделирование асептического воспаления мягких тканей. Для получения воспалительной реакции нелинейным крысам-самкам внутримышечно в большеберцовую мышцу вводили $0,30 \pm 0,05$ мл стерильного раствора скипидара. Рекомендуемый объем вводимого раствора скипидара был получен опытным путем анализа зависимости введения различного доли падежа от объема ирританта животных. Раствор скипидара стерилизовали путем его фильтрации через стерилизующий фильтр. Острая фаза воспаления развивалась на третьи сутки после инокуляции. Развитие воспалительной реакции у животных оценивали визуально по поведенческим реакциям, путем пальпации места введения. Также для подтверждения наличия воспалительного процесса в острой фазе развития воспаления выполняли клинический анализ крови с помощью ветеринарного гематологического анализатора Exigo 17 (Boule Medical, Швеция).

Приготовление радиофармпрепарата ^{67}Ga -цитрата. Для приготовления радиофармацевтического препарата во флакон, содержащий необходимое количество натрия цитрата в лиофилизированной форме, с помощью шприца вносят 2 мл раствора ^{67}Ga (без добавления носителя) в 0,1 М HCl, встряхивают до полного растворения содержимого флакона и инкубируют при комнатной (20°C) температуре в течение 15 мин.

Приготовление радиофармпрепарата ^{68}Ga -цитрата. Для приготовления радиофармацевтического препарата во флакон, содержащий необходимое количество натрия цитрата в лиофилизированной форме, с помощью шприца вносят 2 мл предварительно очищенного [9] элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, встряхивают до полного растворения содержимого флакона и инкубируют при комнатной (20°C) температуре в течение 15 мин.

Введение раствора цитрата трехвалентного железа. Для блокирования металлсвязывающей способности трансферрина и увеличения клиренса крови и накопления в очаге воспаления за 10–15 мин. до введения радиофармпрепарата крысам внутривенно вводили раствор цитрата трехвалентного железа (именуемый дальше по тексту блокадой).

Регистрация ионизирующего излучения. Лабораторных животных умерщвляли через 30, 60 и 120 мин после введения ^{67}Ga - или ^{68}Ga -цитрата для отбора проб крови и органов с последующим определением содержания в них препарата (%/орг или %/г органа) методом прямой радиометрии на автоматическом гамма-счетчике Wizard 2480 (PerkinElmer, USA) относительно счета эталона. Дизайн настоящего исследования представлен в табл. 1.

Статистическая обработка результатов. При статистической обработке результатов исследования определяли показатели средних арифметических значений (M), стандартных ошибок с учетом отклонения значений выборки от средних арифметических ($\pm m$). Нормальность распределения проверяли с использованием теста Колмогорова–Смирнова. При условии соответствия распределения нормальности достоверность полученных различий сопоставляемых величин оценивали с использованием t -критерия Стьюдента. При несоответствии нормальности распределения достоверность различий оценивали с использованием U -критерия Манна — Уитни. Частоты признаков сравнивались с использо-

Таблица 1

Дизайн настоящего исследования

| РФП | ⁶⁷ Ga-цитрат | | ⁶⁸ Ga-цитрат |
|---------------------------------------|-------------------------|------------|-------------------------|
| | Нет | Да | Да |
| Премедикация раствором блокады | — * | 0,5 (n=10) | 0,5 (n=10) |
| Время отбора проб органов и тканей, ч | 1 (n=10) | 1 (n=10) | 1 (n=10) |
| | — * | 2 (n=10) | 2 (n=10) |
| | 5 (n=10) | 5 (n=10) | — ** |
| | 24 (n=10) | 24 (n=10) | — ** |
| | | | Итого n=110 |

Примечание: * — пробы органов и тканей не отбирались из-за нецелесообразности сравнения биораспределения для ⁶⁷Ga-цитрата с и без премедикации раствором блокады; ** — пробы органов и тканей не отбирались по причине малого периода полураспада изотопа ⁶⁸Ga по сравнению со сроками отбора проб. Данные значения о биораспределении (5 ч и 24 ч) аппроксимировались путем сравнения фармакокинетики двух препаратов с премедикацией раствором блокады.

Таблица 2

Влияние премедикации раствором блокады на накопление-выведение ⁶⁷Ga-цитрата в организме крыс

| Органы и ткани | Пр. | Содержание препарата, %/орг или %/г (%/мл) | | | | |
|---------------------|-----|--|------------|------------|------------|------------|
| | | Время отбора проб органов и тканей, ч | | | | |
| | | 0,5 | 1 | 2 | 5 | 24 |
| Кровь, мл | Да | 0,55±0,08 | 0,66±0,09 | 0,67±0,08 | 1,05±0,18 | 0,48±0,08 |
| | Нет | — | 2,05±0,18 | — | 2,59±0,13 | 0,70±0,18 |
| Мышца, г | Да | 0,16±0,05 | 0,16±0,08 | 0,16±0,03 | 0,08±0,01 | 0,06±0,01 |
| | Нет | — | 0,24±0,07 | — | 0,36±0,05 | 0,25±0,12 |
| Очаг воспаления, г | Да | 1,71±0,27 | 1,92±0,13 | 0,99±0,19 | 0,92±0,32 | 1,26±0,13 |
| | Нет | — | 1,17±0,79 | — | 2,31±0,57 | 2,15±0,83 |
| Суммарное выведение | Да | 55,76±6,76 | 79,04±4,99 | 92,59±1,25 | 95,40±0,35 | 98,68±0,15 |
| | Нет | — | 3,95±2,01 | — | 6,45±1,29 | 10,34±1,33 |

Примечание: Пр. — премедикация раствором блокады.

ванием критерия χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. При вскрытии животных на третьи сутки после инокуляции ирританта были обнаружены развитие разлитого абсцесса в мышечной ткани, деформация соединительной ткани, небольшие участки некроза и прорыв капсулы очага воспаления. При морфологическом исследовании определяли воспалительный отек мягких тканей и гиперемии. При гематологическом исследовании крови у крыс с моделью воспаления отмечали повышение уровня лейкоцитов в $3,16 \pm 0,15$ раза, лимфоцитов в $2,25 \pm 0,07$ раза, гранулоцитов в $6,94 \pm 1,90$ раза.

Результаты фармакокинетических исследований о накоплении препарата ⁶⁷Ga-цитрата с предварительным введением раствора блокады (цитрата трехвалентного железа) и без него представлены в табл. 2.

Анализ полученных данных показал ожидаемую фармакокинетику ⁶⁷Ga-цитрата без премедикации раствором блокады: препарат в больших количествах оставался в крови и только через сутки после введения снижался до приемлемых для визуализации концентраций ($0,70 \pm 0,18$ %/мл крови) при достаточно высоком накоплении в очаге воспаления ($2,15 \pm 0,83$ %/г ткани), о чем свидетельствуют коэффициенты дифференциального накопления «воспаление / кровь» в табл. 3 ($3,07 \pm 0,18$).

При предварительном введении раствора блокады удалось добиться результатов, не имеющих статистически достоверной разницы с описанными выше, уже через 30–60 мин после введения ⁶⁷Ga-цитрата (см. табл. 2): увеличенный клиренс крови (рис. 1) и накопление в патологическом очаге (рис. 2) предполагают проведение ранней визуализации воспалительных процессов. Необходимо отметить, что премедикация раствором блокады благоприятно сказывается на более интенсивном выведении препа-

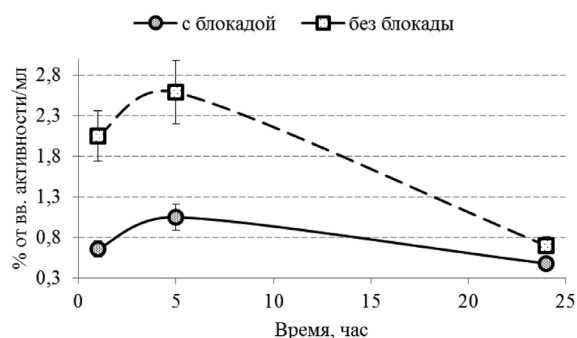


Рис. 1. Сравнение зависимостей накопления-выведения ⁶⁷Ga-цитрата из крови с и без премедикации раствором блокады

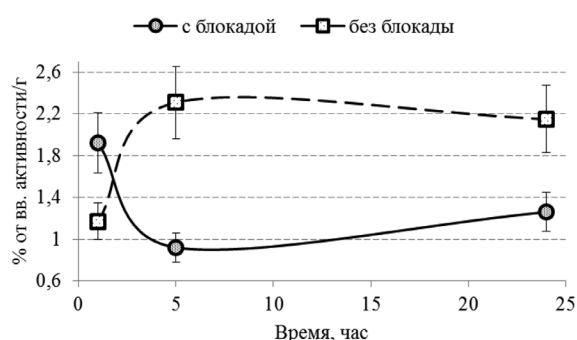


Рис. 2. Сравнение зависимостей накопления-выведения ^{67}Ga -цитрата в очаге воспаления с и без премедикации раствором блокады

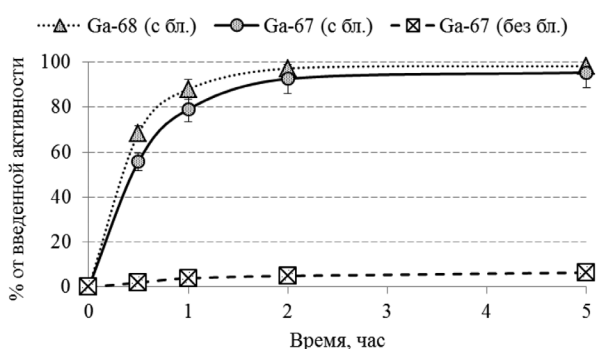


Рис. 3. Суммарное выведение препарата, меченного разными изотопами галлия. Примечание: Ga-68 (с бл.) — выведение ^{68}Ga -цитрата с предварительным введением раствора блокады; Ga-67 (с бл.) — выведение ^{67}Ga -цитрата с предварительным введением раствора блокады; Ga-67 (без бл.) — выведение ^{67}Ga -цитрата без предварительного введения раствора блокады

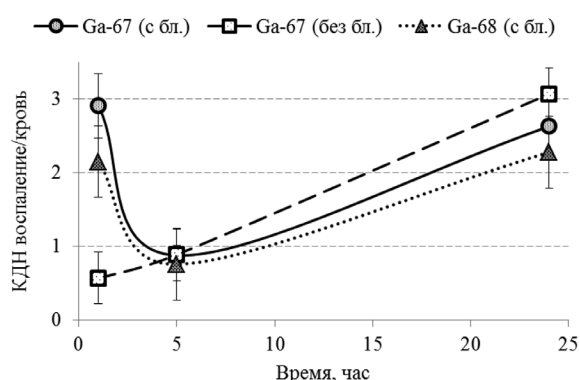


Рис. 4. Сравнение коэффициентов дифференциального накопления «воспаление / кровь» для препаратов, меченными разными изотопами галлия

рата мочевыделительной системой в $9,70 \pm 1,88$ раза в течение суток после введения, что предполагает максимальное снижение получения лишних лучевых нагрузок (рис. 3).

Согласно полученным данным (см. табл. 3), действие раствора цитрата железа (III), как блокатора металлсвязывающей способности трансферрина, перестает работать уже через пять часов после введения, когда поведение препарата становится схожим с поведением без премедикации, о чем свидетельствует отсутствие статистически достоверной разницы между значениями результатов (рис. 4).

Использование премедикации раствором блокады не только благоприятно сказывается на ранней визуализации воспалений, но и предполагает применение потенциальной радиоактивной метки короткоживущего изотопа галлия-68, чьи результаты биораспределения максимально схожи с фармакокинетикой ^{67}Ga -цитрата (табл. 4): препарат аналогичным образом активно накапливается в патологическом очаге (см. рис. 4) и интенсивно выводится из организма (см. рис. 3). Из-за нецелесообразности получения значений биораспределения в более отдаленные сроки после введения ^{68}Ga -цитрата результаты для точек 5 ч и 24 ч были аппроксимированы, опираясь на данные фармакокинетики ^{67}Ga -цитрата.

Таким образом, дополнительное внутривенное введение раствора цитрата железа (III) позволяет решить важные задачи, стоящие перед эмиссионной томографией:

- 1) приближение процедуры сканирования через 30–60 мин, вместо ее откладывания до 2–3 суток после введения препарата;
- 2) ускорение клиренса крови, выведения препарата из организма и, как следствие, снижение лучевых нагрузок на пациента;
- 3) применение более выгодного, с точки зрения ядерной медицины и радиобиологии по ядерно-физическим характеристикам, изотопа галлия ^{68}Ga для ПЭТ-визуализации воспалений.

Обсуждение. Выбранная модель асептического воспаления мягких тканей и дополнительное введение раствора блокады адекватно отвечает требованиям исследования: максимальное накопление в патологическом очаге по сравнению с кровью с приемлемыми для визуализации коэффициентами дифференциального накопления (рис. 5) уже в первый час после введения, интенсивном выведении препарата (см. рис. 4) для снижения лучевых нагрузок и, как следствие, применение короткоживущего изотопа галлия-68 для ПЭТ-визуализации, чья фармакокинетика максимально схожа с распределением ^{67}Ga -цитрата. Следует отметить, что КДН для отношения «мягкие ткани / кровь» остается значительно меньше единицы (см. табл. 4), что не предполагает визуализацию мягких тканей без патологии, поэтому для увеличения информативности сцинтиграмм и идентификации точного расположения патологического локуса используют ПЭТ/КТ-визуализацию.

Заключение. ПЭТ-визуализация патологических очагов и совершенствование ранее применяемых РФП является актуальной задачей для нашей страны в связи с интенсивным развитием и открытием ПЭТ-центров в России. Применение ^{68}Ga -цитрата отвечает заявленным требованиям современной ядерной медицины, связанным с оценкой патофизиологических изменений и отражением функционального статуса в поврежденных органах и тканях на ранней стадии развития процесса.

Таблица 3

Коэффициенты дифференциального накопления для ^{67}Ga -цитрата

| КДН | Пр. | Время отбора проб органов и тканей, ч | | | | |
|------|-----|---------------------------------------|------------|-----------|------------|------------|
| | | 0,5 | 1 | 2 | 5 | 24 |
| ОВ/М | Да | 10,69±2,17 | 12,00±4,87 | 6,19±1,02 | 11,50±0,70 | 21,00±1,40 |
| | Нет | — | 4,88±1,08 | — | 6,42±1,52 | 8,60±1,74 |
| ОВ/К | Да | 3,11±0,56 | 2,91±0,63 | 1,48±0,63 | 0,88±0,21 | 2,63±0,59 |
| | Нет | — | 0,57±0,16 | — | 0,89±0,19 | 3,07±0,18 |
| М/К | Да | 0,29±0,09 | 0,24±0,14 | 0,24±0,12 | 0,08±0,02 | 0,13±0,03 |
| | Нет | — | 0,12±0,04 | — | 0,14±0,04 | 0,36±0,11 |

Примечание: КДН — коэффициент дифференциального накопления; ОВ/М — очаг воспаления / мягкие ткани; ОВ/К — очаг воспаления / кровь; М/К — мягкие ткани / кровь.

Таблица 4

Биораспределение препарата ^{68}Ga -цитрат с дополнительным введением раствора блокады

| Органы и ткани | Содержание препарата, %/орг или %/г (%/мл) | | | | |
|---------------------|--|------------|------------|-------|-------|
| | Время отбора проб органов и тканей, ч | | | | |
| | 0,5 | 1 | 2 | 5* | 24* |
| Кровь, мл | 0,29±0,06 | 0,40±0,05 | 0,35±0,10 | 0,54 | 0,25 |
| Мышца, г | 0,10±0,04 | 0,16±0,03 | 0,06±0,03 | 0,06 | 0,05 |
| Очаг воспаления, г | 0,69±0,15 | 0,86±0,11 | 0,52±0,19 | 0,41 | 0,57 |
| Суммарное выведение | 68,31±3,36 | 87,98±5,35 | 97,16±1,63 | 98,24 | 99,49 |

Примечание: * — аппроксимированные точки.

Таблица 5

Коэффициенты дифференциального накопления для ^{68}Ga -цитрата

| КДН | Время отбора проб органов и тканей, ч | | | | |
|-------------------|---------------------------------------|-----------|-----------|------|-------|
| | 0,5 | 1 | 2 | 5* | 24* |
| Оч. восп. / мышца | 6,90±1,56 | 5,38±1,23 | 8,67±1,86 | 6,83 | 11,40 |
| Оч. восп. / кровь | 2,38±0,42 | 2,15±0,36 | 1,49±0,19 | 0,76 | 2,28 |
| Мышца / кровь | 0,35±0,11 | 0,40±0,13 | 0,17±0,04 | 0,11 | 0,20 |

Конфликт интересов не заявляется. Исследование выполнено в рамках доклинических испытаний радиофармацевтического препарата ^{68}Ga -цитрат для ПЭТ-визуализации воспалений.

References (Литература)

- Lishmanov UB, Chernov VI. Radionuclide diagnostics of inflammation. Tomsk, 2004; p. 320–336. Russian (Лишманов Ю. Б., Чернов В. И. Радионуклидная диагностика воспаления: руководство для врачей. Томск, 2004; с. 320–336.).
- Gelrud LG, Arsenau JC, Milder MS. The kinetics of ^{67}Ga incorporation into inflammatory lesions: experimental and clinical studies. J Lab Clin Med 1974; 83: 489–495.
- Audi G, Bersillon O, Blachot J, et al. The Nubase evaluation of nuclear and decay properties. Nucl Phys A 2003; 729 (1): 3–128.

- Lavender JP, Lowe J, Barker J. Gallium 67 citrate scanning in neoplastic and inflammatory lesions. Br J Radiol 1971; 44: 361–366.

- Harris WR, Pecoraro VL. Thermodynamic binding constants for gallium transferrin. Biochemistry 1983; 22: 292–299.

- Larson SM, Rasey JS, Allen DR, Nelson NJ. A transferrin-mediated uptake of gallium-67 by EMT-6 sarcoma. I: Studies in tissue culture. J Nucl Med 1979; 20: 837–842.

- Ando A, Nitta K, Ando I, et al. Mechanism of gallium 67 accumulation in inflammatory tissue. Eur J Nucl Med 1990; 17: 21–27.

- Hayes RL, Byrd BL, Rafter J, Carlton JE. The Effect of Scandium on the Tissue Distribution of Ga-67 in Normal and Tumor-Bearing Rodents. J Nucl Med 1980; 21 (4): 361–365.

- Kriegel H. Biokinetics and metabolism of radio gallium. Nucl Med 1984; 23: 53–57.

- Patent RU 2522892. Russian (Патент РФ № 2522892).