

М.Л. Белянин¹, А.С. Подъяблонский^{1,2}, О.Ю. Бородин^{1,2,3}, М.В. Белоусов³,
Е.Н. Карпов², В.Д. Филимонов¹, Н.Л. Шимановский⁴, В.Ю. Усов^{1,5}

СИНТЕЗ И ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ^{99m}Tc-ДТПА-ГДОФ КАК НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ГЕПАТОТРОПНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ СЦИНТИГРАФИЧЕСКИХ И ОФЭКТ-ИССЛЕДОВАНИЙ

¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

²Томский областной онкологический диспансер, Томск

³Сибирский государственный медицинский университет, Томск

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

⁵Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск

Контактное лицо: Владимир Юрьевич Усов, e-mail: ussov1962@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Синтезировать радиофармпрепарат (РФП) – соединение ^{99m}Tc с ДТПА-ГДОФ (2-(2-карбоксиметил-(4-гекса-децилоксифенил-карбамоил-метил)-аминоэтил)-аминоэтил-(4-гексадецил-оксифенил-карбамоилметил)-аминоуксусной кислотой) – и оценить в эксперименте *in vivo* на лабораторных крысах возможность его использования как гепатотропного РФП для сцинтиграфии и ОФЭКТ.

Материал и методы: Синтез ДТПА-ГДОФ выполнялся по оригинальной методике М.Л. Белянина и соавт в НОЦ им. Н.М. Кижнера ТПУ, взаимодействием 4-гексадецилоксанилина с диангидридом диэтилентриаминопентауксусной кислоты (d-DTPA) в среде диметилформамида. Затем 2 мг порошка ДТПА-ГДОФ, смешивали с 0,5 мл 5 % раствора гидрокарбоната натрия и нагревали до 100 °С до полного растворения. В раствор добавляли 2 мг порошка двухлористого олова, перемешивали и инкубировали при 25 °С не менее 20 мин. Полученный раствор смешивали с элюатом ^{99m}Tc с активностью 3 МБк и инкубировали 10 мин при 25 °С. Контроль эффективности связывания ^{99m}Tc с ДТПА-ГДОФ проводили путем хроматографии на бумаге, по методу Zimmer и Pavel (1977). Исследование *in vivo* кинетики ^{99m}Tc-ДТПА-ГДОФ проводили на крысах – самцах линии Wistar (*n* = 12) 300-350 г. ^{99m}Tc-ДТПА-ГДОФ в дозировке 0,025 ммоль/кг, 3 МБк вводили в бедренную вену. Все сканирования выполнены на томографе ОФЭКТ/КТ Siemens Symbia T. Динамическое планарное исследование включало запись 4 с/кадр в течение первых 2 мин, матрица 128 × 128 пикселей, и затем до 20 мин – как 15 с/кадр, с последующей ОФЭКТ/КТ всего тела. Рассчитывалась величина фракции экстракции (удержания) РФП в печени. Величины органного накопления РФП определялись как органная доля поглощения препарата относительно полной введенной животному активности.

Результаты: Эффективность мечення хелата ДТПА-ГДОФ ^{99m}Tc из свежего элюата стандартного молибденового генератора составила во всех случаях более 94 % (в среднем 95,6 ± 2,1 %, таким образом доля свободного технеция составляла до 4–4,5 %). При хранении ^{99m}Tc-ДТПА-ГДОФ при комнатной температуре на полке в течение до 5 ч высвобождение ^{99m}Tc-из комплекса с ДТПА-ГДОФ не превышало 3,1 ± 0,3 %. Фракция экстракции ^{99m}Tc-ДТПА-ГДОФ в печени 0,78 ± 0,04. Захват паренхимой печени составляет до 70 % введенной дозы (68,9 ± 8,9). Поглощение селезенкой 14,1 ± 4,2 %. Уровень накопления ^{99m}Tc-ДТПА-ГДОФ в печени сохранялся затем устойчиво без достоверного снижения контрастирования вплоть до 16–18 ч.

Заключение: Комплекс ^{99m}Tc-ДТПА-ГДОФ представляет собой оригинальный РФП с высокой эффективностью мечення ^{99m}Tc, продолжительно устойчивый после соединения с элюатом ^{99m}Tc, и обеспечивающий в эксперименте *in vivo* высокоспецифическую продолжительную визуализацию печени и селезенки при гамма-сцинтиграфии и ОФЭКТ.

Ключевые слова: печень, ^{99m}Tc-ДТПА-ГДОФ, ОФЭКТ, технеций-99m, радиофармпрепараты, крысы

Для цитирования: Белянин М.Л., Подъяблонский А.С., Бородин О.Ю., Белоусов М.В., Карпов Е.Н., Филимонов В.Д., Шимановский Н.Л., Усов В.Ю. Синтез и доклиническая оценка визуализационных возможностей ^{99m}Tc-ДТПА-ГДОФ как нового отечественного гепатотропного препарата для сцинтиграфических и ОФЭКТ-исследований // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 6. С. 44–50. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-6-44-50

M.L. Belyanin¹, A.S. Podyablonsky^{1,2}, O.Yu. Borodin^{1,2,3}, M.V. Belousov³,
E.N. Karpov², V.D. Filimonov¹, N.L. Shimanovskii⁴, W.Yu. Ussov^{1,5}

Synthesis and Preclinical Evaluation of Imaging Abilities of ^{99m}Tc-DTPA-GDOF as a New Original Russian Hepatotrophic Agent for Scintigraphy and SPECT Studies

¹National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

²Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Contact person: Wladimir Yurievich Ussov, e-mail: ussov1962@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: Was to obtain a radiopharmaceutical (RPH) – ^{99m}Tc bound with DTPA-GDOF (2-(2-carboxymethyl-(4-hexadecyloxyphenyl)-carbamoyl-methyl)-aminoethyl)-aminoethyl-(4-hexadecyl-oxyphenyl-carbamoyl methyl)-aminoacetic acid) and evaluate in an *in vivo* experiment on laboratory rats the possibility of using as hepatotropic RPH for scintigraphy and SPECT.

Material and methods: The synthesis of DTPA-GDOF was carried out according to the original method of M.L. Belyanin e.a. at the N.M. Kizhner Center of TPU, by the interaction of 4-hexadecyloxyaniline with diethylenetriaminopentaacetic acid (d-DTPA) anhydride in dimethylformamide medium. Then 2 mg of GDOF-DTPA powder was mixed with 0.5 ml of 5 % sodium bicarbonate solution and heated to 100 °C until completely dissolved. 2 mg of tin dichloride powder were added to the solution, stirred and incubated at 25 °C for at least 20 minutes. The resulting solution was mixed with ^{99m}Tc eluate with an activity of 3 MBq and incubated for 10 min at 25 °C. Control of the labelling efficiency of ^{99m}Tc with DTPA-GDOF was carried out by chromatography on paper, according to the method of Zimmer and Pavel (1977).

An *in vivo* study of the absorption kinetics of ^{99m}Tc -DTPA-GDOF was performed on male rats of the Wistar line ($n = 12$) 300–350 g. ^{99m}Tc -DTPA-GDOF at a dosage of 0.025 mmol/kg, 3 MBq was injected into the femoral vein. All scans are performed using the SPECT/CT Siemens Symbia T. Dynamic planar study included recording 4 sec/frame for the first two minutes, 128 × 128 pixels, and then up to 20 min – as 15 s/frame, followed by a SPECT/CT of the whole body. The value of the fraction of extraction (retention) of RPH in the liver was calculated. The values of the organ accumulation of RPH were determined as the organ fraction of uptake of the agent relative to the total dose administered to the animal.

Results. The labeling efficiency of DTPA-GDOF with ^{99m}Tc in fresh eluate of a standard molybdenum generator was in all cases more than 94 % (on average 95.6 ± 2.1 %, thus the proportion of free technetium was up to 4–4.5 %). When storing ^{99m}Tc -DTPA-GDOF at room temperature on a shelf for up to 5 hours, the release of ^{99m}Tc from the complex with DTPA-GDOF did not exceed 3.1 ± 0.3 %. The extraction fraction of ^{99m}Tc -DTPA-GDOF in the liver is as high as 0.78 ± 0.04 . The fraction of the injected dose taken up by the liver is up to 70 % (68.9 ± 8.9). The quota of the spleen uptake is 14.1 ± 4.2 %. The level of accumulation of ^{99m}Tc -DTPA-GDOF in the liver was then maintained steadily without a significant decrease for up to 16–18 hours.

Conclusion: The ^{99m}Tc -DTPA-GDOF complex is a original RFP, with a high ^{99m}Tc labeling efficiency, long-lasting stability after labelling, and providing *in vivo* highly specific long-term imaging of the liver and spleen with gamma scintigraphy and SPECT.

Keywords: liver, ^{99m}Tc -DTPA-GDOF, SPECT, Technetium-99m, radiopharmaceuticals, rats

For citation: Belyanin ML, Podyablonsky AS, Borodin OYu, Belousov MV, Karpov EN, Filimonov VD, Shimanovskii NL, Ussov WYu. Synthesis and Preclinical Evaluation of Imaging Abilities of ^{99m}Tc -DTPA-GDOF as a New Original Russian Hepatotropic Agent for Scintigraphy and SPECT Studies. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(6):44–50. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-6-44-50

Введение

Поражения печени составляют значительную и не уменьшающуюся в современных условиях долю как среди первичных заболеваний желудочно-кишечного тракта, так и, в особенности, как орган, наиболее часто поражаемый при метастатических диссеминациях наиболее распространенных онкологических заболеваний [1]. Поэтому их ранняя диагностика и оценка в динамике современной комплексной терапии являются важнейшей задачей в спектре разработок визуализирующей диагностики. При этом еще недавно методы скintигграфии и ОФЭКТ печени играли едва ли не ведущую роль среди всех диагностических методов исследования печени [2]. Однако в последние годы прогресс в этом направлении несколько замедлился, поскольку основную роль среди радиофармпрепаратов (РФП) для гепатологических исследований играют предложенные достаточно давно препараты групп производных имиддиацетоксусной кислоты (ИДА) – во-первых, и гепатотропные макроколлоиды на основе инозитфосфорной (фитиновой) кислоты [2, 3].

Поэтому необходимость создания новых гепатотропных радиофармпрепаратов – комплексных соединений с ^{99m}Tc – неизменно актуальна, в особенности получения РФП с максимальным печёночным поглощением, которые впоследствии могут быть использованы для оценки тяжести диффузных поражений печени, а также дифференциальной диагностики объемных узловых образований и других патологических процессов.

В разработке гепатоспецифических парамагнитных контрастных препаратов для МРТ-исследований

в последние годы удалось осуществить синтез такого гепатотропного гепатоселективного парамагнетика, как комплекс Mn(II) с 2-(2-карбоксиметил-(4-гекса-децилоксифенил)-карбамоилметил)-аминоэтил)-аминоэтил-(4-гексадецил-оксифенил-карбамоилметил)-амино-уксусной кислотой (Mn -ДТПА-ГДОФ) [4, 5]. Было доказательно продемонстрировано высокое сродство молекулы ДТПА-ГДОФ к паренхиме печени, в частности в форме парамагнетика Mn -ДТПА-ГДОФ [5].

Ранее на примере других комплексонов, в частности таких, как гексаметилпропиленаминоксим-ГМПАО [6], диаминоциклогексан-тетрауксусная кислота – ДЦТА [7], димеркаптоянтарная кислота – ДМСА [8], нам удалось с позиций квантовой химии и практических исследований на животных *in vivo* показать принципиальную схожесть их комплексообразования с элементами – соседями по VII столбцу менделеевской таблицы химических элементов – марганцем (представляющим из себя один из сильнейших парамагнетиков, незначительно уступающим по релаксивности R1 только Gd) и технецием- 99m (наиболее широко используемым радионуклидом в скintигграфии и ОФЭКТ).

Пользуясь этим сходством комплексообразования Mn(II) и ^{99m}Tc , представлялась интересной и практически актуальной целью исследования – синтезировать, по аналогии с марганцевым комплексом, РФП – соединение ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ и оценить в эксперименте *in vivo* на лабораторных животных его возможность быть использованным в качестве гепатотропного РФП для скintигграфии и ОФЭКТ. Мы попытались это осуществить.

Материал и методы

Получение соединения ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ (структурная формула – см. рис. 1) включало в себя синтез по оригинальной методике в НОЦ им.Н.М. Кижнера ТПУ, взаимодействием 4-гексадецилоксианилина с диангидридом диэтилентриаминопентауксусной кислоты (d-DTPA) в среде диметилформамида [Санников М.Ю., Бородин О.Ю. 2015]. Затем 2 мг порошка GDOF-DTPA, смешивали с 0,5 мл 5 % раствора гидрокарбоната натрия и нагревали до 100 °С до полного растворения.

Далее в этот раствор добавляли 2 мг порошка двухлористого олова, перемешивали и инкубировали при комнатной температуре 25 °С в течение не менее 20 мин. Полученный раствор смешивали с элюатом ^{99m}Tc с активностью 3 МБк и инкубировали не менее 10 мин при комнатной температуре не ниже 25 °С. Получили опалесцирующий раствор РФП ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ, без запаха. Контроль эффективности связывания ^{99m}Tc с ДТПА-ГДОФ проводили путем хроматографии на бумаге с последующей радиометрией, по классическому методу Zimmer AM и Pavel DG [9].

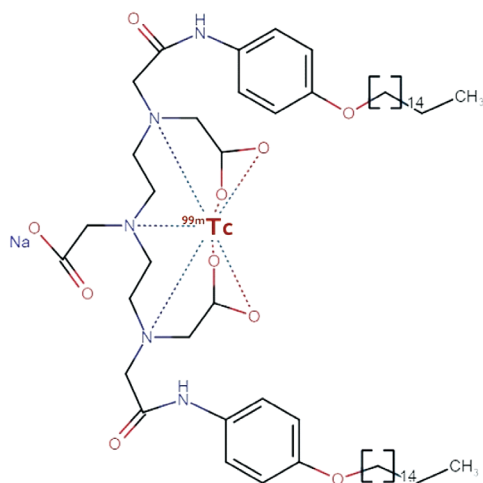


Рис. 1. Структурная формула ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ

Fig. 1. Structural formula of ^{99m}Tc -DTPA-GDOF

Исследование *in vivo* процесса поглощения ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ печенью и другими органами проводили на белых лабораторных крысах – самцах линии Wistar ($n = 12$) массой 300–350 г. При оценке накопления РФП ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ у крыс животные находились в состоянии медикаментозного сна, при этом для обеспечения неподвижности/наркозизации им внутримышечно вводили золетил-100, в дозе 2 мг/100 г веса животного. ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ в дозировке 0,025 ммоль/кг, с радиоактивностью 3 МБк вводили в бедренную вену через предварительно установленный мягкий периферический катетер 29 G. Крыс мягко фиксировали и укладывали на рентгенопрозрачный стол в зоне сканирования гибридного томографа ОФЭКТ/КТ Siemens Symbia (серия T, производства Siemens Medical, Германия). Во всех случаях на сканере ОФЭКТ/КТ был установлен низкоэнергетический (для пика 140 кэВ) параллельный коллиматор высокого разрешения, ширина окна составляла 20 %.

Протокол динамического исследования во всех случаях включал в себя первоначально динамическое планарное исследование распределения препарата непосредственно после внутривенного болюсного введения, с записью в матрицу 128 × 128, при этом было

установлено аппаратное увеличение 1,3, длительность 4 с/кадр в течение первых 2 мин, и затем вплоть до 20 мин – как 15 с/кадр.

Для зон интереса внутривенного катетера, сердца и печени (рис. 2) строились кривые сцинтилляционный счет – время (рис. 3), для визуальной и количественной оценки накопления РФП паренхимой печени.

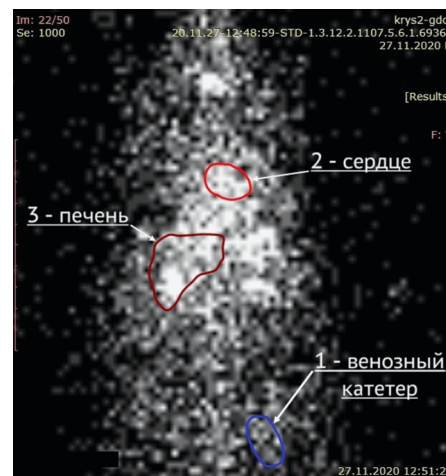


Рис. 2. Кадр динамического исследования накопления ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ при внутривенном исследовании здоровой крысы Wistar, соответствующий 32–36 с после момента введения болюса ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ. Зоны интереса, использованные для оценки кривых органного накопления счет – время, представлены нумерованными подписями со стрелками, соответственно: 1 – венозный катетер, 2 – область сердца, 3 – паренхима правой доли печени

Fig. 2. A frame of a dynamic study of the accumulation of ^{99m}Tc -DTPA-GDS in an intravenous study of a healthy Wistar rat, corresponding to 32–36 s after the injection of the ^{99m}Tc -DTPA-GDOF bolus. The zones of interest used to evaluate the curves of organ accumulation count – time are represented by numbered signatures with arrows, respectively: 1 – venous catheter, 2 – heart region, 3 – parenchyma of the right lobe of the liver

В частности, рассчитывалась величина фракции экстракции (удержания) РФП при прохождении РФП через сосудистое русло печени. Для оценки фракции экстракции ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ паренхимой печени использовали процедуру, являющуюся модификацией известных методик оценки органного захвата препаратов из крови, теоретически обоснованную Б.Я. Наркевичем и И.Б. Бондаревой [10] и использованную ранее для количественного расчета связывания аминов легкими [11], а также поглощения ^{99m}Tc -МИБИ опухолями молочной железы в самом начале разработки методик маммосцинтиграфии [12].

А именно, используя понятие функции удержания радиофармпрепарата органом $h(t)$ как кривой клиренса после мгновенного введения единичной дозы радиофармпрепарата в его внутриорганное сосудистое русло [10, 11], локальное содержание радиофармпрепарата в паренхиме органа в момент времени t определяется как :

$$A(t) = \int_0^t C_a(\tau) \times h(t - \tau) d\tau, \quad (1)$$

где C_a – артериальная концентрация радиоактивности – представляет собой так называемую входную функцию. Математически показан и используется в физиологических исследованиях тот факт, что

$$h(t) = F^{-1} \left\{ \frac{F[A(t)]}{F[C_a(t)]} \right\}, \quad (2)$$

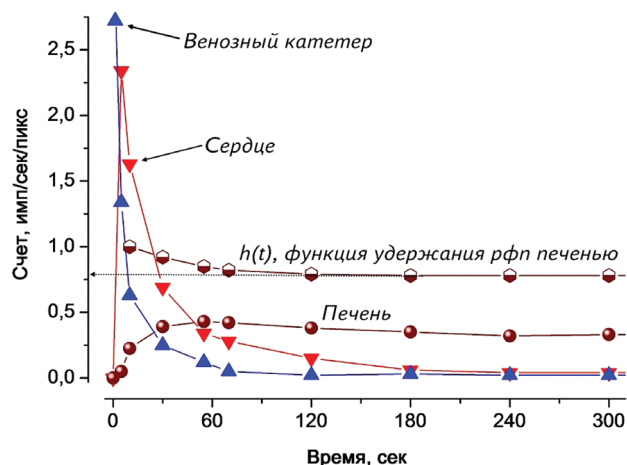


Рис. 3. График накопления ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ в печени, как временная зависимость (сцинтилляционный счет на пиксел – время).

Представлены сравнительные графики для областей венозного катетера, сердца и правой доли печени. Также приведен расчетный график величины функции удержания ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ печенью, рассчитываемой как представлено в разделе «Материал и методы», формулы (1–3). Асимптота этой кривой (пунктирная стрелка к оси ординат) указывает величину фракции экстракции ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ печенью, которая в данном случае составляет 0,77

Fig. 3. The plot of accumulation of ^{99m}Tc -DTPA-GDOF in the liver, as a time dependence (scintillation count per pixel – time). Comparative graphs are presented for the areas of the venous catheter, the heart and the right lobe of the liver. The calculated graph of the value of the ^{99m}Tc -DTPA-GDOF retention function by the liver is also given, calculated as presented in the section «Materials and Methods», formula (1–3). The asymptote of this curve (the dotted arrow to the ordinate axis) indicates the value of the extraction fraction of ^{99m}Tc -DTPA-GDOF by the liver, which in this case is 0.77

где F^{-1} – обратное, а F – прямое преобразование Фурье [10, 11]. Таким образом, $h(t)$ может быть однозначно определено, при наличии известных $A(t)$ и $C_a(t)$. Физиологический смысл $h(t)$ состоит в том, что эта функция времени показывает, какая часть препарата, одномоментно введенного в орган с артериальным притоком, остается в нем к моменту времени t . Тогда фракция экстракции радиофармпрепарата, по определению, есть:

$$E = \frac{h(t \rightarrow \infty)}{h(t = 0)} \quad (3)$$

Пример кривых счет–время и кривой $h(t)$ с определением фракции экстракции РФП печенью представлен ниже, на рис. 3.

Затем проводилось ОФЭКТ/КТ-сканирование тела крысы с толщиной КТ-срезы 1–2 мм, и реконструкцией аксиальных томосрезов ОФЭКТ на уровнях, соответствующих уровням шеи (щитовидной железы), сердца, печени, почек, как показано на рис. 4.

Оценку органного распределения проводили на статистических сканах, записанных на 60–70 мин после введения РФП, по сцинтиграммам в передней и задней проекции всего тела, для следующих органов: печень, селезенка, кишечник и ЖКТ, щитовидная железа, легкие, сердце, почки, мочевой пузырь, головной мозг, мышцы и кости. Органный сцинтилляционный счет накопления РФП в органах у животных усреднялся между исследованиями в передней и задней проекциях, по следующей формуле:

$$\text{Органное накопление} = [(\text{счет на орган в передней проекции}) \times (\text{счет на орган в задней проекции})]^{1/2}. \quad (4)$$



Рис. 4. Фронтальная реконструкция рентгеновского КТ – изображения тела лабораторной крысы, представлены уровни, по которым производилась реконструкция аксиальных ОФЭКТ-срезов спустя 60 мин после введения болюса ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ, представленных на рис. 5. А – уровень щитовидной железы, Б – срез на уровне середины левого желудочка сердца, В – срез на уровне середины паренхимы печени, Г – срез на уровне середины почек

Fig. 4. Frontal reconstruction of the X-ray CT image of the body of a laboratory rat, the levels at which the axial SPECT sections were reconstructed 60 minutes after the injection of the ^{99m}Tc -DTPA-GDOF bolus, shown in Fig. 5. A is the level of the thyroid gland, B is a section at the level of the middle of the left ventricle of the heart, B is a section at the level of the middle of the liver parenchyma, Г is a section at the level of the middle of the kidneys

Сканирование всего тела в передней и задней проекциях повторяли затем спустя 14–18 ч после введения РФП.

Величины органного накопления РФП были представлены как процентное соотношение накопления в данном органе к накоплению (счету) всего тела животного, т. е. как органная доля поглощения препарата относительно полной введенной животному активности.

Обработка изображений была выполнена во всех случаях с помощью программного пакета для обработки и совмещения мультимодальных визуализирующих исследований RadiAnt DICOM Viewer {<https://www.radiantviewer.com>}, версия 2021.1. Статистическая обработка результатов проводилась средствами программного пакета для обработки и представления данных Origin 6.1 (Origin Labs, Texas).

Результаты

Эффективность меченая хелата ДТПА-ГДОФ ^{99m}Tc из свежего элюата стандартного молибденового генератора составила во всех случаях более 94 % (в среднем $95,6 \pm 2,1$ %), таким образом доля свободного технеция составляла до 4–4,5 %. При хранении полученного меченого ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ при комнатной температуре на полке в течение до 5 часов высвобождение ^{99m}Tc из комплекса с ДТПА-ГДОФ не превышало $3,1 \pm 0,3$ %, т. е. значимого распада препарата не происходило.

При анализе динамических кривых (рис. 3) клиренса РФП из области венозного катетера и сердца, и накопления ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ в печени, картина носила характер высокоэффективного захвата РФП печенью, практи-

чески без обратного выведения в кровь и без выделения через структуры желчевыводящей системы.

Это обеспечивалось высокой фракцией удержания ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ в печени, составлявшей, при расчете по функции $h(t)$ (представлена на рис. 3), $0,78 \pm 0,04$ ($n=12$).

При оценке органного распределения (табл. 1) было получено, что захват паренхимой печени составляет до 70 % введенной активности. С учетом селезеночного накопления ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ – эти два физиологически неразрывных органа поглощали до 85 % от общей введенной активности РПП, без признаков выведения в течение часа после инъекции через мочевыводящую систему или желчные пути. (табл. 1).

Таблица 1

Органное распределение накопления соединения ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ у крыс Wistar

Organ distribution of the uptake of ^{99m}Tc -DTPA-GDOF in the organs of Wistar rats

Органы и системы животных ($n = 11$)	Доля накопления ^{99m}Tc органом, как % общего счета от всего тела животного $M \pm \sigma$
Печень	$68,9 \pm 8,9$
Селезенка	$14,1 \pm 4,2$
Желудочно-кишечный тракт	$2,8 \pm 0,8$
Щитовидная железа	$3,2 \pm 1,9$
Легкие	$2,1 \pm 1,2$
Сердце	$1,2 \pm 0,7$
Почки и мочевого пузыря	$2,8 \pm 0,9$
Головной мозг	$1,0 \pm 0,5$
Мышцы и кости	$1,8 \pm 0,9$
Семенники	$2,0 \pm 1,1$

Достаточно высокий уровень поглощения введенной активности РПП щитовидной железой и желудочно-кишечным трактом (фактически – желудком) мы целиком относим на счет имевшейся в инъекционном растворе небольшой фракции свободного технеция-99m.

Такой органоспецифичный характер поглощения обеспечивал преимущественную визуализацию печеночной паренхимы при ОФЭКТ/КТ исследовании – см. рис. 5.

Уровень накопления ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ в печени сохранялся затем устойчиво без достоверного снижения контрастирования вплоть до 16–18 ч (рис. 6).

Обсуждение

Несмотря на очевидную всем клиницистам – гастроэнтерологам и абдоминальным хирургам, и в еще большей степени – лучевым диагностам в области ядерной медицины – необходимость разработки и клинического внедрения новых радиофармпрепаратов, селективных к печеночной паренхиме [1], основными РПП для исследований печени остаются надежные, но уже совсем не новые производные инозитфосфорной (фитиновой) и имиддиацетоксусной кислот [2]. Частично это обусловлено появлением в практике МР-томографии относительно гепатоселективных парамагнитных контрастов примовист [4] и мультихэнс [13, с помощью которых в практику МРТ переносятся диагностические приемы визуализации печени при ОФЭКТ, стремясь при этом поставить МРТ целиком на место радионуклидных гепатологических методик.

Однако в последнее время удалось получить такое парамагнитное соединение с высокой степенью гепатотропности в эксперименте, как комплекс Mn-ДТПА-ГДОФ [5], более чем на 70 % поглощаемое именно па-

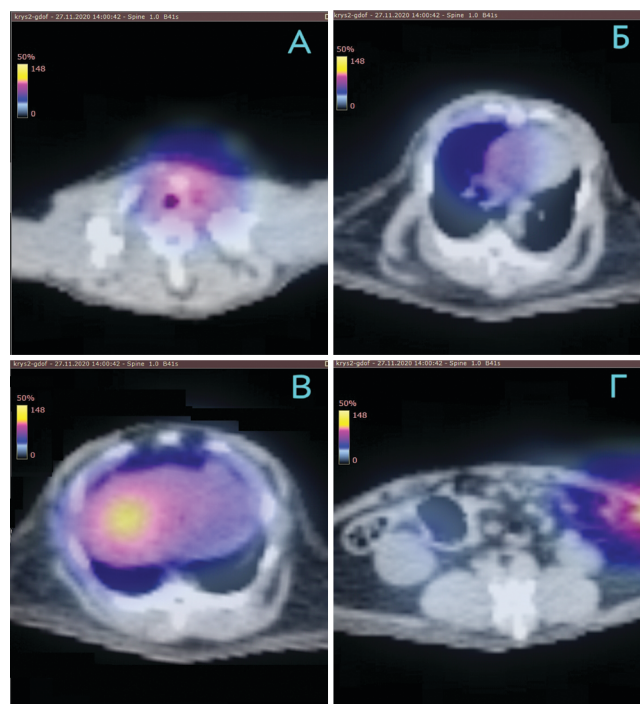


Рис. 5. Поперечные томосрезы ОФЭКТ/КТ исследования тела лабораторной крысы, получены спустя 45–60 мин после введения РПП, по уровням, представленным на рис. 4, соответственно: А – уровень щитовидной железы, Б – срез на уровне середины левого желудочка сердца, В – срез на уровне середины паренхимы печени, Г – срез на уровне середины почек. Незначительное включение в области инъекционного катетера (рис. 5Г) и щитовидной железы

(рис. 5А – очевидно несвязанный пертехнетат в следовых количествах), ярко выраженное поглощение печенью (В) и практически отсутствие РПП в области сердца (Б) и почек (Г)

Fig. 5. Transverse tomosections of the SPECT/CT examination of the body of a laboratory rat, obtained 45–60 minutes after the injection of RPF, according to the levels shown in fig. 4, respectively: А – thyroid gland level, Б – section at the level of the middle of the left ventricle of the heart, В – section at the level of the middle of the liver parenchyma, Г – section at the level of the middle of the kidneys. Insignificant uptake in the area of the injection catheter (Г) and thyroid gland (obviously unbound pertechnetate in trace amounts), pronounced absorption by the liver (В) and practically no rfp in the heart (Б) and kidneys (Г)

ренхимой печени и селезенки. Свойства марганца и технеция (и также – и рения) по их комплексообразующим свойствам, в частности с полиацетатными молекулами, достаточно близки, поскольку все они принадлежат к одной и той же – седьмой – группе менделеевской таблицы [6, 7]. Поэтому не требовало большого усилия предположить и попытаться реализовать на практике гепатоспецифический РПП – комплекс ДТПА-ГДОФ с ^{99m}Tc , просто заменив парамагнетик Mn(II) – гамма-излучателем ^{99m}Tc , что мы и осуществили. Сходный подход был, например, использован для получения и использования в ПЭТ туморотропного позитронно-излучающего тераностического РПП путем замены гамма-излучателя ^{99m}Tc на ^{188}Re – металл той же седьмой группы [14].

Полученные нами эффективность меченая ^{99m}Tc с ДТПА-ГДОФ (более 94 %) и последующая устойчивость комплекса при комнатной температуре (с высвобождением около 3 % связавшегося ^{99m}Tc в течение 5 ч) вполне приемлемы для практической работы с ними, а процедура меченая хелата ДТПА-ГДОФ элюатом из обычного генератора $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ занимает уже сейчас не более получаса. Тем не менее, в настоящее время мы ведем исследование по оптимизации состава набора для

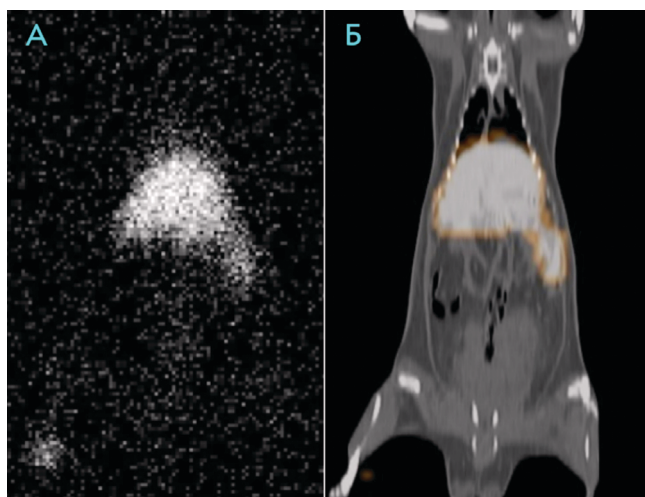


Рис. 6. Распределение ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ в теле лабораторной крысы при сканировании спустя 16 ч после введения РФП. Справа (А) – скинтиграмма в передней проекции, слева (Б) – ОФЭКТ/КТ исследование, реконструированное по фронтальной плоскости на уровне середины печени, с охватом селезенки. Можно видеть, что накопление отмечается лишь в области печени и селезенки, в незначительном едва различимом количестве по ходу позвоночного столба, и в области инъекции (катетер удален, очевидно – экстрavasат при введении болюса)

Fig. 6. Distribution of ^{99m}Tc -DTPA-GDOF in the body of a laboratory rat when scanned 16 hours after the injection of RPF. On the right (A) is a scintigram in an anterior projection, on the left (B) is a SPECT/CT study reconstructed along the frontal plane at the level of the middle of the liver, covering also the spleen. It can be seen that accumulation is noted only in the area of the liver and spleen, in an insignificant barely discernible amount along the spinal column, and in the area of injection (the catheter is removed, obviously – extravasate with the introduction of a bolus)

мечения, дабы обеспечить эффективность устойчивого связывания технеция хотя бы свыше 97,5 %.

Полученная форма препарата ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ обеспечивает высокоселективное поглощение его паренхимой печени, устойчивое удержание на протяжении нескольких часов, при минимальной экскреции почками (табл. 1, рис. 3–6). Механизм удержания препарата в паренхиме печени при этом неясен, и в настоящее время исследуется в эксперименте на клеточных культурах печеночной ткани. Учитывая отсутствие сходства ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ (рис. 1) с уже известными препаратами – производными имиддиацетатов и фитиновой кислоты, априорно предполагать характер внутриклеточной фиксации в печени разработанного нами препарата довольно трудно. Впрочем, это безусловно не препятствие для его дальнейшего доклинического и клинического изучения. Однако прежде чем полноценно радоваться появлению нового оригинального от-

ечественного гепатотропного РФП, для нас очевидна необходимость решить ряд вопросов по синтезу и исследованию ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ.

Так, учитывая, что синтез собственно молекулы ДТПА-ГДОФ [4] довольно затруднителен и пока не позволяет получать его в неограниченных количествах, представляет большой практический интерес – возможно ли для упрощения синтеза безболезненно сократить длины боковых «хвостов» ГДОФ – без существенной потери гепатоспецифичности препарата? Далее, достигнутая нами эффективность мечения является для практических целей приемлемой, однако нельзя не стремиться к ее значительному повышению, на что мы надеемся в первую очередь за счет оптимизации состава и количеств используемых компонент набора для мечения.

В ближайшее время будет завершено накопление и представлен материал по возможностям диагностического использования ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ при различной патологии в эксперименте. В визуализации различных патологических состояний ДТПА-ГДОФ высокоэффективен как парамагнитный контраст, будучи соединен с Mn(II) [5]. Вероятно его использование как гамма-излучателя с ^{99m}Tc также окажется диагностически эффективным. Однако уже сейчас данный препарат представляет существенный интерес во всяком случае для расширения спектра и доказанных возможностей создания гепатоспецифических гамма-излучающих диагностических препаратов.

Учитывая склонность к формированию коллоидных микрочастиц в водных растворах соединением ДТПА-ГДОФ [4, 5], будет представлять интерес и использование его в перспективе для скинтиграфической визуализации лимфатической системы при нарушениях лимфодинамики и онкологических заболеваниях.

Заключение

Комплекс ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ представляет собой впервые синтезированный оригинальный РФП с высокой эффективностью мечения ^{99m}Tc , продолжительно устойчивый после соединения с элюатом ^{99m}Tc и обеспечивающий при внутривенном введении в эксперименте *in vivo* высокоспецифическую продолжительную визуализацию ткани печени и селезенки при планарной гамма-скинтиграфии и при ОФЭКТ.

Благодарности

Авторы единодушно выражают глубокую и искреннюю благодарность главному врачу Томского областного онкологического диспансера канд.мед. наук, врачу высшей категории Максиму Юрьевичу Грищенко за постоянную помощь, понимание и всестороннюю поддержку исследовательской работы лучевых диагностов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Шабунин А.В., Каралкин А.В., Греков Д.Н., Дроздов П.А. Гибридные технологии в определении функционирующего объема печени перед обширными резекциями // Медицинская визуализация. 2015. № 4. С. 39–45.
2. Самойлов А.С., Кодина Г.Е., Ларенков А.А. Разработка и внедрение новых видов радиофармацевтических препаратов // Медицина: целевые проекты. 2015. № 20. С. 19–22.
3. Кодина Г.Е., Кулаков В.Н., Шейно И.Н. Редкоземельные элементы в ядерной медицине // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. Т.10, № 4. С. 849–858.
4. Санников М.Ю., Бородин О.Ю., Белянин М.Л., Семичев Е.В., Бушланов П.С., Филимонов В.Д. и др. Доклиническая оценка контрастирующих свойств липофильного марганецсодержащего соединения GDOF-Mn-DTPA в сравнении с Gd-EOB-DTPA // Известия высших учебных заведений. Физика. 2015. Т.58, № 12-2. С. 79–84.
5. Подьяблонский А.С., Белянин М.Л., Бородин О.Ю., Белосудов М.В., Бразовский К.С., Кривошеков С.В. и др. Парамагнитное контрастное усиление при МРТ-визуализации печени с использованием оригинального гепатотропного высокоаффинного препарата GDOF-Mn-DTPA // Трансляционная медицина. 2021. Т.8, № 2. С. 14–22. DOI 10.18705/2311-4495-2020-8-2-14-22.

6. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Филимонов В.Д., Данилец М., Мильто И.В., Веснина Ж.В. и др. Теоретическое обоснование и экспериментальное исследование комплекса Mn(II) с гексаметилпропиленаминоксимом в качестве парамагнитного контрастного препарата для визуализации злокачественных новообразований // Лучевая диагностика и терапия. 2019. Т.2, № 10. С. 42-49. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-2-42-49.
7. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Чуринов А.А., Безлепкина А.И., Бородин О.Ю., Зоркальцев М.А. и др. Транс-1,2-диаминоциклогексан-п,п',п'-тетрауксусная кислота (ДЦТА) как универсальный хелатор для МР-томографической и однофотонной эмиссионной визуализации, с использованием комплексов с Mn (Цикломанг) и ^{99m}Tc (Циклотех) // Диагностическая и интервенционная радиология. 2020. Т.14, № 3. С. 91-100. DOI 10.25512/DIR.2020.14.3.10.
8. Усов В.Ю., Филимонов В.Д., Белянин М.Л., Безлепкина А.И., Лучич М.А., Коваленко А.Ю. и др. Получение, квантово-химический анализ и доклиническая in vivo оценка МРТ-визуализирующих свойств парамагнитного комплекса марганца с 2,3-димеркаптоянтарной кислотой (сукциманга) // Медицинская визуализация. 2019. Т.23, № 3. С. 133-143. DOI 10.24835/1607-0763-2019-3-133-143.
9. Zimmer A.M., Pavel D.G. Rapid Miniaturized Chromatographic Quality Control Procedures for Tc-99m Radiopharmaceuticals // J. nucl. Med. 1977. No. 18. 1230-1233.
10. Bondareva I.B., Narkevich B.Ya. Identification of Radiopharmaceutical Transport Models in Functional Radionuclide Diagnosis // Medical Radiology. 1991. V.36, No. 5. P. 36-39.
11. Touya J.J., Rahimian J., Grubbs D.E., Corbus H.F., Bennett L.R. A Noninvasive Procedure for In Vivo Assay of a Lung Amine Endothelial Receptor // J. Nucl. Med. 1985. No. 26. P. 1302-1307.
12. Величко С.А., Слонимская Е.М., Ряннель Ю.Э. Сцинтиграфическая оценка локального поглощения ^{99m}Tc-MIBI при раке молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1996. Т.41, № 4. С. 39-44.
13. Панов В.О., Шимановский Н.Л. Имеет ли клиническое значение стабильность гадолиний-содержащих магнитно-резонансных контрастных средств? // Вестник рентгенологии и радиологии. 2016. Т.97, № 4. С. 243-256.
14. Lindner T., Altmann A., Krämer S., Kleist C., Loktev A., Kratochwil C., et al. Design and Development of ^{99m}Tc-Labeled FAPI Tracers for SPECT Imaging and ¹⁸⁸Re Therapy // J. Nucl. Med. 2020. V.61, No. 10. P. 1507-1513. doi: 10.2967/jnumed.119.239731.

REFERENCES

1. Shabunin A.V., Karalkin A.V., Grekov D.N., Drozdov P.A. Hybrid Technology in Determination of Functioning Volume of Liver Before Major Resections. *Meditinskaya Vizualizatsiya = Medical Visualization*. 2015;4:39-45 (In Russ.).
2. Samoylov A.S., Kodina G.Ye., Larenkov A.A. Design and Implementation of New Types of Radiopharmaceuticals. *Medit-sina: Tselevyye Projekty*. 2015;20:19-22 (In Russ.).
3. Kodina G.Ye., Kulakov V.N., Sheyno I.N. Rare Earth Elements in Nuclear Medicine (Review). *Saratovskiy Nauchno-Medit-sinskiy Zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2014;10:4:849-858 (In Russ.).
4. Sannikov M.Yu., Borodin O.Yu., Belyanin M.L., Semichev Ye.V., Bushlanov P.S., Filimonov V.D., et al. Preclinical Evaluation of GDOF-Mn-DTPA as Contrast Media Versus Gd-EOB-DTPA for Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Izvestiya Vysshih Uchebnyh Zavedeniy. Fizika*. 2015;58;12-2:79-84 (In Russ.).
5. Podyablonskiy A.S., Belyanin M.L., Borodin O.Yu., Belousov M.V., Brazovskiy K.S., Krivoshchekov S.V., et al. Paramagnetic Contrast Enhancement in MRI Imaging of Liver Using an Original Hepatotrophic High-Affinity Agent GDOF-Mn-DTPA. *Translyatsionnaya Meditsina = Translational Medicine*. 2021;8;2:14-22. DOI 10.18705/2311-4495-2020-8-2-14-22 (In Russ.).
6. Usov V.Yu., Belyanin M.L., Filimonov V.D., Danilets M., Miltov I.V., Vesnina Zh.V., et al. Theoretical Basis and Experimental Study of Complex of Manganese (II) with Haxamthyl Propyleneamin-Oxime as Paramagnetic Contrast Agent for MR-Imaging of Malignant Tumors. *Luchevaya Diagnostika i Terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2019;2;10:42-49. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-2-42-49 (In Russ.).
7. Usov V.Yu., Belyanin M.L., Churin A.A., Bezlepkin A.I., Borodin O.Yu., Zorkaltsev M.A., et al. Trans-1,2-Diaminocyclohexan-N,N',N'-Tetraacetic Acid (DCTA) as Multimodal Chelator for MRI and Single Photon Emission Imaging Using Complexes with Mn(Cyclomang) and ^{99m}Tc (Cyclotech). *Diagnosticheskaya i Interventsionnaya Radiologiya = Diagnostic and Interventional Radiology*. 2020;14;3:91-100. DOI 10.25512/DIR.2020.14.3.10 (In Russ.).
8. Usov V.Yu., Filimonov V.D., Belyanin M.L., Bezlepkin A.I., Luchich M.A., Kovalenko A.Yu., et al. Synthesis, Quantum Chemistry Analysis and Pre-Clinical in Vivo Evaluation of Magnetic Resonance Imaging Abilities of Paramagnetic Manganese Complex with 2,3-Dimercaptosuccinate (Succimang). *Meditinskaya Vizualizatsiya = Medical Visualization*. 2019;23;3:133-143. DOI 10.24835/1607-0763-2019-3-133-143 (In Russ.).
9. Zimmer A.M., Pavel D.G. Rapid Miniaturized Chromatographic Quality Control Procedures for Tc-99m Radiopharmaceuticals. *J. nucl. Med.* 1977;18:1230-1233.
10. Bondareva I.B., Narkevich B.Ya. Identification of Radiopharmaceutical Transport Models in Functional Radionuclide Diagnosis. *Medical Radiology*. 1991;36;5:36-39.
11. Touya J.J., Rahimian J., Grubbs D.E., Corbus H.F., Bennett L.R. A Noninvasive procedure for In Vivo Assay of a Lung Amine Endothelial Receptor. *J. Nucl. Med.* 1985;26:1302-1307.
12. Velichko S.A., Slonimskaya Ye.M., Ryannel Yu.E. Scintigraphic Assessment of Local ^{99m}Tc-MIBI Uptake in Breast Cancer. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety*. 1996;41;4:39-44 (In Russ.).
13. Panov V.O., Shimanovskiy N.L. Has the Stability of Gadolinium-Based Magnetic Resonance Contrast Media the Clinical Significance? *Vestnik Rentgenologii i Radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2016;97;4:243-256 (In Russ.).
14. Lindner T., Altmann A., Krämer S., Kleist C., Loktev A., Kratochwil C., et al. Design and Development of ^{99m}Tc-Labeled FAPI Tracers for SPECT Imaging and ¹⁸⁸Re Therapy. *J. Nucl. Med.* 2020;61;10:1507-1513. doi: 10.2967/jnumed.119.239731.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследования осуществлялись при поддержке Гранта РФФИ № 20-315-90114.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.07.2022. **Принята к публикации:** 25.09.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The research was carried out with the support of RFBR Grant No. 20-315-90114.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.07.2022. **Accepted for publication:** 25.09.2022.