

В.Ю. Усов¹, М.Л. Белянин², Е.В. Барышева³, А.А. Тулупов^{4,10}, Ли Юн Пин⁵,
О.Ю. Бородин⁶, Шан Ямин¹¹, С.М. Минин¹, К.Н. Сорокина¹⁰, Ю.Б. Лишманов²,
О.П. Александрова^{7,8}, Чжоу Цзяньхань¹¹, Н.Л. Шимановский⁹

КИНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАКОПЛЕНИЯ КОМПЛЕКСОВ ГЛЮКОНОВОЙ КИСЛОТЫ С ^{99m}Tc И Mn(II) ПРИ ГЛИОМАХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ПО ДАННЫМ ДИНАМИЧЕСКОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ И ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

¹ НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

³ ОАО Лечебно-диагностический центр, Томск

⁴ Институт «Международный томографический центр» СО РАН, Новосибирск

⁵ Китайско-Российский технопарк, Чанчунь, КНР

⁶ Томский областной онкологический диспансер, Томск

⁷ Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

⁸ Техническая академия Росатома, Обнинск

⁹ Российский национальный медицинский исследовательский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

¹⁰ Новосибирский государственный университет, Новосибирск

¹¹ Институт биологических наук, Университет Цзилин, Чанчунь, КНР

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность: Перспективным направлением для успешного развития методов диагностической томографии предполагается создание пар, состоящих из парамагнитных контрастов – для МРТ и радиофармпрепаратов (РФП) – для ОФЭКТ, с идентичными между собой биологическими и фармакокинетическими свойствами. Сопоставление результатов контрастированных МРТ и ОФЭКТ могло бы дать в таком случае принципиально новую информацию.

Цель: Оценка визуализационных возможностей ^{99m}Tc-глюконата как РФП для ОФЭКТ/КТ, в сравнении с Mn-глюконатом для парамагнитного контрастного усиления при МРТ, в ходе создания нового поколения диагностических препаратов для сочетанных и совмещенных ОФЭКТ/МРТ исследований опухолей головного мозга.

Материал и методы: Получение ^{99m}Tc-глюконата осуществляли путем метки в течение 30 мин, при комнатной температуре свыше 25°C, 370–540 МБк элюата технеция-99m в объеме 2–4 мл, из генератора ⁹⁹Mo/^{99m}Tc ВО «Изотоп», при этом лиофилизированный набор для мечения включал в себя 2,5 мг глюконовой кислоты, 0,10 мг SnCl₂·2H₂O как восстановителя, 7,5 мг натрия гидрофосфата додекагидрата и 1,5 мг аскорбиновой кислоты. Mn(II)-глюконат получался в один этап из оксида или карбоната марганца(II) и глюконовой кислоты или глюконата натрия (ч.д.а. или х.ч. Sigma Chemical Co), с их смешением в молярных количествах в соотношении 1:2, диспергированием и перемешиванием в шаровой мельнице 20–30 мин, растворением в физрастворе, стерилизацией микрофильтрацией и получением в итоге 0,5 М раствора Mn(II)-глюконата, pH 6,5–7,8.

В исследование были включены результаты обследования девяти пациентов с низкодифференцированными (3–4 степени анаплазии) глиомами головного мозга, одного пациента с менингиомой средней черепной ямки и трех пациентов с метастазами в головном мозге (рака почки, рака легкого и рака молочной железы). Всем выполняли ОФЭКТ с ^{99m}Tc-глюконатом на двухдетекторной гамма-камере Gemini (Technicare, США), под управлением компьютерной системы Сцинти 3.3 (НПФ Гелмос, Россия), после введения 370–540 МБк РФП. Проводилась запись динамического планарного исследования после инъекции, в течение 20 мин, с отбором проб крови для оценки клиренса РФП. ОФЭКТ затем включала 64–128 планарных проекций на 360° оборота детекторов с набором 50 тыс. импульсов на каждую, в матрицу 64 × 64. Рассчитывали скорости поглощения РФП и парамагнетика опухолями, индексы (Опухоль)/(Здоровая ткань). Скорость поглощения препаратов опухолью рассчитывалась как отношение итоговой концентрации в опухолевой ткани к площади под кривой концентрации в крови.

Результаты: Показатели скорости поглощения опухолью из крови $K_{\text{Кровь-Опухоль}}$, составили для периферических отделов глиом $6,72 \pm 2,01$ (3,5; 12,1) мл/мин/100 г для ^{99m}Tc-глюконата и $5,93 \pm 2,95$ (3,2; 10,1) мл/мин/100 г для Mn-глюконата, корреляция между ними была высокодостоверна, как $Y = -0,14 + 0,89 \times X$ ($r = 0,89$, $p = 0,000372$). Непораженное серое вещество мозга при этом имело величины скорости поглощения из крови на порядок ниже, соответственно $0,20 \pm 0,09$ (0,07; 0,41) мл/мин/100 г для ^{99m}Tc-глюконата и $0,23 \pm 0,12$ (0,05; 0,49) мл/мин/100 г для Mn-глюконата. Индексы (Опухоль)/(Здоровая ткань) составили $15,2 \pm 3,28$ (11,19; 21,23) для ^{99m}Tc-глюконата и $11,28 \pm 9,80$ (2,4; 30,26) для Mn-глюконата, при уравнении корреляции между ними $Y = 0,74 + 0,67 \times X$ ($r = 0,94$, $p = 0,00684$), что указывает на биологическую близость, практически идентичность этих комплексов.

Заключение: Результаты оценки опухолевого накопления комплексов глюконовой кислоты с ^{99m}Tc и с Mn обосновывают возможность более широкого использования в нейроонкологии РФП ^{99m}Tc-глюконата при ОФЭКТ, и Mn-глюконата при МРТ как парамагнитного аналога ^{99m}Tc-глюконата, с высокой тропностью к опухолям головного мозга, и возможностью осуществления сочетанных ОФЭКТ/МРТ-исследований.

Ключевые слова: ОФЭКТ/КТ, МРТ, радиофармпрепараты, ^{99m}Tc-глюконат, Mn-глюконат, парамагнитное контрастирование, фармакокинетика, нейроонкология, глиомы, менингеомы, церебральные метастазы

Для цитирования: Усов В.Ю., Белянин М.Л., Барышева Е.В., Тулупов А.А., Ли Юн Пин, Бородин О.Ю., Шан Ямин, Минин С.М., Сорокина К.Н., Лишманов Ю.Б., Александрова О.П., Чжоу Цзяньхань, Шимановский Н.Л. Кинетический анализ накопления комплексов глюконовой кислоты с ^{99m}Tc и Mn(II) при глиомах и метастатических поражениях головного мозга, по данным

W.Yu. Ussov¹, M.L. Belyanin², E.V. Barysheva³, A.A. Tulupov^{4, 10}, Li Yong Ping⁵,
O.Y. Borodin⁶, Shan YaMing³, S.M. Minin¹, K.N. Sorokina⁶, Yu.B. Lishmanov²,
O.P. Aleksandrova^{7, 8}, Zhou Jianghan¹¹ N.L. Shimanovsky⁹

Pharmacokinetic Analysis of Accumulation of Gluconic Acid Complexes with ^{99m}Tc and Mn(II) in Gliomas and Metastatic Brain Lesions, using Dynamic Magnetic Resonance Imaging and Single-Photon Emission Computed Tomography

¹ E.N. Meshalkin National Research Medical Center, Novosibirsk, Russia

² National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

³ JSC Medical and Diagnostic Center, Tomsk, Russia

⁴ Institute “International Tomographic Center”, Novosibirsk, Russia

⁵ Changchun Sino-Russian Science and Technology Park Co., Ltd, Changchun, China

⁶ Tomsk Regional Oncological Dispensary, Tomsk, Russia

⁷ National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

⁸ Rosatom Technical Academy, Obninsk, Russia

⁹ N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russia

¹⁰ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

¹¹ School of Life Sciences, Jilin University, Changchun, China

Contact person: Wladimir Yuryevich Ussov, e-mail: ussov1962@yandex.ru, usov_v@meshalkin.ru

ABSTRACT

Relevance: A promising direction for the successful development of diagnostic tomography is the creation of pairs of paramagnetic contrasts for MRI and radiopharmaceuticals for SPECT with identical biological and pharmacokinetic properties. Comparing the results of contrast-enhanced MRI and SPECT scans could provide then fundamentally new information.

Purpose: To evaluate the imaging abilities of ^{99m}Tc-gluconate as an RFP for SPECT/CT, in comparison with Mn-gluconate (for paramagnetic contrast enhancement in MRI), in the course of creation of a new generation of diagnostic agents for combined SPECT/MRI studies of brain tumors.

Material and methods: ^{99m}Tc-gluconate was obtained by labeling for 30 minutes, at room temperature above 25°C, 370–540 MBq of Technetium – 99m eluate in a volume of 2–4 ml, from a ⁹⁹Mo/^{99m}Tc generator, while the lyophilized labeling kit included 2.5 mg of gluconic acid, 0.10 mg of SnCl₂·2H₂O as a reducing agent, 7.5 mg sodium hydrophosphate dodecahydrate and 1.5 mg ascorbic acid. Mn(II)-gluconate was obtained in one step from manganese(II) oxide or carbonate and gluconic acid or sodium gluconate, with their mixing in molar amounts in a ratio of 1:2, dispersion and stirring in a ball mill for 20–30 minutes, dissolution in saline solution, sterilization by microfiltration and obtaining 0.5 M solution of Mn(II)-gluconate, pH 6.5–7.8. The study comprised the results of an examination of nine patients with low-grade (3–4 degrees of anaplasia) brain gliomas, one patient with meningioma of the middle cranial fossa, and three patients with brain metastases (kidney, lung, and breast cancers). All underwent SPECT with ^{99m}Tc-gluconate on a Gemini dual-detector gamma camera (Technicare, USA), controlled by the Scinti 3.3 computer system (NPF Gelmos, Russia) after the injection of 370–540 MBq of the RFP. A dynamic planar study was recorded after injection, for 20 minutes, with blood samples taken to assess the clearance of RFP. SPECT then included 64–128 planar projections of 360° rotation detectors with a set of 50,000 pulses each, in a 64 × 64 matrix. The rate of absorption of RFP and paramagnetic substances by tumors and the indices (Tumor)/(Healthy tissue) were calculated. The rate of absorption of the drug by the tumor was calculated as the ratio of the concentration in the tumor tissue to the area under the concentration curve in the blood.

Results: The rate of contrast absorption from blood to tumor was 6.72 ± 2.01 (3.5; 12.1) ml/min/100 g for ^{99m}Tc-gluconate and 5.93 ± 2.95 (3.2; 10.1) ml/min/100 g for Mn-gluconate for peripheral gliomas, the correlation between them was highly reliable, as $Y = -0.14 + 0.89 \times X$ ($r = 0.89$, $p = 0.000372$). The unaffected gray matter of the brain showed an order of magnitude lower absorption rate from the blood, respectively 0.20 ± 0.09 (0.07; 0.41) ml/min/100 g of ^{99m}Tc-gluconate and 0.23 ± 0.12 (0.05; 0.49) ml/min/100 g for Mn-gluconate. Indices (Tumor)/(Healthy tissue) were 15.2 ± 3.28 (11.19; 21.23) for ^{99m}Tc-gluconate and 11.28 ± 9.80 (2.4; 30.26) for Mn-gluconate, with the correlation equation $Y = 0.74 + 0.67 \times X$ ($r = 0.94$, $p = 0.00684$), indicating the biological identity of these complexes.

Conclusion: The results of the assessment of tumor accumulation of gluconic acid complexes with ^{99m}Tc- and Mn substantiate the possibility of wider use in neuro-oncology of RFP ^{99m}Tc-gluconate in SPECT and Mn-gluconate in MRI as a paramagnetic analogue of ^{99m}Tc-gluconate, with high affinity to brain tumors, and possibility of MRI/SPECT fused studies.

Keywords: SPECT/CT, MRI, radiopharmaceuticals, ^{99m}Tc-gluconate, Mn-gluconate, paramagnetic contrast enhancement, pharmacokinetics, neuro-oncology, gliomas, meningiomas, brain metastases

For citation: Ussov WYu, Belyanin ML, Barysheva EV, Tulupov AA, Li Yong Ping, Borodin OY, Shan YaMing, Minin SM, Sorokina KN, Lishmanov YuB, Aleksandrova OP, Zhou Jianghan Shimanovsky NL. Pharmacokinetic Analysis of Accumulation of Gluconic Acid Complexes with ^{99m}Tc and Mn(II) in Gliomas and Metastatic Brain Lesions, using Dynamic Magnetic Resonance Imaging and Single-Photon Emission Computed Tomography. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(2):69–80. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-2-69-80

Введение

Визуализация опухолевых, в особенности – высоко злокачественных поражений центральной нервной системы традиционно является одной из основных задач как магнитно-резонансной, так и гамма-эмиссионной (однофотонной – ОФЭКТ), и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) [1]. Значительный прогресс в этой области в последние годы связан с ростом использованием парамагнитных контрастных препаратов для МРТ, а также с расширением спектра используемых позитронизлучающих радиофармпрепаратов (РФП) для ПЭТ [2]. В области ОФЭКТ/КТ в нейроонкологии также отмечается значительный прогресс, в первую очередь за счет расширения использования ^{99m}Tc -технетрила (метоксиизобутилизонитрила – МИБИ) – маркера опухолевого кровотока при широком круге новообразований, таких, как рак легкого [3, 4], молочной железы [5], а также при опухолях мозга [5, 6]. Неизменно предпринимаются попытки создать РФП – гамма-эмиттер, который бы отражал метаболизм глюкозы в тканях, как нормальных, так и опухолевых [7–9]

Важным решением для успешного развития методов диагностической томографии в нейроонкологии могло бы стать создание парамагнитных контрастных – для МРТ, и радиофармацевтических – для ОФЭКТ, препаратов с идентичными между собой биологическими и фармакокинетическими свойствами. Тогда сопоставление результатов контрастированных МРТ и ОФЭКТ/КТ могло бы дать принципиально новую и возможно – даже уникальную информацию. Ранее было показано, что это возможно с использованием такого хелата, как диаминоциклогексантетраацетат (ДЦТА, цикломанг) [10]. Фармакокинетические показатели ^{99m}Tc -ДЦТА при ОФЭКТ и Mn -ДЦТА при МРТ между собой не отличаются [10]. Однако по своей фармакологической природе ДЦТА представляет из себя не онкотропный, а неспецифический маркер проницаемости гистогематических барьеров.

Исключительно интересным биологически и биохимически, и в то же время совершенно недооцененным и слабоизученным в практике томографических исследований является такой РФП, как ближайшее производное глюкозы – глюконовая кислота, меченная ^{99m}Tc , еще в 1980-х годах вошедшая в практику [11], и включенная по инициативе основателей отечественной радионуклидной диагностики – проф. В.Н. Корсунского, Н.Ф. Тарасова и Г.Е. Кодиной [12, 13] еще Министерством здравоохранения СССР в номенклатуру клинически используемых радиофармпрепаратов, но так и не дошедшее до широкого применения.

Глюконовая кислота в лабораторных и фармацевтических условиях достаточно просто получается из D-глюкозы путем мягкого окисления и структурно к глюкозе весьма близка (рис. 1). Получение глюконовой кислоты осуществляется путем окисления D-глюкозы слабыми окислителями (по реакции D-глюкоза + бром + вода → D-глюконовая кислота + 2·бромоводород) (рис. 1), либо с использованием ферментного окисления микроорганизмами глюкозы (либо иного углеводсодержащего субстрата) с использованием катализа благородными металлами. в условиях избытка кислорода [14–17].

В организме она получается как продукт ферментативного окисления глюкозы глюкозооксидазой, а фосфорилированные производные глюконовой кислоты, в частности 6-фосфоглюконолактон, играют важную роль в первичной продуцирующей энергию в организме человека и животных системе – пентозном цикле [17, 18].

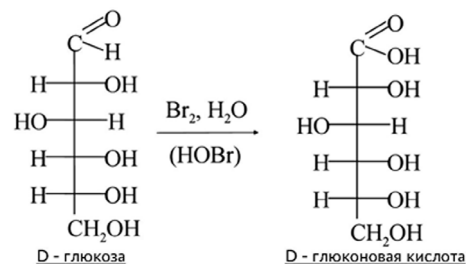


Рис. 1. Схема синтеза D-глюконовой кислоты

Fig. 1. Synthesis of the D-gluconic acid

Раствор глюконовой кислоты (глюконата натрия или кальция) используется как детоксикант при различных отравлениях, в первую очередь – при отравлениях солями одно-, двух- и трехвалентных металлов (благодаря хелатирующим свойствам), а также при необходимости быстрого восстановления уровня кальция в крови, а кроме того водный раствор глюконовой кислоты применяется в качестве среды для органического синтеза фармацевтических веществ, и в качестве регулятора кислотности – в пищевой промышленности [17, 18].

^{99m}Tc -глюконат при контакте с опухолевыми клетками связывается с ними в основном по глутатион-зависимым механизмам, за счет экспрессии в большом количестве на поверхности клеток и в толще опухоли глутатион – зависимых – SH групп [18–20], что потенциально позволяет предполагать возможность достижения высоких значения накопления в опухоли, благодаря большей выраженности этого механизма именно при малигнизации и опухолевом росте. Однако диагностическое значение комплексов ^{99m}Tc -глюконата и Mn -глюконата для ОФЭКТ/КТ и МРТ так пока и остается слабо изученным.

Предварительный анализ связывания ^{99m}Tc и Mn с глюконовой кислотой средствами в том числе квантово-химического моделирования показал, что они структурно весьма близки (рис. 2).

Поэтому мы попытались оценить визуализационные возможности ^{99m}Tc -глюконата как РФП для ОФЭКТ/КТ, в сравнении с Mn -глюконатом (для парамагнитного контрастного усиления при МРТ), в соответствии с современной нормативной базой разработки и клинического применения РФП [21], в ходе создания нового поколения диагностических препаратов для сочетанных и совмещенных ОФЭКТ/МРТ-исследований опухолей головного мозга.

Материал и методы

Синтез ^{99m}Tc -глюконата

Набор для мечения по результатам предварительного технологического оптимизирующего исследования включал в себя лиофилизированные 2,5 мг глюконовой кислоты, 0,10 мг $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ как восстановителя, 7,5 мг натрия гидрофосфата додекагидрата и 1,5 мг аскорбиновой кислоты. Мечение производилось путем введения 370–540 МБк элюата технеция-99m в объеме 2–4 мл, полученного из стандартного генератора $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ производства ВО “Изотоп”. Мечение происходило в течение 30 мин, при комнатной температуре свыше 25°C. Контроль эффективности связывания ^{99m}Tc с глюконовой кислотой проводили путем хроматографии на бумаге с последующей радиометрией, по классическому методу Zimmer AM и Pavel DG [22]. Перед введением раствор готового РФП ^{99m}Tc -глюконата с радиохимической чистотой – эффективностью мечения свыше 97% во всех случаях, стерилизовался путем

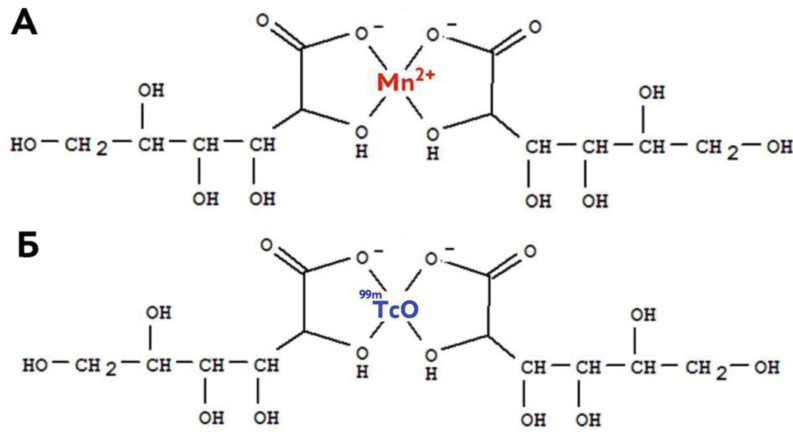


Рис. 2. А – Структурная формула комплекса марганца (II) с глюконовой кислотой. Обращает внимание тождественность структуры марганцевого комплекса с комплексом глюконата с технецием-99m (Б)

Fig. 2. A is the structural formula of the Manganese (II) complex with gluconic acid. Attention is drawn to the practical identity of the structure of the manganese complex with the complex of gluconate with Technetium-99m (B)

микрофильтрации через фильтр Millipore с размером отверстий 0,22 мкм.

Синтез Mn(II) – глюконата

Комплекс Mn(II)-глюконат (рис. 2А) получался в один этап из оксида или карбоната марганца(II) и глюконовой кислоты или глюконата натрия (ч.д.а. или х.ч. Sigma Chemical Co), с их смешением в молярных количествах в соотношении 1:2, предпочтительно в виде нанопорошков с частицами 70–80 нм, с добавлением следовых количеств воды, диспергированием и перемешиванием в шаровой мельнице в течение 20–30 мин, с последующим растворением в физиологическом растворе и получением в итоге 0,5 М раствора Mn(II)-глюконата, при pH 6,5–7,8, с последующим определением физико-химических характеристик полученного препарата. При этом избыток глюконовой кислоты в растворе составлял 1,5–2,5%. Непосредственно перед введением инъекционный раствор Mn(II) – глюконата также стерилизовался микрофильтрацией через фильтр Millipore 0,22 мкм.

Пациенты

В исследование были включены данные ОФЭКТ и МРТ головного мозга, полученные у одних и тех же пациентов: с глиальными опухолями 3–4 степени анаплазии – у девяти человек, одного пациента с менингиомой основной черепа – средней черепной ямки, а также у трех пациентов с метастатическими поражениями ЦНС (рак почки, рак легкого, рак молочной железы), проходивших обследование в отделении лучевой диагностики НИИ онкологии ТНЦ РАН (рук. – проф., д.м.н. С.А. Величко, зав.отделением – Е.В. Барышева). Исследование было одобрено Ученым советом и Этическим комитетом НИИО ТНЦ.

Методы количественной оценки накопления комплексов глюконовой кислоты в опухолевых новообразованиях

Для оценки кинетики поглощения препаратов на глюконовой кислоты рассчитывалась скорость их поглощения (тканевой клиренс) опухолевой тканью из крови, по детально представленной ранее методике [23]. В частности – ранее нами на основе фармакокинетических классических расчетных методов Б.Я. Наркевича [24] был предложен простой расчет локального накопления контрастных препаратов для случая МРТ рака молочной железы, но при этом применимый и для других локали-

заций опухолей и диагностических препаратов [23]. Кратко, предполагается, что кинетика прямого опухолевого накопления значительно превосходит диссоциацию и обратный выход препарата в венозную кровь и в лимфу, так что ими можно без существенной ошибки пренебречь, иначе говоря, считая однонаправленные процессы связывания и поглощения препарата опухолью преобладающими. Тогда справедливо простое уравнение

$$C_{\text{Опухоль}}(t) = C_{\text{ОпТкань}}(t) + C_{\text{Кровь}}(t) \times V_{\text{ОпКр}} \quad (1)$$

где, соответственно, $C_{\text{Опухоль}}$ – концентрация препарата в анатомической области опухоли в целом; $C_{\text{ОпТкань}}$ – концентрация препарата в тканевом компартменте опухоли; $C_{\text{Кровь}}$ – концентрация препарата в крови; $V_{\text{ОпКр}}$ – удельное кровенаполнение опухоли, т.е. величина фракции, занимаемой внутрисосудистым компартментом.

Для значительных по продолжительности времен исследования, в десятки минут, обозначаемых в пределе как $(t \rightarrow \infty)$, поскольку со временем в результате клиренса препарата за счет тканевого поглощения в различных органах локализациях, а также за счет выведения препарата почками, $C_{\text{Кровь}}$ – стремится к нулю, или во всяком случае становится пренебрежимо мала. Концентрация препарата в опухоли тогда становится неизбежно представлена только тканевым компонентом, т.е. $C_{\text{Опухоль}}(t \rightarrow \infty) = C_{\text{ОпТкань}}$. Как ранее было детально показано и описано [23], константа – удельная скорость поглощения препарата опухолью может быть с достаточной точностью рассчитана в результате просто как

$$K_{\text{Кровь-Опухоль}} = \frac{C_{\text{Опухоль}}(T \rightarrow \infty)}{\int_0^{(T \rightarrow \infty)} C_{\text{Кровь}}(t) dt} \quad (2)$$

Очевидно, что для нормальных не пораженных опухолевым процессом тканей ту же по биофизическому смыслу константу естественно обозначать как $K_{\text{Кровь-Ткань}}$.

Методики томографической в визуализации

ОФЭКТ головного мозга с ^{99m}Tc -глюконатом выполняли на двухдетекторной гамма-камере Gemini (Technicare, США), под управлением компьютерной системы Сцинти 3.3 (разработки и производства НПФ Гелмос, Россия) с момента инъекции и затем до 30 мин после введения 370–540 МБк РФП. Проводилась запись динамического планарного исследования при боковом

(в сагиттальной плоскости) положении детекторов относительно головы – параллельно височной кости, как 1 кадра в 15–20 сек, непосредственно после инъекции, в течение 20 мин. При этом из локтевой вены противоположной относительно введения РФП руки проводили забор крови для радиометрической оценки клиренса РФП и расчета $\int_0^{(T \rightarrow \infty)} C_{\text{Кровь}}(t) dt$. Затем выполнялась запись 64–128 планарных проекций на 360° полного оборота детекторов (32–64 проекции на детектор) с набором не менее 50 тыс. импульсов на одну проекцию, в матрицу 64 × 64, при аппаратном увеличении ×1,4, то есть при поле зрения 28–35 см, при настройке на пик 140 кэВ, при использовании низкоэнергетического высокоразрешающего коллиматора, с последующей реконструкцией срезов в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях. Величина пространственного разрешения по ширине полумаксимума составляла 3,5–5 мм.

Обработку нативных изображений и реконструкции ОФЭКТ выполняли с помощью пакета прикладных программ гамма-камеры (Сцинти 3.3, НПФ Гелмос, Россия). Во всех случаях при этом выделяли очаги патологической аккумуляции ^{99m}Tc-глюконата, определяли величину среднего счета сцинтилляции и стандартизованной величины поглощения (СВП, или standardized uptake value – SUV в англоязычной терминологии) в опухолевой ткани и в участке здоровой ткани в окружении опухоли, рассчитывая индекс (Опухоль)/(Здоровая ткань), как соотношение счета в очаге и в референсной области интактной ткани мозга, показано на рис. 3.

МРТ головного мозга с парамагнитным контрастным усилением Mn-глюконатом выполняли на МР-томографе Magnetom Open (пр-ва Siemens Medical, Эрланген, Германия) с магнитной индукцией 0,2 Тл, с использованием специализированной высокоразрешающей радиочастотной катушки для головы, с получением T₁, T₂ протонно-плотностных и flair-изображений, с оценкой кинетики накопления глюконата марганца в T₁-взвешенном (T₁-взв.) спин-эхо режиме, как последовательность сканов по 30 сек, после введения парамагнетика в стандартной для МР-томографических исследований дозировке – из расчета 2 мл 0,5 М раствора на 10 кг массы тела пациента (рис. 4А). Также выполнялось сканирование в статическом T₁-взвешенном режиме МРТ до 25–30 мин после введения 0,5 М Mn-глюконата,

При последующем количественном анализе проводилось выделение зон патологической опухолевой

MIN: 0 MAX: 73 TOTAL: 31797

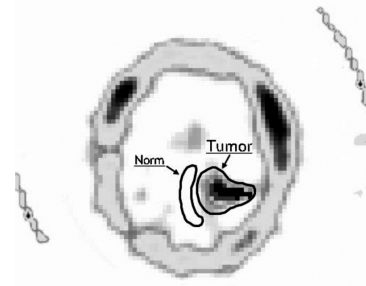


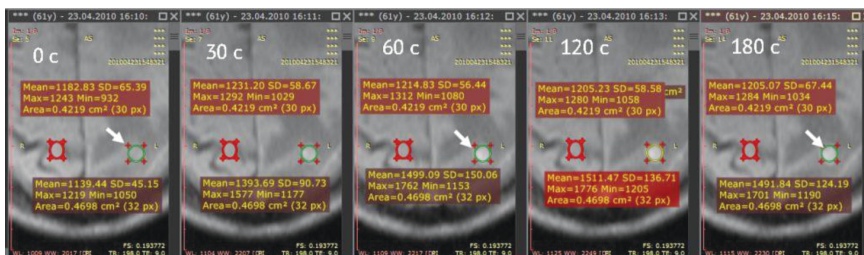
Рис. 3. Типичное выделение собственно опухолевого очага аккумуляции ^{99m}Tc-глюконата на аксиальном ОФЭКТ-томосрезе головного мозга в затылочной области слева, на уровне верхнего края боковых желудочков (отмечено как Tumor со стрелкой), и окружающей здоровой ткани, визуально не аккумулирующей радиофармапрепарат (отмечено как Norm, со стрелкой). По периферии – изображение губчатого вещества костей черепа и мягких тканей черепа, за счет внутрисосудистого пула крови, содержащей радиофармапрепарат

Fig. 3. Typical drawing of the actual tumor focus of ^{99m}Tc-gluconate accumulation on axial SPECT tomography of the brain in the occipital region on the left, at the level of the upper edge of the lateral ventricles (marked as Tumor with arrow), and surrounding healthy tissue that visually does not accumulate radiopharmaceuticals (marked as Norm, with arrow). On the periphery is an image of the skull bones and soft tissues, due to the intravascular pool of blood containing the radiopharmaceutical

аккумуляции парамагнетика (рис. 4), и расчет индекса усиления (ИУ), как соотношения оптической плотности изображения T₁-ВИ МРТ в опухолевом очаге на скане после введения контраста, и исходной, до введения парамагнетика, с учетом вычитанием фона нормальной ткани, т.е. как:

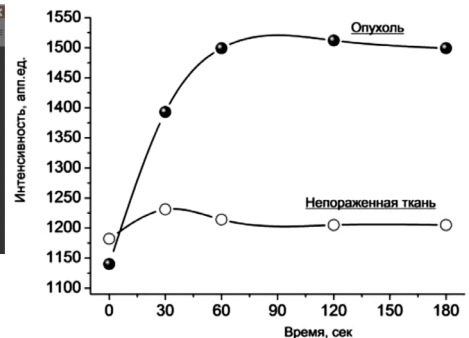
$$ИУ = \frac{(T_1\text{-ВИ-Опухоль}_{\text{ПМКС}} - T_1\text{-ВИ-Норм}_{\text{ПМКС}})}{(T_1\text{-ВИ-Опухоль}_{\text{Исходн}} - T_1\text{-ВИ-Норм}_{\text{Исходн}})} \quad (3)$$

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью пакета прикладных программ для параметрического и непараметрического анализа и графического отображения данных Origin 6.1 (OriginLab, Texas). Критический уровень статистической значимости при проверке гипотез принимали во всех случаях равным 0,05.



А

Рис. 4. А – типичная картина динамического T₁- исследования накопления Mn-глюконата в опухолевой ткани метастаза рака почки в затылочной области слева, в ранние – первые три – минуты после инъекции, с количественной оценкой интенсивности сигнала. На последовательных кадрах томосрезов T₁-ВИ по 30 с хорошо видно раннее, уже на 30–60 сек, опухолевое накопление парамагнетика. При этом изменение интенсивности неповрежденной нормальной ткани минимально. Б – кривые «Интенсивность–время» для первых двух минут после введения Mn-глюконата у того же пациента, для опухолевой и неповрежденной ткани, подтверждающие интенсивное опухолевое накопление парамагнитного комплекса глюконового кислоты



Б

Fig. 4. А – is a typical picture of a dynamic T₁ study of the accumulation of Mn-gluconate in the tumor tissue of kidney cancer metastasis in the occipital region on the left, in the early – first three – minutes after injection, with a quantitative assessment of the signal intensity. On consecutive frames of T₁-VI tomosections of 30 seconds, the early, already 30–60 seconds, tumor accumulation of paramagnetic is clearly visible. At the same time, the change in the intensity of the unaffected normal tissue is minimal. Б – is the intensity–time curves of the same patient for the tumor and unaffected tissue, confirming the intense tumor accumulation of the paramagnetic gluconic acid complex

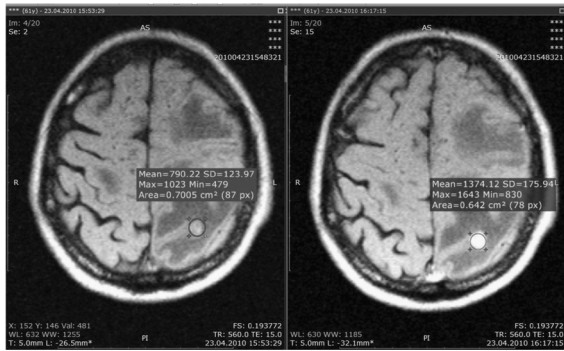


Рис. 5. Выделение опухолевого очага для расчета индекса усиления T₁-взвешенного МРТ-изображения при очаговом метастатическом накоплении Mn-глюконата у пациента с множественными церебральными метастазами рака почки

Fig. 5. Drawing of a tumor focus for calculating the T₁-weighted MRI image enhancement index in case of focal tumor (metastatic) accumulation of Mn-gluconate in a patient with multiple cerebral metastases of kidney cancer

Результаты

Как было ранее установлено в ходе доклинических исследований, LD₅₀ при использовании Mn-глюконата у экспериментальных животных (лабораторные мыши, в соответствии с порядком доклинических испытаний [25] при использовании 0,5 М раствора составляла более 20,5 мл/кг массы тела, что высокодостоверно относит данный препарат к группе 4 (малоопасные вещества) по ГОСТ 12.1.007-76. Релаксивность R1 Mn-глюконата составила 3,89 1/(с × ммоль), и это достаточно высокое значение, хотя и уступающее безусловно таковому для гадолиниевых комплексов типа Gd-ДТПА [26]. Для ^{99m}Tc-глюконата показатели токсичности и в частности LD₅₀ не определялись, поскольку при ОФЭКТ вводимые количества его составляют всегда следовые, а не фармакологические величины. При введении Mn-глюконата в нашем исследовании никаких изменений картины крови, ЭКГ, артериальной давления и физических реакций – не отмечалось. По результатам динамического МРТ-исследования после первого прохождения с визуально высокой экстракцией уже в первые секунды после введения препарата, затем происходило нарастающее накопление препарата в опухоли, на фоне клиренса препарата из крови и отсутствия прироста накопления в неповрежденных регионах, как чисто визуально можно видеть на рис. 5. Типичная кривая накопления Mn-глюконата в опухоли при внутривенном введении показана ниже на рис. 6

Кривая клиренса крови при внутривенном введении глюконата марганца или технеция во всех случаях носила биэкспоненциальный характер вида $C_{\text{Кровь}}(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$, что облегчало расчеты показателя, поскольку как хорошо известно, что в этом случае просто $\int_0^{\infty} C_{\text{Кровь}}(t) dt = A/\alpha + B/\beta$, что в практике может быть реализовано на любом инженерном калькуляторе (типа Brauberg SC-991EX -Plus или аналогичном).

Ниже в табл. 1 представлены величины показателей скорости поглощения $K_{\text{Кровь-Опухоль}}$. При этом оказалось, что как технециевый, так и марганцевый комплекс достоверно визуализируют биологические различия в скорости поглощения препарата периферической жизнеспособной и центральной некробиотической зонами опухолей мозга. Пациенты с метастатическими поражениями в этот расчет не включались по очевидной причине их явного биологического различия с первичными опухолями мозга. Однако они представлены вместе с визуальной картиной ниже (рис. 7 и 8). Методически МРТ с глюконатом марганца, как можно видеть, чуть за-

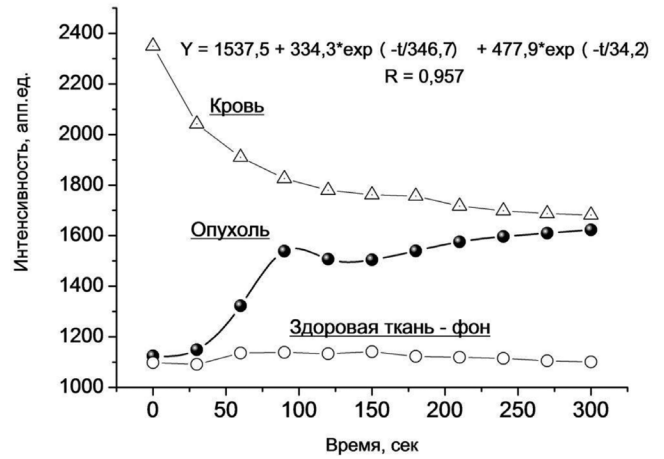


Рис. 6. Кривые временной динамики накопления Mn-глюконата в метастазе головного мозга у пациента с раком почки, по сравнению со здоровой тканью, здесь же кривая клиренса крови и ее биэкспоненциальная аппроксимация. Хорошо видно растущее накопление в опухолевой ткани на фоне отсутствия прироста в нормальной неповрежденной ткани, и биэкспоненциальный характер кривой клиренса крови.

Fig. 6. Curves of the time dynamics of Mn-gluconate accumulation in brain metastasis in a patient with kidney cancer, compared with healthy tissue, here is also the curve of blood clearance and its bi-exponential approximation. The growing accumulation in the tumor tissue is clearly visible against the absence of any increase in normal unaffected tissue, and also the bi-exponential nature of the blood clearance curve

нижает величины $K_{\text{Кровь-Опухоль}}$ по сравнению с ОФЭКТ. Накопление глюконата в губчатом веществе костей черепа, вероятно, обусловлено их высоким кровенаполнением, равно как и для случая региона жевательных мышц (табл. 1).

Таблица 1

Показатели скорости поглощения препаратов – комплексов глюконовой кислоты различными отделами опухолей мозга по данным однофотонной эмиссионной и магнитно-резонансной томографии, как $M \pm \sigma$ (в скобках – крайние значения в группах). Достоверность различия p – по сравнению с неповрежденной тканью белого вещества, по критерию Манна – Уитни
Indexes of the rate of uptake of gluconic acid complexes by various parts of brain tumors as from the single-photon emission tomography and magnetic resonance imaging data, as $M \pm \sigma$ (the extreme values in groups are in parentheses). The significance p of the difference as compared to the unaffected white matter, according to the Mann–Whitney criterion

Анатомический регион	^{99m} Tc-глюконат	Mn-глюконат
$K_{\text{Кровь-Опухоль}}$, мл/мин/100 г Опухоль – периферические отделы, (n=9)	6,72 ± 2,01 (3,5; 12,1) $p < 0,05$	5,93 ± 2,95 (3,2; 10,1) $p < 0,05$
$K_{\text{Кровь-Опухоль}}$, мл/мин/100 г Опухоль – центральные отделы, (n=9)	1,9 2±0,4 (0,8; 2,9) $p < 0,05$	1,42 ± 0,35 (0,7; 2,4) $p < 0,05$
$K_{\text{Кровь-Ткань}}$, мл/мин/100 г Неповрежденная ткань – белое вещество, (n=9)	0,15 ± 0,11 (0,08; 0,32)	0,18 ± 0,07 (0,09; 0,34)
$K_{\text{Кровь-Ткань}}$, мл/мин/100 г Неповрежденная ткань – серое вещество (височная кора), (n=9)	0,20 ± 0,09 (0,07; 0,41)	0,23 ± 0,12 (0,05; 0,49)
$K_{\text{Кровь-Ткань}}$, мл/мин/100 г Мягкие ткани (жевательные мышцы) (n=9)	1,32 ± 0,51 (0,35; 1,95)	0,7 ± 0,27 (0,09; 1,05)

Корреляция между показателями скорости тканевого поглощения из крови K для ^{99m}Tc-глюконата (X) и для Mn-глюконата (Y) была высокодостоверна и описывалась линейным уравнением $Y = -0,14 + 0,89 \times X$ ($r = 0,89$, $p = 0,000372$).

Таблица 2

Сравнение показателей индекса усиления T_1 -ВИ при МРТ с контрастным усилением и индекса (опухоль/непораженная ткань) при ОФЭКТ с ^{99m}Tc -глюкоконом, по данным отсроченных исследований спустя 30 мин и более после введения препарата, как $M \pm \sigma$ (в скобках – крайние значения в группах).

Достоверность различия p – по сравнению с неповрежденной тканью белого вещества, по критерию Манна–Уитни

Comparison of the T_1 -weighted images enhancement index in contrast-enhanced MRI and {tumor/normal tissue} ratio in SPECT with ^{99m}Tc gluconate, as from delayed studies 30 minutes or more after intravenous injection, as $M \pm \sigma$ (in parentheses are the extreme values in the groups). The significance of the p -difference as compared to the unaffected white matter, according to the Mann–Whitney criterion

Анатомический регион	^{99m}Tc -глюкоконат (Опухоль / Непораженная ткань)	Мп-глюкоконат (Индекс усиления T_1 -ВИ)
Опухоль – периферические отделы	15,2 ± 3,28 (11,19; 21,23)	11,28 ± 9,80 (2,4; 30,26)
Опухоль – центральные отделы	3,68 ± 1,03 (2,65; 4,38)	4,76 ± 3,02 (1,16; 15,30)
Непораженная ткань – белое вещество	1,03 ± 0,18 (0,81; 1,28)	1,28 ± 0,14 (1,08; 1,46)
Непораженная ткань – серое вещество (височная кора)	2,69 ± 0,93 (2,15; 4,47)	2,07 ± 1,55 (0,78; 5,2)
Мягкие ткани (жевательные мышцы)	6,85 ± 1,63 (4,12; 9,18)	4,26 ± 2,25 (1,7; 8,35)

Корреляция между показателями индексов усиления для ^{99m}Tc -глюкоконата (X) и для Мп-глюкоконата (Y) также была высокодостоверна и описывалась линейным уравнением $Y = 0,74 + 0,67 \times X$ ($r = 0,94$, $p = 0,00684$).

Кроме того, показатели скорости поглощения препарата сразу после введения, опухолью или нормальной тканью ($K_{\text{Кровь-Опухоль}}$ или $K_{\text{Кровь-Ткань}}$, соответственно), достоверно определяли последующее, на отсроченном более чем на 30 мин от момента внутривенной инъекции препарата, значение показателя «Опухоль / Непораженная ткань» и индекса усиления T_1 -взвешенного изображения. И в том и в другом случае зависимость была высокодостоверной. А именно, для случая ОФЭКТ с ^{99m}Tc -глюкоконом:

$$\left(\frac{\text{Опухоль}}{\text{Непораженная ткань}}\right) = 1,81 + 1,98 \times K_{\text{Кровь-Опухоль}}, \quad (r = 0,95, p = 0,01152)$$

Соответственно, для МРТ с Мп-глюкоконом:

$$ИУ_{\text{Мп-глюкоконат}} = 2,04 + 1,59 \times K_{\text{Кровь-Опухоль}}, \quad (r = 0,91, p = 0,00416)$$

Этот факт подтверждает преимущественно одноподправленный – из крови в опухоль – характер поглощения соединений глюконовой кислоты.

Практическим следствием высокоинтенсивного устойчивого накопления комплексов глюконовой кислоты с элементами седьмой группы таблицы Менделеева – технецием и марганцем, была четкая анатомически и клинически надежная визуализация различных опухолевых поражений головного мозга. Так, метастазы рака почки размерами до 10–14 мм визуализировались интенсивно и очевидно (рис. 7).

Метастазы рака легкого, имеющие как правило, относительно большие размеры и кольцевидную равномерную по толщине форму (в отличие от глиальных опухолей с их перстневидной, с локальным утолщением, структурой), также визуализировались и при ОФЭКТ, и при МРТ с контрастированием четко и достоверно (рис. 8).

При менингиоме накопление комплексов глюкоконата было визуально интенсивным и позволявшим точно локализовать его при расположении новообразования в области основания мозга (рис. 9). При этом визуальное накопление было равномерным однородным при использовании Мп-глюкоконата, и с очагами неоднородного локального усиления по периферии менингиомы при ОФЭКТ с ^{99m}Tc -глюкоконом (рис. 9).

При глиальных низкодифференцированных опухолях в нашем исследовании, накопление парамагнетика как при первичной (рис. 10), так и рецидивной (рис. 11) опухоли визуально носило четкий диагностический характер и позволило спланировать последующее нейрохирургическое лечение, в частности у пациента, представленного на рис. 10.

Также, в клиническом случае, представленном на рис. 11, удалось спланировать лучевую терапию рецидивной низкодифференцированной глиомы, пациент также получал и терапию темозоломидом. К сожалению,

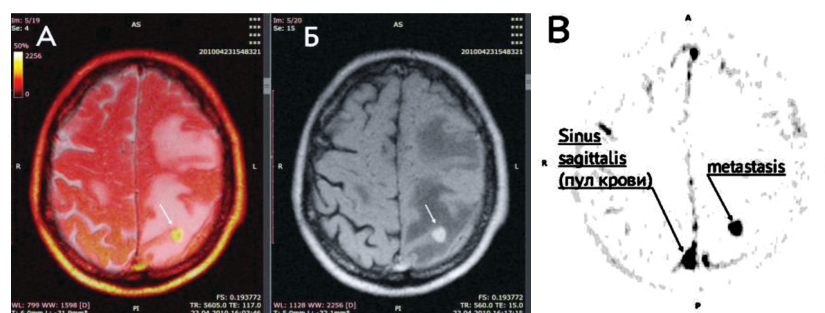


Рис. 7. Сравнительная картина визуализации небольших размеров (12–14 мм) метастаза рака почки в головной мозг при использовании МРТ с парамагнитным контрастным усилением Мп-глюкоконом (А, Б) и ОФЭКТ с ^{99m}Tc -глюкоконом (В). А – совмещенное изображение T_2 -ВИ МРТ и T_1 -ВИ с контрастным усилением. Очаговое метастатическое накопление контраста-парамагнетика отмечено стрелкой. За счет совмещения с T_2 -ВИ также хорошо видны обширные зоны перитуморального отека в окружении метастатического очага. Б – T_1 -ВИ МРТ с контрастным усилением. Очаговое интенсивное метастатическое накопление парамагнетика хорошо видно, отмечено стрелкой. В – на аксиальном ОФЭКТ – томосрезах головного мозга отмечены всего лишь два очага повышенного накопления ^{99m}Tc -глюкоконата: метастатический опухолевый очаг, в той же локализации, что и при МРТ с марганцевым комплексом глюкоконата (на рис. 7Б), и остаточная активность пула циркулирующей крови, в просвете сагиттального синуса (подписано и отмечено соответствующей стрелкой)

Fig. 7. Comparative picture of imaging of little (12–14 mm) kidney cancer metastasis to the brain using MRI with paramagnetic contrast enhancement with Mn-gluconate (A, B) and SPECT with ^{99m}Tc -gluconate (B). A is a combined fused image of T_2 -WI MRI and T_1 -WI with contrast enhancement. Focal metastatic accumulation of contrast paramagnetic is marked with an arrow. Due to the combination with T_2 -WI, extensive areas of peritumoral edema surrounded by a metastatic focus are also clearly visible. B – T_1 -WI MRI with contrast enhancement. The focal intense metastatic accumulation of paramagnet is clearly visible, marked with an arrow. B – axial SPECT tomography of the brain depicts two foci of increased scintillation count of ^{99m}Tc -gluconate: in a metastatic tumor focus, in the same location as in MRI with manganese gluconate complex (B), and residual activity of the circulating blood pool, in the lumen of the sagittal sinus (marked with arrow and signed)

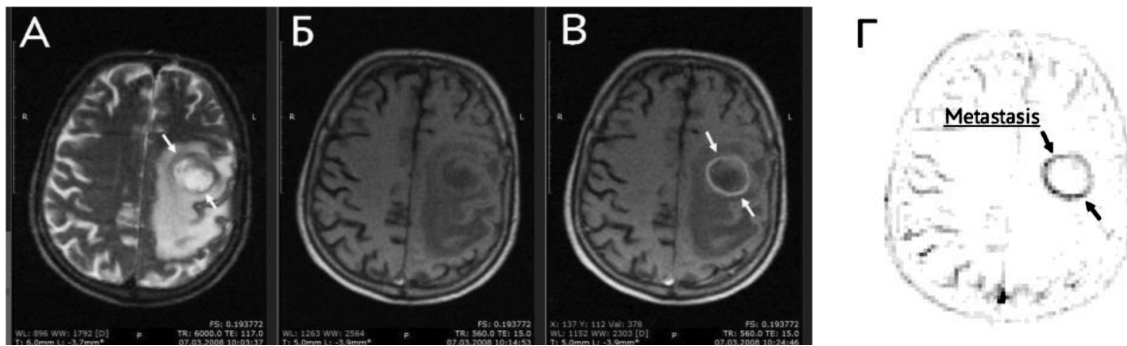


Рис. 8. Типичная картина поглощения опухолью диагностических препаратов на основе глюконовой кислоты при единичном метастазе рака легкого в головном мозге. Аксиальные томосрезы МРТ (А, Б, В) и ОФЭКТ (Г). А – Аксиальный томосрез T_2 -взвешенной МРТ, метастаз в левой теменной области показан стрелками. Б – Аксиальный T_1 -взвешенный скан МРТ на том же уровне, что и на рисунке 8А, перед введением парамагнитного контрастного вещества Мп-глюконата. В – Тот же аксиальный T_1 -взвешенный скан МРТ мозга, при контрастировании Мп-глюконатом, с интенсивным накоплением парамагнетика в периферической зоне метастаза. Метастаз показан стрелками. Г – Метастаз в кору правого полушария головного мозга в теменной области, того же пациента, при его визуализации за счет поглощения ^{99m}Tc -глюконата, на аксиальном срезе ОФЭКТ.

Fig. 8. Typical tumor uptake of gluconate-based diagnostic agents to a single brain metastasis of the lung cancer. MRI (A, B, V) and SPECT (Г) axial scans. A – T_2 -weighted axial scan, the metastasis in the left parietal region is shown with arrows. Б – T_1 -weighted axial scan at the same level as in the figure 8A, before injection of the paramagnetic contrast agent Mn-gluconate. В – The same axial T_1 -weighted MRI scan enhanced with Mn-gluconate taken up with the metastatic peripheral zone. The metastasis is shown with arrows. Г – Metastasis to the right cerebral cortex in the parietal region, depicted with ^{99m}Tc -gluconate uptake on SPECT axial slice

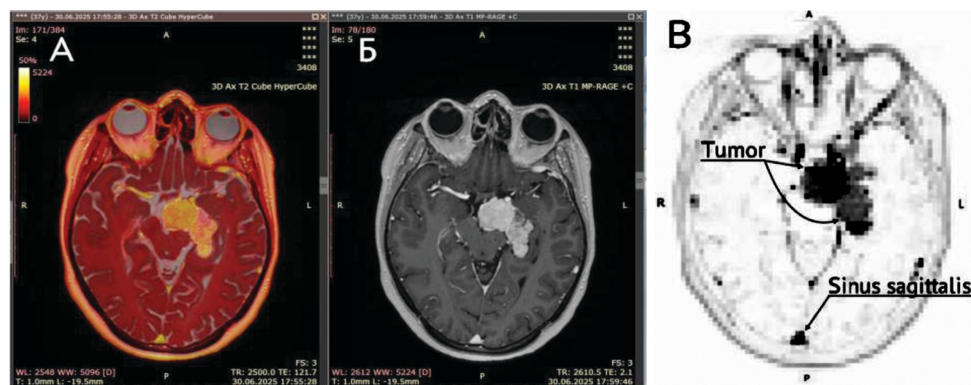


Рис. 9. Картина опухолевого накопления Мп-глюконата (А, Б) и ^{99m}Tc -глюконата при низкодифференцированной менингиоме средней черепной ямки (левостороннего мостомозжечкового угла). А – совмещенное изображение T_2 -взвешенного и контрастированного T_1 -взвешенного сканов МРТ, в аксиальной плоскости на уровне отхождения средних мозговых артерий. В отличие от метастазов в головной мозг (рис. 7, 8) и глиальных опухолей (рис. 10, 11), в данном случае практически отсутствует перитуморальный отек. Б – T_1 -взвешенный аксиальный скан МРТ с парамагнитным контрастным усилением Мп-глюконатом. Обращает внимание высокоинтенсивное однородное накопление контраста-парамагнетика в толще новообразования. В – аксиальный томосрез ОФЭКТ головного мозга с ^{99m}Tc -глюконатом у того же пациента. Есть заметная неоднородность накопления радиофармпрепарата в толще опухоли, в отличие от относительно равномерного распределения парамагнитного контраста при МРТ

Fig. 9. Typical tumor uptake of gluconate-based diagnostic agents to a malignant meningioma of the left pontocerebellar angle. MRI (A, B, V) and SPECT (Г) axial scans. A is a combined image of T_2 -weighted and contrasted T_1 -weighted MRI scans, in the axial plane at the level of the middle cerebral arteries.

Unlike brain metastases (Fig. 7, 8) and glial tumors (Fig. 10, 11), there is practically no peritumoral edema. Б – T_1 is a weighted axial MRI scan with paramagnetic contrast enhancement with Mn-gluconate. Attention is drawn to the high-intensity irregular accumulation of contrast paramagnetic in the thickness of the neoplasm. В – axial tomosectomy of the brain with ^{99m}Tc gluconate in the same patient. Attention is drawn to the noticeable heterogeneity of the accumulation of radiopharmaceuticals in the tumor thickness, in contrast to the relatively uniform distribution of paramagnetic contrast during MRI

по не зависящим от нас лично-социальным причинам пациента мы не имели возможности провести повторное исследование после окончания наружной высокодозной гамма-терапии в этом случае. Однако в течение следующего полугодя данный пациент оставался жив и неврологически стабилен, что позволяет предполагать эффективность планирования объема облучения по данным исследования.

Картина накопления ^{99m}Tc -глюконата при ОФЭКТ головного мозга у этого пациента была диагностически столь же однозначной (рис. 12), и в чисто клинических условиях, а не в сравнительном исследовании, также могла бы быть использована для однозначной постановки диагноза и оценки распространенности опухолевого процесса.

Во всех наших исследованиях использовался метод ОФЭКТ, а не совмещенной ОФЭКТ/КТ, при достаточно

высоком пространственном разрешении за счет сбора 32–64 проекций на детектор на 180° оборота детектора (т. е. 64–128 проекций всего на 360° оборота), так что ширина полумаксимумы составляла 3,5–5 мм на техническом пику излучения 140 кэВ, как уже отмечалось выше. При этом небольшая циркулирующая остаточная радиоактивность пула РФП в крови позволяла лучше ориентироваться в расположении нормальных сосудистых и патологических опухолевых составляющих изображения томосреза ОФЭКТ.

Таким образом, и количественные показатели опухолевого накопления радиофармацевтического и парамагнитного комплексов глюконовой кислоты, и визуальная томографическая картина ОФЭКТ и МРТ с их использованием, дают обоснование для заключения об их высокой тропности к опухолевым поражениям головного мозга.

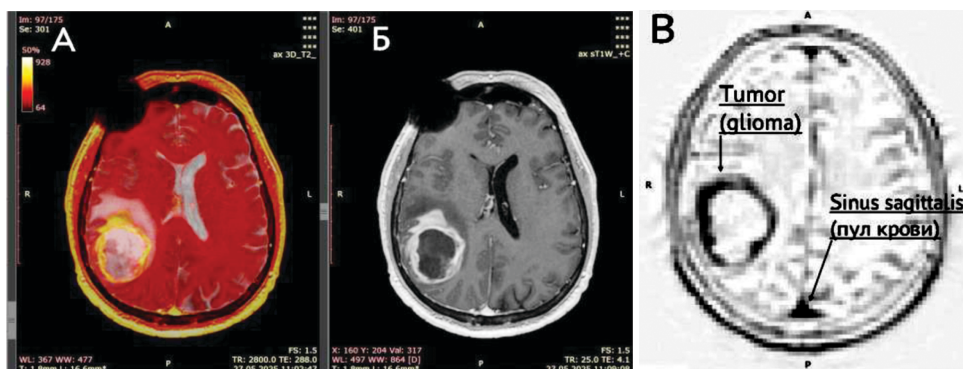


Рис. 10. Картина парамагнитного контрастного усиления злокачественной (4 степень анаплазии) первичной глиомы теменно-затылочной области справа при МРТ-исследовании с Mn-глюконатом (А, Б), и при ОФЭКТ головного мозга с ^{99m}Tc -глюконатом. А – совмещенное изображение T_2 -взвешенного и контрастированного T_1 -взвешенного сканов МРТ, в аксиальной плоскости на уровне боковых желудочков. Обращает внимание протяженный перитуморальный отек. Б – аксиальный срез ОФЭКТ головного мозга с ^{99m}Tc -глюконатом у того же пациента. Высокоинтенсивное накопление РФП в периферических отделах опухоли, в сочетании с умеренным диффузным физиологическим накоплением в мягких тканях головы и остаточным пулом крови в крупных венах конвексимальной поверхности и венозных синусах головного мозга (отмечены стрелками).

При МРТ-исследовании (А, Б) также визуализируется незначительный артефакт от подкожного микрометаллофрагмента в правой лобной области, который при ОФЭКТ (В) никак не виден, в силу различия физических принципов различных методов томографии

Fig. 10. The picture of paramagnetic contrast enhancement of malignant (grade 4 anaplasia) primary glioma of the parieto-occipital region on the right during MRI examination with Mn-gluconate (A, B), and during SPECT of the brain with ^{99m}Tc -gluconate. A is a combined image of T_2 -weighted and contrasted T_1 -weighted MRI scans, in the axial plane at the level of the lateral ventricles. Extensive peritumoral edema is noteworthy. B is an axial section of a brain SPECT with ^{99m}Tc gluconate in the same patient. High-intensity accumulation of rfp in the peripheral parts of the tumor, combined with moderate diffuse physiological accumulation in the soft tissues of the head and a residual pool of blood in the large veins of the convexital surface and venous sinuses of the brain (marked with arrows)

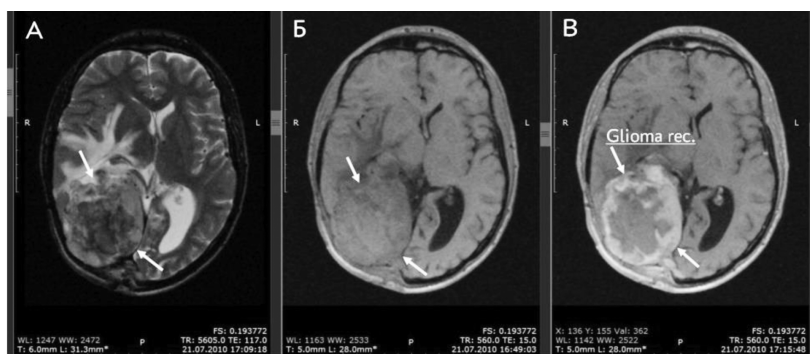


Рис. 11. Картина парамагнитного контрастного усиления обширной злокачественной (4 степень анаплазии) рецидивной глиомой затылочной области справа при МР-томографическом исследовании с использованием Mn-глюконата. А – аксиальный срез МРТ головного мозга в T_2 -взвешенном изображении, на уровне боковых желудочков. Опухоль отмечена белыми стрелками. Б – T_1 -взвешенное изображение на том же уровне и при том же аксиальном расположении томосреза МРТ, до введения контраста – парамагнетика Mn-глюконата. Опухоль также отмечена стрелками идентично рис. 11А. В – контрастное усиление T_1 -взвешенного изображения МРТ после контрастирования опухоли Mn-глюконатом. Очевидное высокоинтенсивное накопление парамагнетика в периферических отделах рецидивной глиомы также отмечено стрелками и подписано

Fig. 11. A picture of paramagnetic contrast enhancement of extensive recurrent highly malignant (Grade 4) occipital glioma on the right occipital region, at MRI scan with Mn-gluconate. A is an axial slice of the MRI scan of the brain in a T_2 -weighted image, at the level of the lateral ventricles. The tumor is marked with white arrows. Б- T_1 -weighted image at the same level and with the same axial position of the MRI tomosection, before the injection of the Mn-gluconate. The tumor is also marked with arrows identically to Fig. 11A. В – contrast enhancement of T_1 -weighted MRI image after injection of Mn-gluconate. The obvious high-intensity paramagnetic accumulation in the peripheral parts of recurrent glioma is also marked with arrows and signed

Обсуждение

Непрекращающийся поиск новых радиофармацевтических, а в последнее время – и радиотераностических препаратов [8] для визуализации опухолевых процессов сохраняет и наращивает свою медицинскую и социальную значимость, поскольку, к сожалению, смертность от онкологической патологии ни в России [1], ни в мире в целом не снижается. Одним из крупнейших успехов на этом пути была разработка ПЭТ-технологий визуализации опухолей с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой [2]. Однако тот факт, что эта технология не имеет аналогов в области ОФЭКТ/КТ, а ПЭТ-исследования являются до сих пор безусловно дорогостоящими, задерживает массовое распространение метаболической визуализации злокачественных новообразований. Постоянно предпринимаются попытки создать радиофармпрепарат – гамма-эмиттер, который бы отражал интенсивность метаболизма глюкозы в тканях [8, 9].

Однако, механизмы поглощения глюкозы системами ее транспорта в клетку чрезвычайно селективны, так что даже ее ближайший аналог – лактоза, отличающаяся от глюкозы не химическим составом, а лишь конфигурацией молекулы, демонстрирует совершенно иную кинетику транспорта [27].

Тем не менее, сами по себе все эти комплексы представляют значительный интерес как самостоятельные диагностические радиофармацевтические препараты, а не «аналоги глюкозы». В практику сертифицированным порядком эти препараты были введены уже более 15 лет назад [12, 13], однако опыт их использования пока ограничен. Наиболее близким по структуре к глюкозе и достаточно нетрудно получаемым из нее путем мягкого окисления (рис. 1) и формирующим устойчивый комплекс с технецием и марганцем, является такая молекула, как глюконовая кислота. Глюконат кальция широко используется в производстве инъекционных препаратов, заметно снижая токсич-

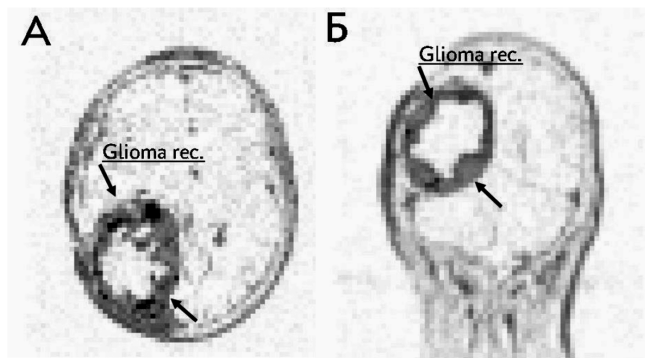


Рис. 12. ОФЭКТ головного мозга с ^{99m}Tc -глюконатом у того же пациента с обширной злокачественной (4 степень анаплазии) рецидивной глиомой затылочной области справа, что и на рис. 11. Срезы в аксиальной (А) и фронтальной (Б) плоскостях реконструкции. Область опухолевого накопления радиофармпрепарата глиомой отмечена стрелками. Обращает внимание перстневидный неравномерный характер аккумуляции радиофармпрепарата в периферических жизнеспособных пролиферативных участках глиомы, при минимальном накоплении в центральной некробиотической части. Также видны минимальное накопление радиофармпрепарата в подкожной клетчатке и остаточная радиоактивность в циркулирующей крови в венах и синусах головного мозга, облегчая топическую локализацию опухоли

Fig. 12. SPECT of the brain with ^{99m}Tc gluconate in a patient with extensive high-grade (grade 4 anaplasia) recurrent occipital glioma on the right, in the axial (A) and frontal (B) planes of reconstruction. The area of tumor accumulation of radiopharmaceutical by glioma is marked with arrows. Attention is drawn to the ring-shaped nature of the accumulation of radiopharmaceutical in the peripheral viable proliferative areas of glioma, with minimal impingement in the central necrobiotic areas. There is also minimal accumulation in the subcutaneous tissue and residual radioactivity in the blood circulation in the veins and sinuses of the brain

ность по сравнению с растворами чистых соединений. Поэтому и комплексы Mn-глюконат, и ^{99m}Tc -глюконат оказываются нетоксичными и относятся к группе 4 – то есть малоопасных веществ. В отечественной (и в России, и в Китае) и в зарубежной практике радионуклидной диагностики используются также ^{99m}Tc -глюкарат [28].

Мы в своей работе исходили из предположения о биологической и фармакокинетической близости Mn-глюконата и ^{99m}Tc -глюконата [10]. Действительно, величины скорости поглощения – тканевого клиренса, т.е. показателя $K_{\text{Кровь-Опухоль}}$ оказались при этом для комплексов глюконата с Mn и ^{99m}Tc весьма близки, статистически неотличимы, и составляли по абсолютной величине примерно треть от хороши и многократно подтвержденного показателя константы опухолевого поглощения для ^{18}F -ФДГ [2], что дополнительно подтверждает различие механизмов их тканевого поглощения от такового для глюкозы, как уже обсуждалось выше. Очевидно, что это отличие говорит лишь о том, что комплексы глюконовой кислоты следует использовать как самостоятельные диагностические препараты, а не как «аналоги глюкозы». В то же время следует здесь отметить, что комплексы Mn и ^{99m}Tc с глюконатом продемонстрировали высокое сходство к совершенно различным по гистологической

структуре и биологическим свойствам опухолевым поражениям мозга: и метастазам (рис. 7), и глиомам (рис. 11), что дополнительно указывает на относительно неспецифичный характер поглощения глюконатов опухолями за счет опухолевой экспрессии сульфидных групп [18, 27]. Это ослабляет характеристику исследуемого препарата как онкотропного, поскольку активация синтеза глутатиона и H₂S тканями характерна и для ишемических состояний [28]. Напротив, с практической точки зрения, такой спектр визуализации усиливает применимость методов диагностики с использованием комплексов глюконата, так как одна и та же молекула глюконовой кислоты может быть полезна для случаев и МРТ и ОФЭКТ/КТ визуализации при самых разнообразных диагностических задачах [10].

Наше исследование носило безусловно весьма ограниченный начальный характер, и уже за счет этого не свободно от недостатков, в первую очередь с методической точки зрения. А именно: пока неясны и требуют дальнейшего исследования визуализационно-диагностические возможности комплексов глюконата с Mn и ^{99m}Tc не только при опухолях мозга, при экстрацеребральной опухолевой патологии. Далее, для случая Mn-глюконата пока неясно, насколько долго он задерживается в опухолях после поглощения ими. В случае практического отсутствия обратного вымывания и длительного многочасового удержания в опухоли он мог бы послужить в качестве препарата для интраоперационного МРТ-контроля полноты удаления опухолей головного мозга. Наконец, неясно, на какой стадии развития опухоли – насколько рано после малигнизации как таковой и формирования опухолевого узла – она начинает визуализироваться с помощью комплексов глюконовой кислоты. От этого в дальнейшем будет зависеть реальная применимость этих диагностических соединений для ранней диагностики опухолевых поражений. Кроме того, для практики необходимо иметь в виду и возможности фармакохимического совершенствования состава набора для меченая, в частности для получения максимально устойчивой метки при введении больших объемов элюата. Однако сама возможность получить биохимически и кинетически сходные диагностические онкотропные соединения для физически различных методов МРТ и ОФЭКТ выглядит, опираясь на представленные здесь результаты, клинически целесообразной.

Заключение

Результаты оценки опухолевого накопления комплексов глюконовой кислоты с ^{99m}Tc и с Mn обосновывают возможность более широкого использования РФП ^{99m}Tc -глюконата в практике исследовательской и клинической нейроонкологии на основе современного поколения радионуклидной томографической техники – ОФЭКТ/КТ сканеров, а также целенаправленного внедрения в практику МРТ Mn-глюконата как парамагнитного аналога радиофармпрепарата ^{99m}Tc -глюконата, с высокой тропностью к опухолям головного мозга.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Тюрин И.Е. Лучевая диагностика в Российской Федерации // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018. Т.1. №4. С.43-51. EDN QZSWYK.
2. Гордеев А.Д., Коростовцева Л.С., Амелина В.В., Заброта Е.Н., Бочкарев М.В., Рыжкова Д.В. Метаболизм глюкозы и перфузия головного мозга // Трансляционная медицина. 2025. Т.12. №2. С.182-188. Doi: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-182-188. EDN: DVOJGD
3. Минин С.М., Анашбаев Ж.Ж., Самойлова Е.А., Жеравин А.А., Усов В.Ю., Красильников С.Э. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Технетрилом в оценке распространенности, планировании и контроле лучевой терапии при раке легкого // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т.68. №5. С.96–104. Doi: 10.33266/1024-6177-2023-68-5-96-104.
4. Денисова Н.В., Гурко М.А., Минин С.М., Анашбаев Ж.Ж., Жеравин А.А., Самойлова Е.А. Возможности компьютерного моделирования опухолевого поражения легких при сравнении с данными ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ // Сибирский онкологический журнал. 2023. Т.22. №2. С.14–25. Doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-14-25.

5. Оноприенко А.В., Костеников Н.А., Величко О.Б., Базалева В.Б., Ефимова И.Ю., Усов В.Ю. Использование совмещенных изображений на основе МРТ с контрастным усилением и ОЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом в диагностике злокачественных рецидивных глиом // Медицинская визуализация. 2004. №5. С.38-46. EDN XAFFZV.
6. Усов В.Ю., Бабиков В.Ю., Минин С.М., Сухов В.Ю., Костеников Н.А., Лущич М.А. Количественная ОФЭКТ головного мозга с ^{99m}Tc -Технетрилом в диагностике, оценке эффективности комплексной терапии низкодифференцированных глиом и прогнозе жизни пациентов // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л.Поленова. 2023. Т.15. №S1. С. 26-27. EDN QGPXKZ.
7. Белицкая Е.Д., Димитрева В.А., Козлов А.Н., Олейников В.А., Залыгин А.В. Радиофармацевтические препараты для диагностики злокачественных новообразований, неспецифичных к глюкозе // Биоорганическая химия. 2023. Т.49. №6. С. 575-590. Doi: 10.31857/S0132342323060039.
8. Чернов В.И., Дудников Е.А., Зельман Р.В., Брагина О.Д., Медведова А.А., Толмачев В.М. ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза у больных лимфомами: безопасность применения, фармакокинетика и дозиметрические характеристики // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022. Т.5. №4. С.18-30. Doi: 10.37174/2587-7593-2022-5-4-18-30.
9. Zhang Junbo, Ren Jialei, Lin Xiao, Wang Xuebin. Synthesis and Biological Evaluation of a Novel ^{99m}Tc Nitrido-Radiopharmaceutical with Deoxyglucose Dithiocarbamate, Showing Tumor Uptake // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2009. V.19. No.10. P. 2752-2754
10. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Чуринов А.А., Бородин О.Ю., Лишманов Ю.Б., Шимановский Н.Л. Транс-1,2-диаминоциклогексан-п,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. EDN KZEKMN.
11. Shafiq Y.F., Al-Janabi M.A. Preparation, Quality Control and Application of ^{99m}Tc -Gluco-Ene-Diolate for Renal Scanning // Nuklearmedizin. 1985. V.24. No.2. P. 93-95.
12. Тарасов Н.Ф., Корсунский В.Н., Козлова М.Д., Кодина Г.Е. Перспективы разработки и организации серийного выпуска новых РФП в СССР // Медицинская радиология. 1990. Т.35. №8. С.35-39.
13. Кодина Г.Е., Корсунский В.Н. Статус и процесс использования радиофармпрепаратов Технеция-99m в России // Радиохимия. 1997. Т.38. №5. С. 385-392.
14. Вистлер Р.Л., Вольфром М.Л. Методы химии углеводов / Пер. с англ.; Ред. Н.К.Кочетков. М.: Мир, 1967. 221 с.
15. Жданов Ю.А., Дорофеев Г.Н., Корольченко Г.А., Богданова Г.В. Практикум по химии углеводов. М.: Росвузиздат, 1963. 276 с.
16. Коренман И.М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений. М.: Химия, 1975. 359 с.
17. Гребенникова О.В., Сульман А.М. Биокаталитический синтез D-глюконовой кислоты // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. 2021. Т.1. №43. С. 30-35.
18. Кобляков В.А. Гипоксия и гликолиз как факторы, определяющие злокачественный фенотип // Цитология. 2016. Т.58. №7. С. 499-506. EDN WIDSKX.
19. Калинина Е.В., Гаврилюк Л.Ф. Синтез глутатиона в опухолевых клетках // Биохимия. 2020. Т.85. №8. С. 1050-1065.
20. Kweon Y., Park J.Y., Kim Y.J., Lee Y.S., Jeong J.M. Imaging Hydrogen Sulfide in Hypoxic Tissue with ^{99m}Tc -Gluconate // Molecules. 2020. V.26. No.1. P. 96. Doi: 10.3390/molecules26010096.
21. Лабушкина А.А., Клементьева О.Е., Кодина Г.Е., Самойлов А.С. Разработка методических документов, регламентирующих клинические исследования новых радиофармацевтических лекарственных препаратов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т.68. №3. С. 71-77. Doi: 10.33266/1024-6177-2023-68-3-71-77.
22. Zimmer A.M., Pavel D.G. Rapid Miniaturized Chromatographic Quality Control Procedures for Tc-99m Radlpharmaceuticais // J. Nucl. Med. 1977. No.18. P. 1230-1233.
23. Усов В.Ю., Минин С.М., Кобелев Е., Анашбаев Ж.Ж., Тарабановская Н.А., Денисова Н.В. МР-томографическая оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы по данным вычислительного фармакокинетического анализа поглощения опухолью парамагнетиков при внутривенном контрастном усилении // Трансляционная медицина. 2024. Т.11. №5. С. 428-444. Doi: 10.18705/2311-4495-2024-11-5-428-444. EDN: ERFXXC
24. Наркевич Б.Я. Циркуляционные модели в функциональной радионуклидной диагностике с органотропными радиофармпрепаратами // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1997. Т. 42. № 3. С. 18-22.
25. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2012. 832 с. ISBN 5-225-04219-8. EDN QСIIOB.
26. Панов В.О., Шимановский Н.Л. Имеет ли клиническое значение стабильность гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств? // Вестник рентгенологии и радиологии. 2016. Т.97. №4. С. 243-256. EDN WKNXDN.
27. Kweon Y., Park J.Y., Kim Y.J., Lee Y.S., Jeong J.M. Imaging Hydrogen Sulfide in Hypoxic Tissue with [^{99m}Tc]Tc-Gluconate // Molecules. 2020. V.26. No.1. P. 96. Doi: 10.3390/molecules26010096.
28. Park J.Y., Kim Y.J., Lee J.Y., Lee Y.S., Jeong J.M. Imaging of the Third Gasotransmitter Hydrogen Sulfide Using ^{99m}Tc -Labeled Alpha-Hydroxy Acids // Nucl Med Biol. 2019. No.76-77. P. 28-35. Doi: 10.1016/j.nucmedbio.2019.09.003

REFERENCES

1. Tyurin I.Ye. Radiation Diagnostics in the Russian Federation. *Onkologicheskij Zhurnal: Luchevaya Diagnostika, Luchevaya Terapiya* = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2018;1;4:43-51 (In Russ.). EDN QZSWYK.
2. Gordeyev A.D., Korostovtseva L.S., Amelina V.V., Zabroda Ye.N., Bochkarev M.V., Ryzhkova D.V. Glucose Metabolism and Brain Perfusion. *Translyatsionnaya Meditsina* = Translational Medicine. 2025;12;2:182-188 (In Russ.). Doi: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-182-188. EDN: DVOJGD
3. Minin S.M., Anashbayev Zh.Zh., Samoylova Ye.A., Zheravin A.A., Usov V.Yu., Krasil'nikov S.E. SPECT/CT with ^{99m}Tc -Technetrite in Assessing the Prevalence, Planning and Monitoring of Radiation Therapy for Lung Cancer. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68;5:96-104 (In Russ.). Doi: 10.33266/1024-6177-2023-68-5-96-104.
4. Denisova N.V., Gurko M.A., Minin S.M., Anashbayev Zh.Zh., Zheravin A.A., Samoylova Ye.A. Possibilities of Computer Modeling of Tumor Lesions of the Lungs when Compared with SPECT/CT Data with ^{99m}Tc -MIBI. *Sibirskiy Onkologicheskij Zhurnal* = Siberian Journal of Oncology. 2023;22;2:14-25 (In Russ.). Doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-14-25.
5. Onopriyenko A.V., Kostenikov N.A., Velichko O.B., Bazaleva V.B., Yefimova I.Yu., Usov V.Yu. Using Combined Images Based on Contrast-Enhanced MRI and SPECT with ^{99m}Tc -Technetrite in the Diagnosis of Malignant Recurrent Gliomas. *Meditsinskaya Vizualizatsiya* = Medical Visualization. 2004;5:38-46 (In Russ.). EDN XAFFZV.
6. Usov V.Yu., Babikov V.Yu., Minin S.M., Sukhov V.Yu., Kostenikov N.A., Luchich M.A. Quantitative SPECT of the Brain with ^{99m}Tc -Technetrite in Diagnostics, Evaluation of the Effectiveness of Complex Therapy of Low-Grade Gliomas and Prognosis of Patients' Life. *Rossiyskiy Neyrokhirurgicheskij Zhurnal im. Professora A.L. Polenova* = Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov. 2023;15;S1:26-27 (In Russ.). EDN QGPXKZ.
7. Belitskaya Ye.D., Dimitreva V.A., Kozlov A.N., Oleynikov V.A., Zalygin A.V. Radiopharmaceuticals for the Diagnosis of

- Malignant Neoplasms Non-Specific to Glucose. *Bioorganicheskaya Khimiya* = Bioorganic Chemistry. 2023;49;6:575-590. (In Russ.). Doi: 10.31857/S0132342323060039.
8. Chernov V.I., Dudnikova Ye.A., Zel'chan R.V., Bragina O.D., Medvedeva A.A., Tolmachev V.M. ^{99m}Tc -1-thio-D-glucose in Patients with Lymphomas: Safety of Use, Pharmacokinetics and Dosimetric Characteristics. *Onkologicheskii Zhurnal: Luchevaya Diagnostika, Luchevaya Terapiya* = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5;4:18-30 (In Russ.). Doi: 10.37174/2587 7593 2022 5 4 18-30.
 9. Zhang Junbo, Ren Jialei, Lin Xiao, Wang Xuebin. Synthesis and Biological Evaluation of a Novel ^{99m}Tc Nitrido-Radiopharmaceutical with Deoxyglucose Dithiocarbamate, Showing Tumor Uptake. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009;19;10:2752-2754.
 10. Usov V.Yu., Belyanin M.L., Churin A.A., Borodin O.Yu., Lishmanov Yu.B., Shimanovskiy N.L. Trans-1,2-Diaminocyclohexane-n,n,n',n'-Tetraacetic Acid (DCTA) as a Universal Chelator for MR Imaging and Single-Photon Emission Imaging Using Complexes with Mn (Cyclomang) and ^{99m}Tc (Cyclotech). *Diagnosticheskaya i Intervensionnaya Radiologiya* = Diagnostic and Interventional Radiology. 2020;14;3:91-100 (In Russ.). Doi: 10.25512/DIR.2020.14.3.10. EDN KZEKMN.
 11. Shafiq Y.F., Al-Janabi M.A. Preparation, Quality Control and Application of ^{99m}Tc -Gluco-Ene-Diolate for Renal Scanning. *Nuklearmedizin*. 1985;24;2:93-95.
 12. Tarasov N.F., Korsunskiy V.N., Kozlova M.D., Kodina G.Ye. Prospects for the Development and Organization of Serial Production of New Radiopharmaceuticals in the USSR. *Meditsinskaya Radiologiya* = Medical Radiology. 1990;35;8:35-39 (In Russ.).
 13. Kodina G.Ye., Korsunskiy V.N. Status and Process of Using Technetium-99m Radiopharmaceuticals in Russia. *Radiokhimiya* = Radiochemistry. 1997;38;5:385-392 (In Russ.).
 14. Vistler R.L., Vol'from M.L. *Metody Khimii Uglevodov* = Methods of Carbohydrate Chemistry. Ed. N.K. Kochetkov. Moscow, Mir Publ., 1967. p. 221. (In Russ.).
 15. Zhdanov Yu.A., Dorofeyenko G.N., Korol'chenko G.A., Bogdanova G.V. *Praktikum po Khimii Uglevodov* = Practical Training in Carbohydrate Chemistry. Moscow, Rosvuzizdat Publ., 1963. 276 p. (In Russ.).
 16. Korenman I.M. Fotometricheskii Analiz. *Metody Opredeleniya Organicheskikh Soyedineniy* = Methods for Determining Organic Compounds. Moscow, Khimiya Publ., 1975. 370 p. (In Russ.).
 17. Grebennikova O.V., Sul'man A.M. Biocatalytic Synthesis of D-Gluconic Acid. *Vestnik Tverskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Khimiya* = Bulletin of Tver State University. Series: Chemistry. 2021;1;43:30-35 (In Russ.).
 18. Koblyakov V.A. Hypoxia and Glycolysis as Factors Determining the Malignant Phenotype. *Tsitologiya* = Cytology. 2016;58;7:499-506 (In Russ.). EDN WIDSKX.
 19. Kalinina Ye.V., Gavriluk L.F. Glutathione Synthesis in Tumor Cells. *Biokhimiya* = Biochemistry. 2020;85;8:1050-1065 (In Russ.).
 20. Kweon Y., Park J.Y., Kim Y.J., Lee Y.S., Jeong J.M. Imaging Hydrogen Sulfide in Hypoxic Tissue with ^{99m}Tc -Gluconate // *Molecules*. 2020. V.26. No.1. P. 96. Doi: 10.3390/molecules26010096.
 21. Labushkina A.A., Klement'yeva O.Ye., Kodina G.Ye., Samoylov A.S. Development of Methodological Documents Regulating Clinical Trials of New Radiopharmaceutical Drugs. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68;3:71-77 (In Russ.). Doi: 10.33266/1024-6177-2023-68-3-71-77.
 22. Zimmer A.M., Pavel D.G. Rapid Miniaturized Chromatographic Quality Control Procedures for Tc-99m Radlopharmaceuticais. *J. Nucl. Med.* 1977;18:1230-1233.
 23. Usov V.Yu., Minin S.M., Kobelev Ye., Anashbayev Zh.Zh., Tarabanovskaya N.A., Denisova N.V. MR Tomographic Evaluation of the Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Based on Computational Pharmacokinetic Analysis of Tumor Paramagnetic Uptake with Intravenous Contrast Enhancement. *Translyatsionnaya Meditsina* = Translational Medicine. 2024;11;5:428-444 (In Russ.). Doi: 10.18705/2311-4495-2024-11-5-428-444. EDN: ERFXXC
 24. Narkevich B.Ya. Circulation Models for Functional Radionuclide Diagnosis with Organotropic Radiopharmaceuticals. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 1997;42;3:18-22.
 25. Khabriyev R.U. *Rukovodstvo po Eksperimental'nomu (Doklinicheskomu) Izucheniyu Novykh Farmakologicheskikh Veshchestv* = Guide to Experimental (Preclinical) Study of New Pharmacological Substances. Moscow, Meditsina Publ., 2012. 832 p. (In Russ.). ISBN 5-225-04219-8. EDN QCIIOB.
 26. Panov V.O., Shimanovskiy N.L. Does the Stability of Gadolinium-Containing Magnetic Resonance Contrast Agents Have Clinical Significance? *Vestnik Rentgenologii i Radiologii* = Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2016;9;4:243-256 (In Russ.). EDN WKNXDN.
 27. Kweon Y., Park J.Y., Kim Y.J., Lee Y.S., Jeong J.M. Imaging Hydrogen Sulfide in Hypoxic Tissue with [^{99m}Tc]Tc-Gluconate. *Molecules*. 2020;26;1:96. Doi: 10.3390/molecules26010096.
 28. Park J.Y., Kim Y.J., Lee J.Y., Lee Y.S., Jeong J.M. Imaging of the Third Gasotransmitter Hydrogen Sulfide Using ^{99m}Tc -Labeled Alpha-Hydroxy Acids // *Nucl Med Biol*. 2019;76-77:28-35. Doi: 10.1016/j.nucmedbio.2019.09.003.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без дополнительной финансовой поддержки, в рамках Договора о сотрудничестве Сибирского отделения Российской Академии наук, Новосибирск, Россия, и Китайско-Российского Парка науки и технологий, Чанчунь, КНР.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.01.2026. **Принята к публикации:** 25.02.2026.

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

Financing. This work has been carried out without additional funding support, within the framework of the Cooperation Agreement between the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, and the Sino-Russian Park of Science and Technologies, Changchun, China.

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

Article received: 20.01.2026. **Accepted for publication:** 25.02.2026.