

УДК 616-073.916:615.849.2.012

КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ РЕНИЙ-188, ГАЛЛИЯ-68 И ПОВЕДЕНИЕ ИХ В ОРГАНИЗМЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

В. М. Петриев^{1,2}, В. К. Тищенко^{1,2}, О. А. Сморызанова^{1,2},
И. Н. Завестовская^{2,3}, А. А. Постнов^{2,3}

Работа посвящена изучению фармакокинетических свойств рений-188 и галлия-68, связанных с лигандом на основе тетрафосфоновой кислоты (^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ). Исследование фармакокинетики ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ проводилось на беспородных крысах при внутривенном введении препарата и сравнивалось со свойствами ^{188}Re -ЭДТМФ и ^{68}Ga -ЭДТМФ. Отмечалось быстрое селективное накопление активности в костной ткани. Пиковые значения удельного содержания ^{68}Ga и ^{188}Re в кости бедра составили 6.85%/г и 2.76%/г, соответственно. На протяжении всего исследования активность радионуклидов в скелете была выше, чем в крови и большинстве внутренних органов и тканей. Выведение ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ происходило через мочевыделительную систему. Повышенный уровень активности регистрировался в щитовидной железе. Остальные внутренние органы и ткани характеризовались низким содержанием препарата. При внутривенном введении ^{188}Re -ЭДТМФ и ^{68}Ga -ЭДТМФ активность ^{188}Re и ^{68}Ga ниже по сравнению с ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ. Таким образом, ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ является перспективным препаратом для терапии костных метастазов.

Ключевые слова: N,N,N',N'-этилендиаминтетраakis(метиленфосфоновая кислота), рений-188, галлий-68, тераностика, радионуклидная терапия, позитронная эмиссионная томография.

Костные метастазы являются наиболее существенным осложнением, развивающимся при прогрессировании некоторых онкологических заболеваний. У большинства больных отмечается выраженный болевой синдром, снижающий качество их жизни. Ранняя

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Мин-ва здравоохранения РФ, Обнинск.

² НИЯУ МИФИ, 115409 Россия, Москва, Каширское шоссе, 31.

³ ФИАН, 119991 Россия, Москва, Ленинский пр-т, 53;

и точная диагностика метастатических поражений определяет дальнейшую тактику и исход лечения.

В этой связи перспективным направлением радиофармацевтики является создание тераностических радиофармпрепаратов (РФП). Тераностика представляет собой новый медицинский подход, заключающийся в комплексном решении терапевтических и диагностических проблем путем создания препаратов, которые являются одновременно и терапевтическим агентом, и средством ранней диагностики. Такой подход является основой персонализированной медицины, поскольку позволяет планировать терапию путем оценки индивидуальных фармакокинетических и дозиметрических данных.

Фосфоновые кислоты широко используются для селективной доставки радиоактивности в костную ткань. Они избирательно накапливаются в зонах с усиленной потребностью в минерализации, к которым относятся метастатические очаги. Механизм действия препаратов этой группы заключается в ингибировании остеокластов и подавлении резорбции костной ткани [1]. N,N,N',N'-этилендиаминтетраакис(метиленфосфоновая кислота) (ЭДТМФ) образует стабильные комплексы с различными радиометаллами. За счет необратимого связывания с минеральной частью кости (гидроксиапатитом) ЭДТМФ обеспечивает высокое содержание активности в костной ткани. На его основе был синтезирован новый РФП, меченный двумя радионуклидами – ^{188}Re и ^{68}Ga (^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ). ^{188}Re ($T_{1/2} = 16.7$ ч, $\beta^- = 80\%$, $E_\beta = 2.12$ МэВ, $E_\gamma = 155$ кэВ) обуславливает терапевтический эффект РФП и возможность визуализировать его распределение с помощью гамма-камеры, а позитронный излучатель ^{68}Ga ($T_{1/2} = 68$ мин, $\beta^+ = 89\%$, $E_{\beta^+ \text{max}} = 1.9$ МэВ) позволяет оценивать распределение РФП методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Кроме того, оба радионуклида могут быть получены в клинических условиях непосредственно перед инъекцией пациенту [2–5].

Целью данной работы является изучение фармакокинетических свойств нового соединения ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ, которое может использоваться как для диагностики, так и для терапии костных метастазов.

Материалы и методы. Для синтеза меченых препаратов использовали радионуклиды ^{188}Re и ^{68}Ga . Радионуклид ^{188}Re получали путем элюирования 0.15%-ным раствором натрия хлорида с хроматографической колонки, с адсорбентом которой жестко связан материнский радионуклид ^{188}W , ($T_{1/2} = 69.78$ сут), распадающийся в ^{188}Re ($T_{1/2} = 17$ ч). Радионуклид ^{68}Ga получали путем элюирования 0.05%-ным раствором соляной кислоты с хроматографической колонки, с адсорбентом которой жестко связан материнский радионуклид ^{68}Ge ($T_{1/2} = 270.95$ сут), распадающийся в ^{68}Ga ($T_{1/2} = 67.71$ мин). Синтез

^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ, ^{188}Re -ЭДТМФ и ^{68}Ga -ЭДТМФ проводили при комнатной температуре путем связывания радионуклидов с лигандом ЭДТМФ.

Для проведения исследований использовали 52 интактных беспородных крыс с массой тела 160 ± 40 г. Животные были поделены на три группы по 20, 20 и 12 животных. Первой группе крыс вводили внутривенно (в хвостовую вену) однократно ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ в дозе 0.37 МБк. На животных второй и третьей групп изучали фармакокинетику ^{188}Re -ЭДТМФ и ^{68}Ga -ЭДТМФ соответственно. ^{188}Re -ЭДТМФ и ^{68}Ga -ЭДТМФ также вводили внутривенно однократно в дозе 0.37 МБк.

Через определенные интервалы времени (5 минут, 1, 3, 24 и 48 часов) по 4 животных в каждый срок подвергали эвтаназии путем декапитации для получения образца крови, с последующей аутопсией и забором внутренних органов и тканей. Образцы органов и тканей помещали в пластиковые пробирки, взвешивали на электронных весах "Sartorius" (Германия) и проводили радиометрию с помощью автоматического гамма-счетчика "Wizard" версии 2480 фирмы "PerkinElmer/Wallac" (Финляндия). По данным радиометрии на каждый срок наблюдения рассчитывали удельную активность изотопов ^{68}Ga и ^{188}Re в пробах на 1 г ткани в процентах от введенного количества по отношению к активности образцов-стандартов.

Результаты радиометрии обрабатывали с вычислением средней величины и среднеквадратичной ошибки ($M \pm m$). Достоверность полученных различий сопоставляемых величин оценивали с использованием T -критерия Крамера–Уэлча.

Результаты и обсуждение. Данные фармакокинетики ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ, а также ^{188}Re -ЭДТМФ и ^{68}Ga -ЭДТМФ представлены в табл. 1 и 2. Наибольший уровень активности ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ наблюдается в костной ткани, щитовидной железе и почках.

Согласно результатам проведенного эксперимента, ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ в значительных количествах накапливается в костной ткани (табл. 1 и 2). Удельная активность ^{68}Ga в кости бедра уже через 5 мин после внутривенного введения препарата составила 1.96%/г, повышаясь до 4.44%/г и 6.83%/г через 1 ч и 3 ч соответственно (табл. 2). Активность ^{188}Re в костной ткани достигает максимального значения (2.76%/г через 1 ч после внутривенной инъекции), а затем постепенно снижается до 1.02%/г ткани через 48 ч (табл. 1). Активность в костной ткани при внутривенном введении ^{188}Re -ЭДТМФ и ^{68}Ga -ЭДТМФ ниже по сравнению с ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ. Так, активности ^{188}Re и ^{68}Ga не превышали 2.18%/г и 2.30%/г соответственно (табл. 1 и 2).

Т а б л и ц а 1

Концентрация ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ и ^{188}Re -ЭДТМФ, измеренная по ^{188}Re ,
в органах и тканях интактных крыс после внутривенного введения,
в % от введенной дозы на 1 г ткани; p – уровень статистической значимости

| | Наименование органа, ткани | Время после введения препарата | | | | |
|---|-------------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | 5 минут | 1 час | 3 часа | 24 часа | 48 часов |
| 1 | Кровь | $1.42 \pm 0.02^*$ | 0.34 ± 0.04 | 0.16 ± 0.01 | 0.025 ± 0.004 | 0.002 ± 0.001 |
| | | $1.10 \pm 0.09^{**}$ | 0.28 ± 0.04 | 0.10 ± 0.01 | 0.040 ± 0.010 | 0.015 ± 0.006 |
| | | $p < 0.02$ | $p > 0.25$ | $p < 0.01$ | $p > 0.1$ | $p > 0.05$ |
| 2 | Щитовидная железа | 3.98 ± 0.71 | 2.89 ± 0.48 | 2.08 ± 0.20 | 0.29 ± 0.07 | 0.09 ± 0.01 |
| | | 1.79 ± 0.18 | 1.15 ± 0.21 | 0.52 ± 0.04 | 0.21 ± 0.08 | 0.15 ± 0.08 |
| | | $p < 0.05$ | $p < 0.02$ | $p < 0.001$ | $p > 0.25$ | $p > 0.25$ |
| 3 | Легкие | 0.71 ± 0.01 | 0.19 ± 0.01 | 0.10 ± 0.01 | 0.020 ± 0.002 | 0.010 ± 0.003 |
| | | 0.57 ± 0.08 | 0.14 ± 0.01 | 0.07 ± 0.01 | 0.025 ± 0.004 | 0.013 ± 0.003 |
| | | $p > 0.1$ | $p < 0.02$ | $p > 0.05$ | $p > 0.25$ | $p > 0.5$ |
| 4 | Печень | 0.32 ± 0.01 | 0.11 ± 0.01 | 0.08 ± 0.01 | 0.018 ± 0.001 | 0.017 ± 0.002 |
| | | 0.25 ± 0.03 | 0.10 ± 0.01 | 0.05 ± 0.01 | 0.030 ± 0.003 | 0.021 ± 0.001 |
| | | $p > 0.05$ | $p > 0.5$ | $p > 0.05$ | $p < 0.01$ | $p > 0.1$ |
| 5 | Почки | 2.67 ± 0.12 | 2.63 ± 0.95 | 1.89 ± 0.13 | 1.30 ± 0.30 | 1.01 ± 0.05 |
| | | 2.37 ± 0.18 | 1.83 ± 0.40 | 1.80 ± 0.27 | 0.99 ± 0.11 | 0.91 ± 0.10 |
| | | $p > 0.1$ | $p > 0.25$ | $p > 0.5$ | $p > 0.25$ | $p > 0.25$ |
| 6 | Селезенка | 0.23 ± 0.01 | 0.09 ± 0.01 | 0.053 ± 0.002 | 0.013 ± 0.001 | 0.009 ± 0.001 |
| | | 0.16 ± 0.01 | 0.06 ± 0.01 | 0.034 ± 0.001 | 0.017 ± 0.003 | 0.010 ± 0.004 |
| | | $p < 0.01$ | $p > 0.05$ | $p < 0.001$ | $p > 0.25$ | $p > 0.5$ |
| 7 | Желудок б/сод | 0.79 ± 0.07 | 0.65 ± 0.18 | 0.59 ± 0.06 | 0.060 ± 0.010 | 0.020 ± 0.004 |
| | | 0.54 ± 0.06 | 0.25 ± 0.02 | 0.22 ± 0.06 | 0.050 ± 0.001 | 0.020 ± 0.002 |
| | | $p < 0.05$ | $p > 0.05$ | $p < 0.01$ | $p > 0.25$ | $p > 0.5$ |
| 8 | Мышца бедр | 0.25 ± 0.01 | 0.050 ± 0.010 | 0.027 ± 0.003 | 0.009 ± 0.001 | 0.015 ± 0.002 |
| | | 0.18 ± 0.02 | 0.034 ± 0.003 | 0.015 ± 0.003 | 0.004 ± 0.001 | 0.003 ± 0.001 |
| | | $p < 0.05$ | $p > 0.1$ | $p < 0.05$ | $p < 0.02$ | $p < 0.002$ |
| 9 | Коленный сустав | 1.88 ± 0.18 | 3.08 ± 0.22 | 3.16 ± 0.11 | 1.54 ± 0.10 | 1.11 ± 0.05 |
| | | 2.22 ± 0.24 | 2.73 ± 0.18 | 2.28 ± 0.11 | 1.50 ± 0.09 | 1.01 ± 0.05 |
| | | $p > 0.25$ | $p > 0.25$ | $p < 0.002$ | $p > 0.5$ | $p > 0.1$ |

Т а б л и ц а 1 (продолжение)

| | | | | | | |
|--|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 10 | Кость бедрна | 1.56 ± 0.14 | 2.76 ± 0.18 | 2.49 ± 0.13 | 1.49 ± 0.22 | 1.02 ± 0.08 |
| | | 1.79 ± 0.17 | 2.18 ± 0.08 | 1.91 ± 0.11 | 1.33 ± 0.08 | 0.90 ± 0.07 |
| | | p>0.25 | p<0.05 | p<0.02 | p>0.5 | p>0.25 |
| 11 | Кость черепа | 1.05 ± 0.03 | 1.42 ± 0.06 | 1.64 ± 0.10 | 0.55 ± 0.18 | 0.64 ± 0.05 |
| | | 1.04 ± 0.10 | 1.11 ± 0.05 | 1.05 ± 0.03 | 0.64 ± 0.02 | 0.56 ± 0.02 |
| | | p>0.5 | p<0.02 | p<0.002 | p>0.5 | p>0.1 |
| 12 | Кость ребра | 0.84 ± 0.07 | 1.22 ± 0.08 | 1.34 ± 0.07 | 0.57 ± 0.06 | 0.51 ± 0.03 |
| | | 1.07 ± 0.10 | 1.17 ± 0.11 | 1.02 ± 0.07 | 0.62 ± 0.07 | 0.43 ± 0.03 |
| | | p>0.1 | p>0.5 | p<0.02 | p>0.5 | p>0.1 |
| 13 | Кость позвоночника с мозгом | 1.06 ± 0.07 | 1.65 ± 0.14 | 1.23 ± 0.25 | 0.74 ± 0.03 | 0.53 ± 0.03 |
| | | 1.19 ± 0.12 | 1.22 ± 0.02 | 1.17 ± 0.03 | 0.70 ± 0.05 | 0.52 ± 0.04 |
| | | p>0.25 | p<0.05 | p>0.25 | p>0.5 | p>0.5 |
| * – удельная активность ^{188}Re при внутривенном введении ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ | | | | | | |
| ** – удельная активность ^{188}Re при внутривенном введении ^{188}Re -ЭДТМФ (по всей таблице). | | | | | | |

В работе [7] максимальная концентрация ^{68}Ga -ЭДТМФ в бедренной кости беспородных крыс отмечалась через 2 ч после внутривенной инъекции и составила 3%/г. При введении ^{68}Ga -ЭДТМФ беспородным мышам уровень активности в кости бедра достигал 4.60%/г [8].

Уровень активности ^{188}Re в костях был также выше при введении ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ. В кости бедра активность ^{188}Re достигала значения 2.76%/г. В работе [9], проводимой на крысах Wistar, максимальная активность ^{188}Re -ЭДТМФ была отмечена в кости бедра и позвоночника (по 1.2%/г через 4 часа после инъекции препарата).

Необходимо отметить, что активности как ^{68}Ga , так и ^{188}Re в костной ткани выше, чем в крови и в мышце. Так, концентрация ^{68}Ga в костной ткани в 7–36 раз выше, чем в мышце и в 1.1–9 раз выше, чем в крови, а ^{188}Re – в 5–109 раз больше, чем в мышце и в 6–380 раз больше, чем в крови. Это позволяет говорить о возможности визуализации скелета при внутривенном введении ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ методами позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

Распределение активности в костной ткани происходит неравномерно (табл. 1 и 2). Наибольшее содержание ^{68}Ga и ^{188}Re регистрируется в трубчатой кости бедра. Чуть меньше уровень активности в костях черепа, ребра и позвоночника. Активность ^{68}Ga в бедренной кости варьирует от 1.96%/г до 6.83%/г (в среднем 4.41%/г), тогда как в кости

позвоночника отмечается минимальное количество – от 1.31%/г до 4.41%/г (в среднем 2.84%/г). Концентрация ^{188}Re в костной ткани бедра меняется от 1.02%/г до 2.76%/г (в среднем 1.86%/г), зато наименьшее количество активности отмечается в кости ребра – от 0.51%/г до 1.34%/г (в среднем 0.90%/г).

Т а б л и ц а 2

Концентрация ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ и ^{188}Re -ЭДТМФ, измеренная по ^{68}Ga ,
в органах и тканях интактных крыс после внутривенного введения,
в % от введенной дозы на 1 г ткани; p – уровень статистической значимости

| | Наименование органа, ткани | Время после введения препарата | | |
|---|-------------------------------|--------------------------------|-----------------|------------------|
| | | 5 минут | 1 час | 3 часа |
| 1 | Кровь | $1.61 \pm 0.10^*$ | 0.71 ± 0.16 | 0.71 ± 0.09 |
| | | $0.64 \pm 0.14^{**}$ | 0.59 ± 0.12 | 0.46 ± 0.06 |
| | | $p < 0.02$ | $p > 0.5$ | $p < 0.05$ |
| 2 | Щитовидная железа | 4.92 ± 0.73 | 6.15 ± 1.74 | 8.25 ± 0.85 |
| | | 0.14 ± 0.09 | 0.29 ± 0.25 | 0.53 ± 0.43 |
| | | $p < 0.01$ | $p < 0.02$ | $p < 0.001$ |
| 3 | Легкие | 0.75 ± 0.05 | 0.37 ± 0.09 | 0.34 ± 0.08 |
| | | 0.43 ± 0.12 | 0.26 ± 0.05 | 0.19 ± 0.02 |
| | | $p < 0.05$ | $p > 0.25$ | $p > 0.1$ |
| 4 | Печень | 0.27 ± 0.01 | 0.20 ± 0.05 | 0.28 ± 0.02 |
| | | 0.16 ± 0.04 | 0.20 ± 0.02 | 0.26 ± 0.02 |
| | | $p < 0.05$ | $p > 0.5$ | $p < 0.5$ |
| 5 | Почки | 2.31 ± 0.11 | 2.84 ± 0.99 | 3.90 ± 0.27 |
| | | 0.95 ± 0.34 | 0.39 ± 0.04 | 0.33 ± 0.05 |
| | | $p < 0.01$ | $p < 0.05$ | $p < 0.001$ |
| 6 | Селезенка | 0.22 ± 0.02 | 0.16 ± 0.02 | 0.20 ± 0.03 |
| | | 0.11 ± 0.03 | 0.18 ± 0.04 | 0.17 ± 0.002 |
| | | $p < 0.05$ | $p > 0.5$ | $p > 0.25$ |
| 7 | Желудок б/сод | 0.55 ± 0.05 | 0.70 ± 0.26 | 1.31 ± 0.10 |
| | | 0.17 ± 0.05 | 0.13 ± 0.01 | 0.15 ± 0.03 |
| | | $p < 0.002$ | $p > 0.05$ | $p < 0.001$ |
| 8 | Мышца бедра | 0.26 ± 0.03 | 0.13 ± 0.02 | 0.17 ± 0.05 |
| | | 0.10 ± 0.02 | 0.07 ± 0.03 | 0.10 ± 0.02 |
| | | $p < 0.01$ | $p > 0.1$ | $p > 0.1$ |

Т а б л и ц а 2 (продолжение)

| | | | | |
|---|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| 9 | Коленный сустав | 2.04 ± 0.16 | 4.08 ± 0.66 | 7.25 ± 0.83 |
| | | 1.08 ± 0.43 | 2.74 ± 0.11 | 2.91 ± 0.35 |
| | | p>0.05 | p>0.05 | p<0.01 |
| 10 | Кость бедра | 1.96 ± 0.09 | 4.44 ± 0.48 | 6.83 ± 0.76 |
| | | 0.80 ± 0.29 | 2.18 ± 0.17 | 2.30 ± 0.27 |
| | | p<0.01 | p<0.01 | p<0.002 |
| 11 | Кость черепа | 2.10 ± 0.26 | 3.39 ± 0.38 | 6.56 ± 0.88 |
| | | 0.53 ± 0.21 | 1.29 ± 0.28 | 1.49 ± 0.21 |
| | | p<0.01 | p<0.01 | p<0.002 |
| 12 | Кость ребра | 1.40 ± 0.11 | 3.00 ± 0.30 | 5.69 ± 0.88 |
| | | 0.59 ± 0.24 | 1.26 ± 0.19 | 1.43 ± 0.15 |
| | | p<0.05 | p<0.01 | p<0.01 |
| 13 | Кость позвоночника с мозгом | 1.31 ± 0.09 | 2.81 ± 0.40 | 4.41 ± 0.85 |
| | | 0.67 ± 0.25 | 1.40 ± 0.24 | 1.65 ± 0.20 |
| | | p>0.05 | p<0.05 | p<0.02 |
| * – удельная активность ^{68}Ga при внутривенном введении ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ; ** – удельная активность ^{68}Ga при внутривенном введении ^{68}Ga -ЭДТМФ (по всей таблице). | | | | |

Высокая активность отмечается в коленном суставе. Максимальные уровни активностей составляют для ^{188}Re и ^{68}Ga 3.16%/г и 7.25%/г, соответственно, и определяются в срок через 3 ч после внутривенного введения ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ. Такие высокие значения могут объясняться более интенсивным процессом ремоделирования костной ткани в суставах по сравнению с костями осевого скелета. В работах [10, 11] активность РФП в суставах крыс также была выше, чем в других костях. Например, содержание ^{99m}Tc -ЭДТМФ в суставах достигало 3.33%/г, тогда как в бедренной кости активность препарата не превысила 1.77%/г [10].

Наибольшая концентрация активности в крови зарегистрирована уже через 5 мин после внутривенного введения ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ и составляет 1.61%/г и 1.42%/г для ^{68}Ga и ^{188}Re соответственно. В дальнейшем содержание препарата в крови значительно снижалось. Так, удельная активность ^{68}Ga составила 0.71%/г через 3 ч после введения препарата, а активность ^{188}Re снижалась до 0.16%/г через 3 ч и 0.002%/г через 48 ч. Необходимо отметить, что активности ^{68}Ga и ^{188}Re в первые 3 ч наблюдений при

внутривеном введении ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ немного выше, чем ^{68}Ga -ЭДТМФ и ^{188}Re -ЭДТМФ (табл. 1 и 2).

В щитовидной железе удельная активность ^{68}Ga выше, чем ^{188}Re . Уровень активности ^{68}Ga возрастает за три часа с 4.92%/г до 8.25%/г. Максимальный уровень ^{188}Re , напротив, отмечается уже через 5 мин после внутривенозного введения ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ и составляет 3.98%/г.

Сравнительно высокая концентрация активности обоих радионуклидов зафиксирована в почках. Наибольшее содержание ^{188}Re в ткани почек (2.63–2.67%/г) наблюдалось в первый час эксперимента. В дальнейшем, к 48 часам происходило снижение уровня ^{188}Re до 1.01%/г (табл. 1). Максимальный уровень ^{68}Ga составил 3.90%/г и отмечался через 3 ч после внутривенозного введения ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ (табл. 2). Это связано с экскрецией ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ через мочевыделительную систему. Многочисленные исследования подтверждают тот факт, что выведение РФП на основе фосфоновых кислот осуществляется именно через почки с мочой [10, 12–14].

В остальных внутренних органах и тканях удельная активность ^{68}Ga и ^{188}Re невелика. Так, в течение первых 3-х часов уровень активности ^{68}Ga в легких составила 0.34–0.75%/г, в печени – 0.20–0.28%/г, в селезенке – 0.16–0.22%/г, в желудке – 0.55–1.31%/г, мышечной ткани – 0.13–0.26%/г (табл. 2). Содержание ^{188}Re в легких в период наблюдения варьировало от 0.01%/г до 0.71%/г, в печени – от 0.017%/г до 0.32%/г, в селезенке – от 0.009%/г до 0.23%/г, в желудке – от 0.02%/г до 0.79%/г и в мышечной ткани – от 0.009%/г до 0.25%/г (табл. 1). В целом, при внутривеном введении ^{188}Re -ЭДТМФ и ^{68}Ga -ЭДТМФ отмечается пониженная активность ^{188}Re и ^{68}Ga в органах и тканях по сравнению с ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ. Это может свидетельствовать о том, что РФП представляет собой молекулу ЭДТМФ, меченную двумя разными радионуклидами, а не смесь ^{188}Re -ЭДТМФ и ^{68}Ga -ЭДТМФ.

Заключение. Таким образом, ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ при внутривеном введении быстро элиминировался из крови и селективно накапливался в костной ткани. Максимальные уровни активностей обоих радионуклидов отмечались через 1–3 часа после инъекции РФП. Выведение активности происходило через мочевыделительную систему, в связи с чем повышенное содержание препарата наблюдалось в почках. Во внутренних органах и тканях удельная активность ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ невелика.

Уровни накопления как ^{188}Re , так и ^{68}Ga после введения ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ выше по сравнению с ^{188}Re -ЭДТМФ и ^{68}Ga -ЭДТМФ. Это позволяет говорить о связывании двух изотопов одной молекулой ЭДТМФ. Активность ^{188}Re , ^{68}Ga -ЭДТМФ в скелете

выше, чем в крови и мышечной ткани, что обеспечивает возможность визуализации распределения активности методами сцинтиграфии и ПЭТ.

Исследования проведены при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (соглашение от 26 ноября 2018 г. № 075-02-2018-097). Уникальный идентификатор проекта RFMEFI57518X0174.

Конфликт интересов: Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- [1] M. J. Rogers, *Curr. Pharm. Des.* **9**(32), 2643 (2003).
- [2] K. Suzuki, M. Satake, J. Suwada, et al., *Nucl. Med. Biol.* **38**(7), 1011 (2011).
- [3] M. Fellner, B. Biesalski, N. Bausbacher, et al., *Nucl. Med. Biol.* **39**(7), 993 (2012).
- [4] M. R. Pillai, A. Dash, and F. F. Jr. Knapp, *Curr. Radiopharm.* **5**(3), 228 (2012).
- [5] M. Argyrou, A. Valassi, M. Andreou, et al., *Int. J. Mol. Imaging* **2013**, 290750 (2013).
- [6] Р. А. Бесядовский, К. В. Иванов, А. К. Козюра, *Справочное руководство для радиобиологов* (М., Атомиздат, 1978).
- [7] A. Mirzaei, A. R. Jalilian, A. Badbarin, et al., *Ann. Nucl. Med.* **29**, 506 (2015).
- [8] M. Mitterhauser, S. Toegel, W. Wadsak, et al., *Nucl. Med. Biol.* **34**, 391 (2007).
- [9] S. J. Oh, K. S. Won, D. H. Moon, et al., *Nucl. Med. Commun.* **23**(1), 75 (2002).
- [10] В. М. Петриев, В. К. Тищенко, К. В. Коптяева, и др., *Хим.-фарм. журнал* **49**(5), 3 (2015).
- [11] A. El-Mabhough and J. R. Mercer, *Appl. Radiat. Isot.* **62**, 541 (2005).
- [12] M. Sohaib, M. Ahmad, M. Jehangir, et al., *Cancer Biother. Radiopharm.* **26**(2), 159 (2011).
- [13] V. Lungu, D. Niculae, P. Bouziotis, et al., *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **273**(3), 663 (2007).
- [14] D. Máthé, L. Balogh, A. Polyák, et al., *Nucl. Med. Biol.* **37**(2), 215 (2010).

Поступила в редакцию 25 декабря 2018 г.

После переработки 30 января 2019 г.

Принята к публикации 30 января 2019 г.