DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-4-76-86

УДК 616.72-018.36-002-085.849.2:546.719.02.188]-0.92.9

«Синорен, ^{188}Re » – потенциальный радиофармацевтический лекарственный препарат для радиосиновиэктомии

Кодина Г.Е., Малышева А.О., Клементьева О.Е., Таратоненкова Н.А., Лямцева Е.А., Жукова М.В., Краснощёва А.С.

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

В статье представлены результаты исследования эффективности радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) «Синорена, ^{188}Re » для лечения синовита. Влияние препарата на опороспособность конечности у животных изучали на модели патологии сустава. Радиофармпрепарат может быть в виде готовой лекарственной формы, или его можно приготовить из лиофилизированных реагентов с использованием радионуклидного генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ в условиях отделений радиоизотопных исследований или радионуклидной терапии. Радиохимическая чистота (РХЧ) «Синорена, ^{188}Re » – не ниже 90%. Препарат представляет собой суспензию с размером частиц от 2 до 10 мкм. Коллоидные частицы, меченные ^{188}Re , гомогенно распределяются внутри сустава. Терапевтические свойства «Синорена, ^{188}Re » сохраняются не менее 72 часов. Препарат вводили лабораторным животным (крысам и кроликам) в коленный сустав с модельной патологией острого асептического синовита. «Синорен, ^{188}Re » находился в очаге в течение трёх суток после введения. Лечебный эффект оценивали по изменению двигательной активности и сравнивали с двигательной активностью животных до введения РФЛП. Наблюдение продолжалось в течение недели после интрасуставного введения препарата. Опороспособность больной конечности у крыс оценивали с использованием прибора, предназначенного для изучения болевой чувствительности при отсутствии внешнего болевого стимула, а у кроликов – по изменению длины пробежки и выраженности болевого синдрома при пальпации поражённого сустава. После введения радиофармацевтического лекарственного препарата наблюдалось повышение опороспособности и снижение у животных болевого синдрома в очаге поражения: у крыс отмечено снижение болевого синдрома в поражённой конечности, у кроликов – положительная динамика восстановления двигательной активности. У животных контрольных групп, которым радиофармпрепарат не вводили, положительная динамика не наблюдалась. Препарат, введённый в терапевтической дозе, не оказывал негативного воздействия на близлежащие здоровые ткани. Результаты исследований позволяют рассматривать «Синорен, ^{188}Re » как эффективное средство для терапии воспалительных заболеваний суставов.

Ключевые слова: радиофармацевтические лекарственные препараты, ^{188}Re , радионуклидный генератор, радионуклидная терапия, радиосиновиэктомия, контроль качества, радиохимическая чистота, ревматические заболевания, ревматоидный артрит, асептический синовит.

Введение

Ревматические заболевания – самые распространённые воспалительные заболевания человека. Остеоартрозом болеет около трети населения планеты в возрасте старше 50 лет, а после 60 лет – более 90% людей данной возрастной группы. От ревматоидного артрита страдает около 0,7% населения земного шара. Это заболевание чаще поражает молодых людей (20-40 лет), заболеваемость среди женщин в 3-5 раз выше, чем среди мужчин. Ревматоидный артрит достаточно агрессивен: за 10 лет болезни приблизительно 60% больных становятся инвалидами.

При лечении ревматоидного артрита используют базисную терапию (метотрексат, соли золота, лефлюномид, ремикейд, сульфасалазин, аминохинолиновые препараты и др.), противо-

Кодина Г.Е. – зав. отд., к.х.н., доцент; Малышева А.О.* – ст. научн. сотр.; Клементьева О.Е. – зав. лаб., к.б.н.; Таратоненкова Н.А. – инженер; Лямцева Е.А. – инженер; Жукова М.В. – инженер; Краснощёва А.С. – инженер. ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

*Контакты: 123182, Москва, ул. Живописная, 46. Тел.: +7 (499) 190-95-81; e-mail: an-malysheva@yandex.ru.

воспалительное лечение (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды). У пациентов с остеоартрозом, наряду с противовоспалительными препаратами, обязательным компонентом при лечении являются хондропротекторы [1, 2]. При реактивных артритах необходимым элементом является антибактериальная терапия. Однако, во всех случаях артрита, сопровождающегося активным синовитом, приходится применять суставные пункции с удалением выпота и введением глюкокортикоидов. Далеко не всегда такое лечение решает проблемы больного. Долгосрочная системная терапия в ряде случаев не даёт желаемого эффекта, а из-за тяжёлых побочных эффектов лечение прекращается, в таких случаях требуются альтернативные методы лечения. В случае, когда синовит не поддаётся лечению вводимыми внутрисуставно стероидами, предлагается либо хирургическое вмешательство (синовэктомия), либо введение в сустав радионуклидных лекарственных препаратов [3-5], содержащих изотоп с высокой энергией бета-излучения [6-12]. Лечебное действие радионуклида обусловлено воздействием β -частиц на синовиальную оболочку сустава. Клетки поверхностного эпителия синовиальной оболочки захватывают введённый РФЛП, происходит облучение её воспалённой ткани. Клетки, поддерживающие воспаление, начинают гибнуть. В заключение чаще всего начинается поверхностный фиброз синовио. В случае успешной процедуры происходит уменьшение боли и регресс воспаления [13-15].

Результативность радиосиновэктомии можно соотнести с хирургическим методом лечения (положительная динамика 72 и 75% соответственно). Но радиосиновэктомия проще в проведении, и впоследствии не требуются трудные и продолжительные реабилитации. Только в крупных терапевтических центрах Германии проводится лечение 40000-60000 суставов в год [16]. Однако необходимо отметить возникающие в последнее время дискуссии, связанные с обсуждением безопасности радиосиновэктомии. Несмотря на свои плюсы, данный метод вызывает вопросы о безопасности его проведения. На междисциплинарном научном совещании по радиосиновэктомии периферических суставов отмечалось, что безопасность процедуры зависит от правильности выбора пациентов [17]. Это обстоятельство связано с тем, что данный метод лучевой терапии заключается в уничтожении синовиальной оболочки сустава с сохранением остальных структурных компонентов. Вводить РФЛП в сустав нельзя, если имеется возможность взаимодействия препарата и костной ткани в случае повреждения хряща из-за возможности её некроза. Благодаря использованию β -излучающих радионуклидов, обладающих низкой проникающей способностью (от 1 до 10 мм), РФЛП оказывает своё воздействие только на сустав, поэтому поражение излучением остальных частей тела получается минимальным.

В течение 48 часов после введения препарата сустав должен оставаться в неподвижном состоянии для предотвращения миграции препарата из полости сустава [16]. Инъекция проводится строго в радиоизотопных отделениях медицинских учреждений, которые предназначены для таких процедур, а выполнять её может только квалифицированный специалист в области ядерной медицины.

Радионуклидом выбора для радиосиновэктомии суставов среднего и крупного размера является ^{188}Re . Его ядерно-физические характеристики: $T_{1/2} \approx 17$ ч, энергия β -частиц 1,96 (16,7%), 2,12 (80%) МэВ. Средняя длина пробега частиц в ткани – 3,8 мм, максимальное проникновение радионуклида – 11 мм. Данные характеристики хорошо подходят для проведения радиосиновэктомии коленных суставов. ^{188}Re распадается до стабильного ^{188}Os с испусканием γ -излучения с энергией 0,155 МэВ (15%), это позволяет проводить визуализацию и оценить на-

копление радионуклида в ткани, рассчитать поглощённую дозу. Несомненным достоинством ^{188}Re является возможность его получения из радионуклидного генератора [18], который может быть размещён в медицинском центре и использоваться на протяжении нескольких месяцев.

Внедрение методик радиосиновиэктомии в отечественную медицинскую практику является исключительно актуальным. Радионуклидная терапия коллоидными формами препаратов на основе ^{188}Re , полученного из генератора, включена в перечень Номенклатуры медицинских услуг, который утверждён Приказом Минздрава России от 13.10.2017 г. № 804н.

Целью настоящего исследования является изучение степени снижения болевого синдрома после введения РФЛП «Синорен, ^{188}Re » на животных с экспериментальной моделью суставной патологии в рамках доклинического исследования функциональной пригодности (эффективности) препарата для радиосиновиэктомии.

Материалы и методы

Приготовление РФЛП «Синорен, ^{188}Re » проводили в два этапа из лиофилизированных реагентов [19] и элюата ^{188}Re , полученного из генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ «ГРЕН-1» производства ФГУП «ГНЦ РФ-ФЗИ им. А.И. Лейпунского» (Обнинск, Россия). Лиофилизированные реагенты имеют следующий состав: флакон № 1 состоит из двухлористого олова 2-водного и полисорбата 80, флакон № 2 состоит из фосфатного буфера и гидроксида натрия. Во флакон № 1 вводили 1 мл элюата ^{188}Re с объёмной активностью 130-330 МБк/мл. Флакон с полученной суспензией помещали на вихревую мешалку на 10 секунд, далее переносили в защитный контейнер и в течение 1 ч инкубировали при комнатной температуре. Во флакон № 2 вводили 2,5 мл 0,9% раствора NaCl для инъекций, перемешивали встряхиванием до полного растворения. Всё содержимое флакона отбирали с помощью шприца и вносили во флакон с суспензией, перемешивали в течение 10 секунд.

Определение РХЧ РФЛП «Синорен, ^{188}Re » проводили методом тонкослойной хроматографии. Для этого использовали пластинки производства фирмы Merck (Германия) основой которых была алюминиевая подложка, а сорбентом тонкий слой силикагеля. В качестве подвижной фазы применяли ацетон. Распределение активности по хроматографии определяли с использованием сканера хроматограмм.

Определение размеров частиц суспензии (динамический диаметр) проводили на приборе NICOMPTM 380 ZLS фирмы NICOMP (США). Перед измерением суспензию разбавляли в 10 раз дистиллированной водой.

Моделью патологического состояния сустава в данной работе являлся острый асептический синовит коленного сустава. Способ моделирования данного заболевания у лабораторных животных описан в работе [20]. Животные, используемые для выполнения данного исследования, были получены из сертифицированных государственных питомников. В эксперимент вошли кролики породы шиншилла (ООО «КролИнфо»), весом 1200-1500 г, с модельным воспалительным поражением коленного сустава, а также крысы линии Wistar (филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России) весом 120-140 г с этой же патологией. Всем лабораторным животным интрасуставно вводили препарат в дозе 0,05 мл крысам и 0,1 мл кроликам. Объёмная активность РФЛП составляла 38,2 МБк/мл. Наблюдения за двигательной функцией животных с острой фазой воспаления проводили в последующие 7 суток после введения РФЛП. Оценку изменения опороспособности больной конечности у крыс проводили с использованием прибо-

ра, предназначенного для изучения болевой чувствительности при отсутствии внешнего болевого стимула (Panlab Harvard Apparatus, Испания). Прибор даёт возможность оценить самопроизвольные изменения положения задних конечностей, показывающие степень опоры, вследствие изменения силовой нагрузки, которую прикладывают животные, опираясь на задние лапы. Объект исследования фиксировали в таком положении, чтобы каждая его задняя конечность находилась на правом и левом датчике устройства. Как только животное располагалось правильно, начинали снимать показания.

По полученным данным рассчитывали «Показатель терапевтического действия», значение которого даёт количественную оценку реализации поражённой конечности в опорно-двигательной функции по формуле:

$$ПТД = \frac{П_p}{П_p + П_l},$$

где $П_p$ – показатель правой задней конечности (с моделью патологии); $П_l$ – показатель левой задней конечности (в норме).

Оценку изменения опороспособности больной конечности у кроликов проводили при помощи регистрации длины дистанции, которую пробегали животные, а также двигательной активности и болевого статуса поражённого сустава. Для этого раз в день на протяжении 30 минут проводился мониторинг свободных перемещений животных. Также ежедневно пальпировали дистальный участок повреждения сустава и фиксировали ответную болевую реакцию каждого животного. Регистрация изменений в состоянии животных проводилась на протяжении семи дней после внутрисуставного применения препарата.

Результаты и обсуждение

Синтез и контроль качества суспензии

Лекарственной формой готового РФЛП является суспензия для внутрисуставного введения с объёмной активностью 37-1850 МБк/мл, РХЧ не менее 90%, которая гарантируется соблюдением технологии приготовления препарата, pH 2,5-5,5 и размером частиц 2-10 мкм. Так как набор реагентов представляет собой два флакона с лиофилизатом, то РФЛП «Синорен, ^{188}Re » можно получать двумя способами, которые представлены на рис. 1.

Рис. 1. Схема получения препарата: А – первый способ; Б – второй способ.

Результаты контроля качества препаратов, полученных первым и вторым способами в сравнении, представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Значение pH, РХЧ и размера частиц суспензий, получаемых из набора
лиофилизированных реагентов, первым и вторым способом**

№ п/п	1-ый способ				2-ой способ			
	pH	РХЧ, %	Средний динамический диаметр, мкм		pH	РХЧ, %	Средний динамический диаметр, мкм	
			сразу	через 3 сут			сразу	через 3 сут
1	3,6	98,2	4,5	5,1	5,0	98,0	5,0	7,9
2	3,6	98,1	4,1	5,1	4,1	98,3	4,2	8,5
3	2,8	98,2	5,4	9,2	4,5	97,4	4,8	6,8

Как видно из табл. 1, ни один из способов не обладает явным преимуществом перед другим, поэтому в медицинском учреждении могут использоваться оба способа. Однако, мы рекомендуем осуществлять приготовление препарата первым способом, так как во флакон с готовой суспензией добавляется буферный раствор из флакона № 2, что способствует стабилизации размера образовавшихся частиц суспензии. При использовании второго способа при приготовлении РФЛП протекают одновременно два процесса – растворение лиофилизата реагента № 2 в активной суспензии и изменение значения pH активной суспензии, что может приводить к укрупнению частиц при хранении суспензии в течение 3 суток.

На рис. 2 представлен скан типичной хроматограммы РФЛП «Синорен, ^{188}Re » в системе силикагель – ацетон. В данной хроматографической системе перренат-ионы ($^{188}\text{ReO}_4$)⁻ продвигаются с фронтом растворителя. Присутствие перренат-ионов в готовом препарате ухудшает его качество и приводит к снижению терапевтической эффективности.

Рис. 2. Скан хроматограммы РФЛП «Синорен, ^{188}Re » в системе силикагель – ацетон.

В состав раствора реагента № 1 входит двухлористое олово 2-водное, которое растворяют в децимолярном растворе хлористоводородной кислоты, затем добавляют 20% раствор полисорбата 80 (стабилизатор). В табл. 2 представлены результаты определения размера частиц (среднего динамического диаметра) от количества добавленного стабилизатора.

На основании данных результатов для получения готового РФЛП с размером частиц от 2 до 10 мкм добавляли 6-10 мкл 20% раствора полисорбата 80 на 1 мл раствора реагента, содержащего 20 мг/мл $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

На первом этапе приготовления суспензии восстановление ^{188}Re происходит в кислой среде (pH ~1,4). Для РФЛП, вводимого в сустав, такое значение pH не приемлемо. При увеличении pH ^{188}Re свойственно переходить в состояние +7, что, несомненно, негативно влияет на

качество суспензии. Найдено, что в интервале pH 3,2-5,9 суспензия сохраняет своё качество и соответствует требованиям, предъявляемым к РФЛП для радиосинонэктомии (РХЧ не менее 90%, средний диаметр частиц 10 мкм). Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 2

Распределение частиц по размерам и средний диаметр образующихся частиц в зависимости от добавляемого объёма стабилизатора

Объём 20% раствора полисорбата 80, мкл	Средний диаметр частиц	Частиц		
		< 2 мкм, в %	от 2 до 10 мкм, в %	> 10 мкм, в %
6	6,5 мкм	8	80	12
10	2,7 мкм	44	55	1
16	1,8 мкм	70	20	-
30	1,6 мкм	76	24	-
50	100,7 нм	100	-	-
100	53,7 нм	100	-	-
210	39,5 нм	100	-	-

Таблица 3

Зависимость качества РФЛП «Синорен, ^{188}Re » от pH

Значения pH РФЛП	Средний диаметр частиц, мкм	Содержание перренат-ионов, %	РХЧ, %
3,2	4,8	1,3	98,7
4,7	3,5	3,1	96,9
5,1	5,1	1,1	98,9
5,6	8,0	2,4	97,6
5,9	9,5	1,5	98,5

На основе данных результатов была синтезирована суспензия следующего состава: концентрация двухлористого олова 2-водного $\sim 5,7$ мг/мл; концентрация полисорбата 80 $\sim 0,5$ мг/мл; концентрация фосфора в виде смеси $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} \sim 0,8$ мг/мл; pH 2,5-5,5. Состав лиофилизированных реагентов обеспечивает приготовление РФЛП в медицинской организации в 2 этапа. На первом происходит восстановление ^{188}Re в кислой среде с образованием активной суспензии, на втором этапе осуществляется корректировка pH буферным раствором до значений, приемлемых для внутрисуставного введения.

Исследование эффективности препарата

Изучение возможности применения РФЛП «Синорен, ^{188}Re » для радионуклидной терапии при острой патологии суставов, сопровождающейся асептическим воспалительным процессом, проводили путём количественной оценки распределения в органах и тканях [20], а также анализа терапевтического эффекта по критерию увеличения опорной способности поражённой конечности.

Практически вся доза исследуемого РФЛП (через 3 ч – более 90%), введённого лабораторным животным в коленный сустав с модельной патологией острого асептического синовита, фиксировалась в месте введения на протяжении 72 часов после применения. Накопление незначительной активности в печени через 3 суток после применения препарата связано, по-видимому, с избытком синовиальной жидкости в суставе и, как следствие, вытеснением из него частиц. Данное предположение основано на том факте, что у животных с более крупными суставами (кроликов) такое явление не наблюдали. Следует также отметить, что активности РФЛП

«Синорен, ^{188}Re », которые регистрируются в тканях и органах экспериментальных животных, помимо места введения, крайне малы (менее 2% через 72 часа после введения) и не могут привести к нежелательному и излишнему облучению. С течением времени наблюдаемая активность в других органах снижается, что позволяет судить о практически полном отсутствии миграции препарата из больного сустава, подтверждая важный показатель функциональной пригодности исследуемого РФЛП «Синорен, ^{188}Re ».

Данные, полученные в ходе эксперимента, свидетельствуют о восстановлении опорно-двигательной активности конечности крыс с моделью асептического синовита после введения РФЛП. У животных, которым не вводили РФЛП, не происходило даже частичного восстановления двигательной функции повреждённой конечности. Полученные результаты представлены в виде графического изображения на рис. 3, численные значения приведены в табл. 4.

Таблица 4

Динамические изменения «Показателя терапевтического действия»

Точки после введения РФЛП (сутки)	Контрольная группа	С введением РФЛП	Без введения РФЛП
0	0,503±0,003	0,013±0,006	0,008±0,005
1	0,505±0,017	0,099±0,031	0,006±0,003
2	0,505±0,027	0,188±0,050	0,028±0,015
3	0,500±0,020	0,350±0,028	0,161±0,009
4	0,505±0,022	0,408±0,013	0,251±0,028
6	0,496±0,021	0,455±0,036	0,216±0,029
7	0,498±0,012	0,468±0,025	0,216±0,030

Рис. 3. Изменения «Показателя терапевтического действия» РФЛП «Синорен, ^{188}Re ».

В первые двое суток наблюдения интенсивность болевого ответа при осмотре поражённого участка у кроликов в группах, получавших и не получавших лечение, была одинаковой. Отмечалось сильное уменьшение шага во время прыжков, была снижена опороспособность поражённой конечности. При исследовании больного сустава через 5 суток после начала эксперимента у леченых кроликов практически не было болевой реакции. Продолжительность шага была короткой, но животные продолжали хромать с меньшей интенсивностью. Опороспособ-

ность больной лапы восстанавливалась. У животных в группе, не получавшей лечение РФЛП, ярко выраженная интенсивность болевого ответа с нарушением опорной функции поражённой конечности сохранялась, отмечалось сильное укорочение шага в заднем отрезке. На седьмые сутки от начала проведения исследования у леченых кроликов не отмечалось болевого ответа на сгибание-разгибание при пальпации коленного сустава, уровень опороспособности был приближен к норме. У группы кроликов без введения препарата продолжали наблюдать признаки болезненности при проведении пальпации поражённой конечности. Опороспособность конечности стала восстанавливаться, однако животные «берегли» её. Средняя длина одной пробежки по результатам мониторинга перемещений животных для каждой группы, участвующей в эксперименте, приведена на рис. 4.

Рис. 4. Изменения средней длины пробежки кроликов за период наблюдений.

Данные, полученные в ходе эксперимента, наглядно указывают на положительную динамику восстановления опорно-двигательной функции кроликов, проходивших лечение РФЛП.

Заключение

При исследовании терапевтической эффективности РФЛП «Синорен, ^{188}Re » при внутрисуставном введении у крыс отмечено снижение болевого статуса поражённой конечности, у кроликов – положительная динамика активности двигательных процессов. Полученный состав РФЛП «Синорен, ^{188}Re » позволяет интегрированно подойти к обезболиванию и терапии синовиита. Коллоидные частицы, меченные радионуклидом ^{188}Re , гомогенно распределяясь внутри сустава, дают возможность вводить определённую активность в воспалённое место, наблюдать локализацию РФЛП «Синорен, ^{188}Re », контролировать терапевтически эффективную дозу во внутрисуставном пространстве и избежать негативного влияния на здоровую ткань, поддерживая уровень радионуклида ниже токсического, проводить радионуклидную терапию коллоидными формами РФЛП генераторного ^{188}Re .

Исследование проводилось в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности РФ на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (Государственный контракт от 15.06.2015 № 14.N08.12.0044).

Литература

1. **Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И., Артеменко Н.А., Зоткин Е.Г., Лесняк О.М., Кудрявцева Н.В., Меньшикова Л.В.** Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе //Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13, № 24. С. 1637-1640.
2. **Насонов Е.Л.** Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации //Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10, № 6. С. 294-302.
3. **Игнатьев В.К.** Лечение ревматоидного артрита путём внутрисуставного введения золота-198 //Клиническая медицина. 1974. № 8. С. 52-55.
4. **Zalewska J., Wegierska M., Barczynska T., Waszczak M., Żuchowski P., Jeka S.** Efficacy of radiation synovectomy (radiosynovectomy or radiosynoviorthesis) with yttrium-90 in exudative inflammation of synovial membrane of knee joints in patients with rheumatic diseases – preliminary report //Reumatologia. 2016. V. 54, N 1. P. 3-9.
5. **Liepe K., Zaknun J.J., Padhy A., Barrenechea E., Soroa V., Shrikant S., Asavatanabodee P., Jeong M.J., Dondi M.** Radiosynovectomy using yttrium-90, phosphorus-32 or rhenium-188 radiocolloids versus corticoid instillation for rheumatoid arthritis of the knee //Ann. Nucl. Med. 2011. V. 25, N 5. P. 317-323.
6. **Ansell B., Grook A., Mallard J., Bywaters E.G.L.** Evaluation of intra-articular colloidal gold ^{198}Au in the treatment of persistent knee effusions //Ann. Rheum. Dis., 1963. V. 22, N 6. P. 435-439.
7. **Arguelles M.G., Pereyra Molina V.E., Ruty Sola G.A., Cerizola M.V., Luppi Berlanga I.S., Bottazzini D.L.** Preparation and evaluation of holmium-166 ferric hydroxide macroaggregates for radiation synovectomy //World J. Nucl. Med. 2002. V. 1, Suppl. 2. P. 174.
8. **Argüelles M.G., Luppi Berlanga I.S., Torres E.A.** Comparing particles for radiosynovectomy labeled with Ho-166 //World J. Nucl. Med. 2002. V. 1, Suppl. 2. P. 300.
9. **Bouyoucef S.E., Hanni-Haddam F., Sellah M., Bouyoucef S.E., Drahmoune R., Mechken F., Amimour A., Hanni-Haddam F., Abtroun F., Sellah M., Mansouri B.** Treatment of persistent knee effusion with ^{90}Y //World. J. Nucl. Med. 2002. V. 1, Suppl. 2. P. 65.
10. **Krylov V., Tsyb A., Drozdovsky B., Kodina G.** Radionuclide therapy with ^{153}Sm -oxabifore for rheumatic diseases //Radiopharmaceutical for Inflammation/Infection. Athens: MEDITERRA-Publishers, 2001. P. 103-110.
11. **Mikuls T.R., Kahn D., Utrie P.C.** Samarium-153-EDTMP in the treatment of refractory rheumatoid arthritis //Scand. J. Rheumatol. 2001. V. 30, N 6. P. 356-359.
12. **Wisłowska M.** Radiosynovectomy in rheumatic diseases //MOJ Orthoped. Rheumatol. 2016. V. 5, N 6: 00203. DOI: 10.15406/mojor.2016.05.00203.
13. **Liepe K., Крылов В.В.** Радиосиновиортез в лечении воспалительных заболеваний суставов //Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51, № 6. С. 714-720.
14. **Паньшин Г.А.** Пигментированный ворсинчато-узловой синовит. Часть 1 (общие вопросы) //Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2016. № 2. URL: <http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v16/docs/Panshin.pdf>.
15. **Wang S.J., Lin W.Y., Chen M.N., Chen J.T., Ho W.L., Hsieh B.T., Huang H., Shen L.H., Ting G., Knapp F.F.Jr.** Histologic study of effects of radiation synovectomy with rhenium-188 microsphere //Nucl. Med. Biol. 2001. V. 28, N 6. P. 727-732.
16. **Liepe K.** Radiosynovectomy in the therapeutic management of arthritis //World J. Nucl. Med. 2015. V. 14, N 1. P. 10-15.
17. **Jurgilewicz D.** Scientific Meeting Report Radiosynovectomy – radionuclide treatment of synovitis in the peripheral joints //Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur. 2012. V. 15, N 2. P. 156-160.
18. **Kamaleshwaran K.K., Rajamani V., Krishnan B., Mallia M., Kalarikal R., Mohanan V., Shinto A.S.** Radiosynovectomy of proximal Interphalangeal joint synovitis in rheumatoid arthritis treated with rhenium-188 labeled tin-colloid and imaging with single-photon emission computerized tomography/computed tomography: a first case report //World J. Nucl. Med. 2015. V. 14, N 3. P. 216-219.

19. Кодина Г.Е., Малышева А.О., Клементьева О.Е., Лямцева Е.А., Таратоненкова Н.А., Вороницкая Н.Н., Графскова Т.А., Семоненко Н.Н. Радиофармацевтическая композиция для радиосиновиэтомии и способ её получения. Патент № 2624237, БИ № 19, 2017 г. Публикация 03.07.2017.
20. Кодина Г.Е., Корсунский В.Н., Клементьева О.Е., Малышева А.О., Жукова М.В., Таратоненкова Н.А. Первые результаты изучения биологического поведения суспензии на основе Re, как потенциального радиофармацевтического препарата для радиосиновиэтомии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2014. Т. 59, № 2. С. 47-53.

«Synoren, ^{188}Re » – a promising radiopharmaceutical for radiosynovectomy

Kodina G.E., Malysheva A.O., Klementyeva O.E., Taratonenkova N.A., Lyamtseva E.A., Zhukova M.V., Krasnoperova A.S.

State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow

The article presents results of investigation into efficiency of the new radiopharmaceutical (RPh) "Synoren, ^{188}Re " for synovitis treatment. The research was performed on laboratory animals with modeled joint pathology. The radiopharmaceutical can be produced as finished form or it can be prepared with the use of lyophilized reagents with the radionuclide generator $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ in laboratories for radionuclide studies and radionuclide therapy departments. Radiochemical purity of "Synoren, ^{188}Re " $\geq 90\%$. The RPh is a suspension with particle size of 2-10 μm , colloidal particles labeled with rhenium-188 are distributed homogeneously in the joint. The radiopharmaceutical was administered intra-articularly in the knee with modeled acute asymptomatic synovitis. "Synoren, ^{188}Re " has retained in the inflammation site for about three days after the administration. Therapeutic properties of "Synoren, ^{188}Re " were preserved for about 72 hours after the administration. Therapeutic efficiency was assessed by changes in locomotor activity as compared with the activity before the administration of the RPh. The follow up has lasted for a week after the administration of the "Synoren, ^{188}Re ". Support ability of the damaged extremity in rats was assessed using the device, designed to study pain sensitivity in the absence of external pain stimulus, the ability in rabbits was measured by the distance running and pain severity on palpation of the damaged joint. The positive response to treatment was observed in all animals. After administration of the RPh improved support ability was registered in rabbits, reduction of pain intensity in the damaged joint was registered in rats. In animals of control groups (the RPh was not administered) no positive changes were observed. Therapeutic dose of the radiopharmaceutical did not produce toxic effect on normal tissues. Results of research strongly suggest that "Synoren, ^{188}Re " is an effective treatment for inflammatory joint diseases.

Key words: radiopharmaceuticals, rhenium-188, radionuclide generator, radionuclide therapy, radiosynovectomy, quality control, radiochemical purity, rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, aseptic synovitis.

References

1. Alekseeva L.I., Chichasova N.V., Mendel O.I., Artemenko N.A., Zotkin E.G., Lesnyak O.M., Kudryavtseva N.V., Menshikova L.V. Rational choice of basic therapy for osteoarthritis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal – Russian Medical Journal*, 2005, vol. 13, no. 24, pp. 1637-1640. (In Russian).
2. Nasonov E.L. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis from the perspective of evidence-based medicine: new recommendations. *Russkiy meditsinskiy zhurnal – Russian Medical Journal*, 2002, vol. 10, no. 6, pp. 294-302. (In Russian).
3. Ignat'yev V.K. Treatment of rheumatoid arthritis by intraarticular administration of gold-198. *Klinicheskaya meditsina – Clinical Medicine*, 1974, no. 8, pp. 52-55. (In Russian).

Kodina G.E. – Head of Dep., C. Sc., Chem., Assoc. Prof.; Malysheva A.O.* – Sen. Res.; Klementyeva O.E. – Head of Lab., C. Sc., Biol.; Taratonenkova N.A. – Engineer; Lyamtseva E.A. – Engineer; Zhukova M.V. – Engineer; Krasnoperova A.S. – Engineer. SRC – Burnasyan FMBC.

*Contacts: 46, Zhivopisnaya st., Moscow, Russia, 123182. Tel.: +7 (499) 190-95-81; e-mail: an-malysheva@yandex.ru.

4. **Zalewska J., Wegierska M., Barczynska T., Waszczak M., Żuchowski P., Jeka S.** Efficacy of radiation synovectomy (radiosynovectomy or radiosynoviorthesis) with yttrium-90 in exudative inflammation of synovial membrane of knee joints in patients with rheumatic diseases – preliminary report. *Reumatologia*, 2016, vol. 54, no. 1, pp. 3-9.
5. **Liepe K., Zaknun J., Padhy A., Barrenechea E., Soroa V., Shrikant S., Asavatanabodee P., Jeong M.J., Dondi M.** Radiosynovectomy using yttrium-90, phosphorus-32 or rhenium-188 radiocolloids versus corticoid instillation for rheumatoid arthritis of the knee. *Ann. Nucl. Med.*, 2011, vol. 25, no. 5, pp. 317-323.
6. **Ansell B., Grook A., Mallard J., Bywaters E.G.L.** Evaluation of intra-articular colloidal gold ^{198}Au in the treatment of persistent knee effusions. *Ann. Rheum. Dis.*, 1963, vol. 22, no. 6, pp. 435-439.
7. **Arguelles M.G., Pereyra Molina V.E., Ruddy Sola G.A., Cerizola M.V., Luppi Berlanga I.S., Bottazzini D.L.** Preparation and evaluation of holmium-166 ferric hydroxide macroaggregates for radiation synovectomy. *World J. Nucl. Med.*, 2002, vol. 1, suppl. 2, p. 174.
8. **Argüelles M.G., Luppi Berlanga I.S., Torres E.A.** Comparing particles for radiosynovectomy labeled with Ho-166. *World J. Nucl. Med.*, 2002, vol. 1, suppl. 2, p. 300.
9. **Bouyoucef S.E., Hanni-Haddam F., Sellah M., Bouyoucef S.E., Drahmoune R., Mechken F., Amimour A., Hanni-Haddam F., Abtroun F., Sellah M., Mansouri B.** Treatment of persistent knee effusion with ^{90}Y . *World J. Nucl. Med.*, 2002, vol. 1, suppl. 2, p. 65.
10. **Krylov V., Tsyb A., Drozdovsky B., Kodina G.** Radionuclide therapy with ^{153}Sm -oxabifore for rheumatic diseases. *Radiopharmaceutical for Inflammation/Infection*. Athens, MEDITERRA-Publishers, 2001, pp. 103-110.
11. **Mikuls T.R., Kahn D., Utrie P.C.** Samarium-153-EDTMP in the treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Scand. J Rheumatol.*, 2001, vol. 30, no. 6, pp. 356-359.
12. **Wisłowska M.** Radiosynovectomy in rheumatic diseases. *MOJ Orthoped & Rheumatol.*, 2016, vol. 5, no. 6: 00203. DOI: 10.15406/mojor.2016.05.00203.
13. **Liepe K., Krylov V.V.** Radiosynoviorthesis in the treatment of inflammatory joint diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya – Scientific and Practical Rheumatology*, 2013, vol. 51, no. 6, pp. 714-720. (In Russian).
14. **Pan'shin G.A.** Pigmented villous-nodal synovitis. Part 1 (general issues). *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo Tsentra Rentgenoradiologii – Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenology*, 2016, no. 2, URL: <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v16/docs/Panshin.pdf> (In Russian).
15. **Wang S.J., Lin W.Y., Chen M.N., Chen J.T., Ho W.L., Hsieh B.T., Huang H., Shen L.H., Ting G., Knapp F.F., Jr.** Histologic study of effects of radiation synovectomy with rhenium-188 microsphere. *Nucl. Med. Biol.*, 2001, vol. 28, no. 6, pp. 727-732.
16. **Liepe K.** Radiosynovectomy in the therapeutic management of arthritis. *World J. Nucl. Med.*, 2015, vol. 14, no. 1, pp. 10-15.
17. **Jurgilewicz D.** Scientific Meeting Report Radiosynovectomy – radionuclide treatment of synovitis in the peripheral joints. *Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur.*, 2012, vol. 15, no. 2, pp. 156-160.
18. **Kamaleshwaran K.K., Rajamani V., Krishnan B., Mallia M., Kalarikal R., Mohanan V., Shinto A.S.** Radiosynovectomy of proximal Interphalangeal joint synovitis in rheumatoid arthritis treated with rhenium-188 labeled tin-colloid and imaging with single-photon emission computerized tomography/computed tomography: a first case report. *World J. Nucl. Med.*, 2015, vol. 14, no. 3, pp. 216-219.
19. **Kodina G.E., Malysheva A.O., Klementyeva O.E., Lyamtseva E.A., Taratonenkova N.A., Voronitskaya N.N., Grafskova T.A., Semonenko N.N.** Radiopharmaceutical composition for radiosynovectomy and the method of its preparation. Patent N 2624237. 2017. Bulletin izobretenii no. 19. (In Russian).
20. **Kodina G.E., Korsunsky V.N., Klementyeva O.E., Malysheva A.O., Zhukova M.V., Taratonenkova N.A.** The first results of studying the biological behavior of a suspension based on Re, as a potential radiopharmaceutical for radiosynovectomy. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost – Medical Radiology and Radiation Safety*, 2014, vol. 59, no. 2, pp. 47-53. (In Russian).