DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-3-60-70

УДК 615.849.2:546.681.02.68:615.033/034:616-006.6-092.9

Фармакокинетика ^{68}Ga -NODA-аминоглюкозы в организме мышей с карциномой Эрлиха

Тищенко В.К.¹, Петриев В.М.^{1,2}, Михайловская А.А.¹, Фёдорова А.В.¹,
Степченкова Е.Д.¹, Екатова Т.Ю.¹

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск;

² Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

Разработка новых туморотропных радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) для конкретных клинических целей является одной из приоритетных задач ядерной медицины. Рост числа ПЭТ-центров в России диктует необходимость поиска РФЛП, внедрение которых в онкологическую практику позволит снизить стоимость процедуры ПЭТ и повысить доступность современных методов диагностики для населения нашей страны. Целью данной работы стало изучение фармакокинетических свойств нового соединения на основе NODA-аминоглюкозы и генераторного радионуклида галлия-68 (^{68}Ga -NODA-АГ). Исследование проводили на интактных беспородных мышах и мышах с перевитой подкожно карциномой Эрлиха. Концентрацию ^{68}Ga -NODA-АГ определяли методом прямой радиометрии. Также были рассчитаны периоды биологического и эффективного полувыведения ^{68}Ga -NODA-АГ из органов и тканей. Эффективность связывания ^{68}Ga с NODA-АГ составила более 95%. Радиохимические примеси не превышали 5%. Удельная активность ^{68}Ga -NODA-АГ в опухоли снижалась с 3,19 %/г в срок 5 мин до 0,93 %/г, 0,34 %/г и 0,31 %/г через 1, 2 и 3 ч после введения. Относительно медленное выведение ^{68}Ga -NODA-АГ из опухолевой ткани определяло повышенное накопление активности в опухоли по сравнению с окружающими органами и тканями. Элиминация препарата из организма осуществлялась через почки. Особо стоит отметить низкую концентрацию ^{68}Ga -NODA-АГ в головном мозге и сердце. Накопление активности у мышей с опухолью было ниже, чем у интактных животных преимущественно в начальные сроки эксперимента. Значения периодов биологического и эффективного полувыведения из всех органов и тканей, за исключением головного мозга, у мышей с карциномой Эрлиха были выше, чем у интактных мышей. Таким образом, параметры фармакокинетики ^{68}Ga -NODA-АГ являются оптимальными для диагностических препаратов.

Ключевые слова: галлий-68, аминоглюкоза, позитронная эмиссионная томография, карцинома Эрлиха, радиофармацевтический препарат, биологический и эффективный периоды полувыведения.

Введение

Неуклонный рост числа онкологических заболеваний в России и мире диктует необходимость поиска новых путей диагностики и терапии рака [1]. На сегодняшний день позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) считается наиболее информативным методом ядерной медицины, позволяющим выявлять метаболические нарушения в организме на молекулярном уровне до появления структурных изменений. ПЭТ обладает более высокой чувствительностью, более высоким пространственным разрешением, улучшенными возможностями количественной оценки исследуемых процессов и низкой радиационной нагрузкой на пациента по сравнению с другими диагностическими методами.

Широкое распространение метода ПЭТ во многом определяется используемыми радиофармацевтическими лекарственными препаратами (РФЛП). На сегодняшний день основным диагностическим РФЛП для ПЭТ остается [^{18}F]фтор-2-деокси-2-D-глюкоза (^{18}F -ФДГ). Его использование позволяет не только выявлять опухоли различных локализаций, но и проводить

Тищенко В.К. – вед. научн. сотр., к.б.н.; Петриев В.М.* – зав. лаб., д.б.н., проф. НИЯУ МИФИ; Михайловская А.А. – ст. науч. сотр., к.б.н.; Фёдорова А.В. – вед. инженер; Степченкова Е.Д. – мл. научн. сотр.; Екатова Т.Ю. – мл. научн. сотр. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

*Контакты: 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. Тел.: (484) 399-71-00; e-mail: petriev@mrrc.obninsk.ru.

дифференциальную диагностику злокачественных и доброкачественных новообразований, определять степень распространённости опухолевого процесса, выявлять рецидивы и отдалённые метастазы после проведённого лечения, планировать и оценивать эффективность противоопухолевой терапии [2].

Возможность применения ^{18}F -ФДГ в качестве радиотрейсера для визуализации опухолей обусловлена патофизиологическими изменениями раковых клеток. Значимым признаком злокачественного перерождения клеток является нарушение их энергетического обмена, заключающееся в получении энергии преимущественно за счёт гликолиза, а не митохондриального окислительного фосфорилирования, даже в присутствии достаточного количества кислорода [3]. Считается, что такое метаболическое перепрограммирование позволяет опухолевым клеткам поддерживать высокую пролиферативную активность при гипоксии и избегать апоптоза из-за снижения функций митохондрий [3, 4].

Повышенное поступление глюкозы в раковые клетки является важным метаболическим маркером опухолевого процесса. Накопление ^{18}F -ФДГ детерминировано повышенной экспрессией транспортных белков семейства GLUT в опухолевых клетках и возросшей активностью фермента гексокиназы, участвующего в фосфорилировании ^{18}F -ФДГ в ^{18}F -ФДГ-6-фосфат. Полученное соединение не участвует в дальнейшем метаболизме и остаётся внутри клетки, становясь её «метаболической меткой» [3].

Существенным недостатком ^{18}F является циклотронный способ его получения. Ввиду короткого периода полураспада ^{18}F ($T_{1/2}=110$ мин), циклотрон должен находиться либо в самом медицинском учреждении, либо недалеко от него [5]. Поэтому были разработаны соединения на основе производных глюкозы и радионуклидов $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{11}C , ^{68}Ga , ^{64}Cu , однако лишь $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -этилендицистеин-деоксиглюкоза находится на этапе клинических исследований [6].

Альтернативой ^{18}F может стать генераторный радионуклид ^{68}Ga , обладающий оптимальными ядерно-физическими свойствами ($T_{1/2}=68$ мин, $\beta^+=89\%$, $E_{\beta\text{max}}^+=1,9$ МэВ). Коммерчески доступный генератор ^{68}Ga представляет компактное устройство, позволяющее получать галлий в катионной форме $^{68}\text{Ga}^{3+}$ в течение 1-1,5 лет непосредственно в клинике и проводить метку препарата перед введением пациенту. В настоящее время ^{68}Ga используется в основном в синтезе меченых производных октреотида [2]. Перспективным направлением считается разработка РФЛП на основе ^{68}Ga и фосфоновых кислот [5, 7, 8], а также соединений, обладающих специфичностью к различным рецепторам-биомаркерам [9, 10].

Для введения радиоактивного металла в структуру молекулы предпочтительнее использовать производные глюкозы, имеющие в структуре атом азота или серы, либо бифункциональный хелатор [2]. Поэтому в качестве носителя ^{68}Ga была выбрана аминоклеточная кислота, связанная с хелатором NODA. Цель работы – изучение фармакокинетических свойств нового соединения на основе NODA-аминоклеточной кислоты и генераторного радионуклида ^{68}Ga (^{68}Ga -NODA-АГ).

Материалы и методы

Получение и контроль качества ^{68}Ga -NODA-АГ. Для получения меченого препарата получали лиофилизат NODA-АГ во флаконе ёмкостью 10 см³, содержащий 0,1 мг NODA-АГ. Для этого во флакон помещали 1 мл раствора NODA-АГ, замораживали при -40 °С и проводили сушку в сублиматоре («VIRTIS», США) в течение 24 ч.

Далее во флакон с лиофилизатом вносили 0,5 мл деионизованной воды и перемешивали до полного растворения осадка, добавляли 0,5 мл 0,2 М ацетатного буфера с pH 4,6, переме-

шивали и добавляли 37 МБк (1,0 мКи) $^{68}\text{GaCl}_3$ в 0,5 мл 0,05 М HCl. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, доводили до объёма 2,0 мл деионизованной водой и фильтровали через фильтр с размером пор 0,22 мкм.

Количественное определение ^{68}Ga , связанного с NODA-АГ, свободного (не связанного с NODA-АГ) и гидролизованного ^{68}Ga осуществляли методом бумажной хроматографии. В качестве неподвижной фазы использовали Ватман-1 (Sigma-Aldrich, США). В качестве подвижных фаз были выбраны 1,0 М раствор ацетата натрия и 0,05% раствор лимонной кислоты. При элюировании 1,0 М раствором натрия ацетата ^{68}Ga , связанный с NODA-АГ, двигался с фронтом элюента ($R_f=0,85-0,95$), свободный ^{68}Ga оставался на старте ($R_f=0$). При элюировании 0,05% раствором лимонной кислоты гидролизованный ^{68}Ga незначительно сдвигался со старта ($R_f=0,05-0,10$), а свободный ^{68}Ga и связанный с NODA-АГ поднимался с фронтом элюента ($R_f=0,85-0,95$).

Количественное определение гидролизованного, свободного ^{68}Ga и связанного с NODA-АГ проводили путём расчёта результатов радиометрии полосок хроматографической бумаги. Радиометрию проводили с помощью автоматического гамма-счётчика «Wizard» (версия 2480 фирмы PerkinElmer/Wallac, Финляндия).

Полученный РФЛП был предназначен для внутривенных инъекций. Радиохимические примеси в препарате ^{68}Ga -NODA-АГ не превышали 5,0%.

Биологическая часть. В качестве тест-системы использовали беспородных мышей-самцов с массой тела 25 ± 3 г. Животные были поделены на две равные группы по 16 мышей в каждой. Первая группа животных служила контролем: им в хвостовую вену вводили ^{68}Ga -NODA-АГ в дозе 0,185 МБк в объёме 0,1 мл. Вторая группа включала животных с перевитой подкожно карциномой Эрлиха. Для получения солидного варианта опухоли Эрлиха перевивали асцитную жидкость, полученную от мышей-доноров на 8-10 сутки роста. Полученную взвесь, содержащую в 0,1 мл $3,5\cdot 10^6$ клеток опухоли, вводили подкожно в область правого бедра. Через 7 дней, когда объём опухоли достигал 0,4-0,6 см³, животным внутривенно вводили 0,185 МБк ^{68}Ga -NODA-АГ в объёме 0,1 мл.

Через 5 мин, 1, 2 и 3 ч после введения ^{68}Ga -NODA-АГ по 4 животных на каждый срок подвергали эвтаназии путём декапитации (под наркозом), выделяли пробы органов и тканей, помещали их в пластиковые пробирки, взвешивали на электронных весах («Sartorius», Германия) и проводили радиометрию с помощью автоматического гамма-счётчика «Wizard» (версия 2480 фирмы PerkinElmer/Wallac, Финляндия). На момент введения в отдельные пробирки отбирали пробы ^{68}Ga -NODA-АГ в объёме 0,1 мл для использования в качестве стандарта введённой дозы. По данным радиометрии на каждый срок наблюдения рассчитывали количество радиоактивности на 1 г органа или ткани в процентах от введённой дозы (%/г). Также были рассчитаны коэффициенты дифференциального накопления (КДН) как частное от деления величин концентрации активности в опухоли и остальных органах и тканях.

Расчёт периодов полувыведения ^{68}Ga -NODA-АГ. Данные о биологических периодах полувыведения (T_{biol}) рассчитывали на основе получения экспоненциальной кривой, исходя из предположения, что активность радионуклида в органе, ткани со временем уменьшается (рис. 1).

Если угловой коэффициент A и константа скорости a максимально точно подобраны для построения кривой, то точка со значением половины введённой активности будет соответствовать биологическому периоду полувыведения T_{biol} . Таким образом, из формулы $A(t)=A\cdot e^{-at}$ легко выразить биологический период полувыведения T_{biol} :

$$T_{biol} = \frac{1}{a} \cdot \ln \left(\frac{2A}{\%ID_0} \right),$$

где T_{biol} – биологический период полувыведения препарата из органа или ткани, ч; A – угловой коэффициент при экспоненте; a – константа скорости, ч⁻¹; $\%ID_0$ – первоначальная доля от введённой активности (percent of Injected Dose) в органе или ткани, %/орган.

Рис. 1. Математическая модель динамики изменения концентрации радиофармпрепарата во времени в органе.

Данные об эффективных периодах полувыведения рассчитывали по формуле:

$$T_{eff} = \frac{T_{biol} \cdot T_{1/2}}{T_{biol} + T_{1/2}},$$

где T_{eff} – эффективный период полувыведения препарата, ч; T_{biol} – биологический период полувыведения препарата из органа или ткани, ч; $T_{1/2}$ – физический период полураспада радионуклида, ч.

Аппроксимация экспериментальных данных и расчёт биологических периодов полувыведения проводились в программе OriginPro 2019b.

Статистическая обработка результатов. При статистической обработке результатов радиометрии определяли показатели средних арифметических значений (M) и стандартных ошибок среднего ($\pm m$) в программе Microsoft Excel 2010. Сравнение уровней накопления радиоактивности в группах проводилось с помощью t-критерия Стьюдента в программе OriginPro 2019b. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При анализе полученных результатов было установлено, что биораспределение ^{68}Ga -NODA-АГ в организме intactных мышей и мышей-опухоленосителей имеет ряд схожих особенностей. Так, пиковые концентрации ^{68}Ga -NODA-АГ в органах были отмечены уже через 5 мин после введения препарата (табл. 1). Важно отметить, что статистически значимые различия в уровнях накопления активности в большинстве внутренних органов между intactными животными и животными с опухолью были выявлены через 5 мин.

Таблица 1

Распределение активности в организме интактных мышей и мышей с карциномой Эрлиха после внутривенного введения ^{68}Ga -NODA-АГ (в % от введённой дозы на 1 г ткани)

	Наименование органа, ткани	Время после введения препарата			
		5 минут	1 час	2 часа	3 часа
1	Кровь	5,35±0,45* 8,41±0,63** p<0,01	0,53±0,08 0,39±0,05 p>0,1	0,12±0,02 0,04±0,02 p<0,05	0,110±0,010 0,020±0,001 p<0,001
2	Лёгкие	4,46±0,66 7,09±0,61 p<0,05	0,42±0,12 0,44±0,04 p>0,5	0,15±0,04 0,15±0,02 p>0,5	0,12±0,02 0,08±0,01 p>0,1
3	Печень	2,14±0,16 2,68±0,11 p<0,05	1,40±0,37 1,19±0,13 p>0,5	0,78±0,02 0,99±0,09 p>0,05	0,72±0,10 0,59±0,04 p>0,25
4	Почки	14,21±2,33 24,82±2,87 p<0,05	3,18±0,29 2,99±0,22 p>0,5	2,84±0,19 2,06±0,23 p<0,05	1,85±0,12 1,79±0,27 p>0,5
5	Сердце	1,85±0,25 3,26±0,13 p<0,01	0,22±0,04 0,26±0,12 p>0,5	0,09±0,05 0,08±0,01 p>0,5	0,065±0,014 0,010±0,001 p<0,01
6	Селезёнка	1,51±0,06 1,71±0,08 p>0,05	1,17±0,26 0,20±0,01 p<0,01	1,04±0,27 0,13±0,01 p<0,01	0,63±0,13 0,07±0,01 p<0,02
7	Желудок	2,16±0,29 3,98±0,24 p<0,01	0,25±0,04 0,36±0,12 p>0,25	0,12±0,03 0,13±0,03 p>0,5	0,10±0,04 0,09±0,01 p>0,5
8	Кишечник	1,78±0,36 2,47±0,06 p>0,1	0,25±0,06 0,19±0,04 p>0,25	0,11±0,03 0,12±0,01 p>0,5	0,08±0,01 0,07±0,01 p>0,5
9	Головной мозг	0,21±0,02 0,32±0,04 p<0,05	0,05±0,01 0,07±0,02 p>0,25	0,04±0,02 0,03±0,01 p>0,5	0,03±0,01 0,02±0,01 p>0,5
10	Мышца бедра	1,42±0,13 2,00±0,07 p<0,01	0,14±0,04 0,12±0,01 p>0,5	0,05±0,02 0,15±0,06 p>0,1	0,04±0,01 0±0 p<0,01
11	Кость бедра	2,34±0,36 2,92±0,18 p>0,1	0,22±0,04 0,34±0,10 p>0,25	0,08±0,03 0,34±0,17 p>0,1	0,02±0,01 0,08±0,03 p>0,1
12	Кожа	3,77±0,44 6,96±0,78 p<0,02	0,42±0,13 0,37±0,12 p>0,5	0,15±0,04 0,21±0,03 p>0,25	0,11±0,04 0,15±0,02 p>0,25
13	Опухоль	3,19±0,53 —	0,93±0,31 —	0,34±0,03 —	0,31±0,05 —

* – мыши с карциномой Эрлиха; ** – интактные мыши.

Наибольший интерес представляет распределение активности в опухолевой ткани. Максимальная концентрация ^{68}Ga -NODA-АГ в опухоли составила 3,19 %/г через 5 мин после введения, снижаясь до 0,93 %/г, 0,34 %/г и 0,31 %/г через 1, 2 и 3 ч (табл. 1). Биологический и эффективный периоды полувыведения ^{68}Ga -NODA-АГ из опухоли превышали соответствующие периоды полувыведения для большинства органов и тканей, за исключением печени и селезёнки (табл. 2). Следовательно, ^{68}Ga -NODA-АГ характеризуется замедленным выведением активности из опухоли по сравнению с большинством внутренних органов.

На сегодняшний день известно лишь о двух меченных ^{68}Ga глюкозы: ^{68}Ga -1,4,7,10-тетраазаацетилдодекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота-2-дезоксид-глюкозамин (^{68}Ga -DOTA-DG) и ^{68}Ga -этилендицистеин-глюкозамин (^{68}Ga -ECG) [11, 12]. Так, максимальное накопление

^{68}Ga -DOTA-DG клетками эпителиальной карциномы A431 *in vivo* составило 2,38 %/г в срок 10 мин, снижаясь за 1 ч до 0,39 %/г [11]. Таким образом, содержание ^{68}Ga -NODA-АГ в опухоли было более чем в 2 раза выше, чем ^{68}Ga -DOTA-DG. Изучение биораспределения другого препарата, ^{68}Ga -ECG, проводили на крысах с перевитой подкожно мезотелиомой. Накопление ^{68}Ga -ECG в опухоли возрастало со временем до 0,92 %/г в срок 1 ч [12], что схоже с концентрацией ^{68}Ga -NODA-АГ через 1 ч после введения.

Таблица 2

Периоды полувыведения активности из органов и тканей intactных мышей и мышей с карциномой Эрлиха после внутривенного введения ^{68}Ga -NODA-АГ

Наименование органа, ткани	Периоды полувыведения, ч			
	Intactные мыши		Мыши с карциномой Эрлиха	
	T_{biol}	T_{eff}	T_{biol}	T_{eff}
Кровь	0,21	0,18	0,28	0,22
Лёгкие	0,23	0,19	0,28	0,22
Печень	0,53	0,36	0,97	0,52
Почки	0,21	0,18	0,25	0,21
Сердце	0,26	0,21	0,31	0,24
Селезёнка	0,32	0,25	0,51	0,35
Желудок	0,27	0,22	0,31	0,24
Кишечник	0,26	0,21	0,34	0,26
Головной мозг	0,37	0,28	0,26	0,21
Кожа	0,22	0,19	0,30	0,24
Мышца бедра	0,24	0,20	0,28	0,23
Опухоль	—	—	0,43	0,31

Рис. 2. Динамика изменения КДН у мышей с карциномой Эрлиха в различные сроки после внутривенного введения ^{68}Ga -NODA-АГ.

Диагностическую эффективность ^{68}Ga -NODA-АГ оценивали по коэффициентам дифференциального накопления (КДН), рассчитанным как частное от деления величин концентрации активности в опухоли и остальных органах и тканях. Уже через 5 мин после введения накопление ^{68}Ga -NODA-АГ в опухоли было выше, чем в большинстве органов и тканей. В дальнейшем за счёт ускоренного клиренса внутренних органов по сравнению с опухолевой тканью наблюдался рост численных значений КДН со временем (рис. 2). Отношения опухоль/кровь возрастали с 0,59 в срок 5 мин до 3,43 в срок 2 ч после введения ^{68}Ga -NODA-АГ. КДН опухоль/мышца за

2 ч увеличивались с 2,19 до 8,35. Обращают на себя внимание низкие (меньше 1) значения КДН опухоль/почки, опухоль/печень и опухоль/селезенка, что свидетельствует о повышенной концентрации ^{68}Ga -NODA-АГ в этих органах по сравнению с опухолью.

В крови у мышей с опухолью начальная концентрация ^{68}Ga -NODA-АГ была ниже, чем у интактных мышей, однако в сроки 2 и 3 ч концентрация ^{68}Ga -NODA-АГ у мышей с карциномой Эрлиха была в 3-5,5 раза выше, чем у интактных мышей ($p < 0,05$). У интактных животных концентрация активности в крови составляла 0,02-8,41 %/г, а у мышей с опухолью – 0,11-5,35 %/г (табл. 1).

Наиболее высокий уровень активности был отмечен в почках (табл. 1). У здоровых мышей содержание ^{68}Ga -NODA-АГ в почках достигало 24,82 %/г в срок 5 мин, снижаясь за 1 ч более чем в 8 раз – до 2,99 %/г и продолжая снижаться до конца исследования. У мышей с опухолью максимальное содержание ^{68}Ga -NODA-АГ было существенно ниже (до 14,21 %/г), однако в последующие сроки за счёт быстрого выведения концентрация ^{68}Ga -NODA-АГ в почках быстро снижалась до 1,85-3,18 %/г. Вероятно, это связано с элиминацией препарата через мочевыделительную систему. Высокие уровни радиоактивности в почках были отмечены при введении других аналогов глюкозы, меченных различными радионуклидами [6, 11, 13]. Следует отметить, что минимальные значения периодов полувыведения ^{68}Ga -NODA-АГ в обеих группах животных были отмечены в почках, что свидетельствует о быстром выведении активности из данного органа.

Минимальная концентрация активности была зарегистрирована в головном мозге. У интактных мышей накопление ^{68}Ga -NODA-АГ не превышало 0,32 %/г, а у мышей с опухолью – 0,21 %/г (табл. 1). Эта особенность отличает ^{68}Ga -NODA-АГ и другие меченные ^{68}Ga производные глюкозы от ^{18}F -ФДГ, концентрация которой в головном мозге, по разным данным, может составлять от 2,36 %/г до 5,81 %/г [11, 12]. Поэтому ^{68}Ga -NODA-АГ может применяться для дифференциальной диагностики опухолей головного мозга.

В остальных органах и тканях содержание ^{68}Ga -NODA-АГ было невелико. Лишь у мышей с карциномой Эрлиха была отмечена повышенная концентрация ^{68}Ga -NODA-АГ (0,63-1,51 %/г) в селезёнке (табл. 1). Важно, что в отличие от ^{18}F -ФДГ, накопление ^{68}Ga -NODA-АГ в сердце было низким [11, 12].

Важной особенностью фармакокинетики ^{68}Ga -NODA-АГ в организме мышей-опухоленосителей являлось замедленное выведение активности из внутренних органов и тканей по сравнению с интактными животными (табл. 2). Исключение составил лишь головной мозг: выведение ^{68}Ga -NODA-АГ у мышей с опухолью осуществлялось быстрее, чем у здоровых животных. Тем не менее, значения периодов биологического и эффективного полувыведения для обеих групп животных не превышали 1 ч, что является положительной характеристикой диагностического препарата.

Заключение

Таким образом, при внутривенном введении ^{68}Ga -NODA-АГ мышам с карциномой Эрлиха накопление активности в опухоли составило 0,31-3,19 %/г, что превышало аналогичные величины в большинстве органов и тканей на протяжении всего срока наблюдения. Наиболее высо-

кий уровень активности как у интактных мышей, так и у мышей с карциномой Эрлиха, был зарегистрирован в почках, а минимальный – в головном мозге. Статистически значимые различия в концентрации $^{68}\text{Ga-NODA-AG}$ у здоровых животных и животных с опухолью были отмечены преимущественно через 5 мин после введения препарата. Обе группы животных характеризовались быстрым выведением активности из внутренних органов: значения периодов биологического и эффективного полувыведения не превышали 1 ч. При этом выведение $^{68}\text{Ga-NODA-AG}$ из всех органов и тканей, за исключением головного мозга, у мышей с опухолью осуществлялось медленнее, чем у интактных мышей. Следовательно, параметры фармакокинетики $^{68}\text{Ga-NODA-AG}$ являются оптимальными для диагностических препаратов, что предполагает возможность применения $^{68}\text{Ga-NODA-AG}$ для визуализации опухолей.

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.

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году /под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с.
2. **Петриев В.М., Тищенко В.К., Красикова Р.Н.** ^{18}F -ФДГ и другие меченые производные глюкозы для использования в радионуклидной диагностике онкологических заболеваний (обзор) //Химико-фармацевтический журнал. 2016. Т. 50, № 4. С. 3-14.
3. **Potter M., Newport E., Morten K.J.** The Warburg effect: 80 years on //Biochem. Soc. Trans. 2016. V. 44. P. 1499-1505.
4. **Gogvadze V., Orrenius S., Zhivotovsky B.** Mitochondria in cancer cells: what is so special about them? //Trends Cell Biol. 2008. V. 18, N 4. P. 165-173.
5. **Тищенко В.К., Петриев В.М., Завестовская И.Н., Иванов С.А., Каприн А.Д.** Остеотропные радиофармацевтические препараты на основе фосфоновых кислот и ^{68}Ga (обзор) //Радиация и риск. 2020. Т. 29, № 1. С. 102-119.
6. **Feng H., Wang X., Chen J., Cui J., Gao T., Gao Y., Zeng W.** Nuclear imaging of glucose metabolism: beyond ^{18}F -FDG //Contrast Media Mol. Imaging. 2019. V. 2019. ID 7954854.
7. **Тищенко В.К., Петриев В.М., Михайловская А.А., Сморызанова О.А., Иванов С.А., Каприн А.Д.** Фармакокинетические свойства нового остеотропного соединения на основе N,N,N'-этилендиамин-тетраakis(метилефосфофоновой кислоты), меченной ^{68}Ga , у интактных крыс и крыс с экспериментальной моделью костной мозоли //Радиация и риск. 2019. Т. 28, № 4. С. 108-117.
8. **Тищенко В.К., Петриев В.М., Михайловская А.А., Степченкова Е.Д., Тимошенко В.Ю., Постнов А.А., Завестовская И.Н.** Экспериментальное изучение биораспределения новых остеотропных соединений на основе фосфоновых кислот и галлия-68 //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 168, № 12. С. 739-743.
9. **Velikyan I.** Prospective of ^{68}Ga -radiopharmaceutical development //Theranostics. 2014. V. 4, N 1. P. 47-80.
10. **Jalilian A.R.** An overview on Ga-68 radiopharmaceuticals for positron emission tomography applications //Iran J. Nucl. Med. 2016. V. 24, N 1. P. 1-10.
11. **Yang Z., Xiong C., Zhang R., Zhu H., Li C.** Synthesis and evaluation of ^{68}Ga -labeled DOTA-2-deoxy-D-glucosamine as a potential radiotracer in μPET imaging //Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2012. V. 2, N 4. P. 499-507.
12. **Zhang Y.H., Bryant J., Kong F.L., Yu D.F., Mendez R., Kim E.E., Yang D.J.** Molecular imaging of mesothelioma with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECG and ^{68}Ga -ECG //J. Biomed. Bio technol. 2012. V. 2012. ID 232863.
13. **Tishchenko V.K., Petriev V.M., Mikhailovskaya A.A., Smoryzanova O.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D.** Preliminary biological evaluation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -glucosamine as a potential radiotracer for tumor imaging //J. Phys: Conf. Series. 2020. V. 1439. P. 012033.

Pharmacokinetics of ^{68}Ga -NODA-aminoglucose in mice with Ehrlich carcinoma

Tishchenko V.K.¹, Petriev V.M.^{1,2}, Mikhailovskaya A.A.¹, Fedorova A.V.¹,
Stepchenkova E.D.¹, Ekatoва T.Yu.¹

¹ A. Tsyb MRRC, Obninsk;

² National Research Nuclear University MEPhI, Moscow

The clinical application of Positron Emission Tomography (PET) is growing in Russia. To increase the accessibility of PET-procedures for the general public, the development of cost-effective radio-tracers has become of particular importance. The paper presents results of the study of pharmacokinetic properties of the new compound contained based on NODA-aminoglucose and generate radionuclide gallium-68 (^{68}Ga -NODA-AG). Intact outbred mice and mice with subcutaneously inoculated Ehrlich carcinoma were taken in the study. Concentration of ^{68}Ga -NODA-AG was measured by direct radiometry. The same method was used for calculation of biological and effective half-lives of the radiopharmaceutical. Binding efficacy of ^{68}Ga with NODA-AG was above 95%. The content of radiochemical impurities was less than 5%. Specific activity of ^{68}Ga -NODA-AG in the tumor reduced from 3.19 %/g in 5 minutes after the radiotracer administration to 0.93 %/g, 0.34 %/g and 0.31 %/g in 1, 2, 3 hours respectively. Because an increased amount of radioactivity is accumulated in the tumor as compared with healthy tissues and organs the rate of ^{68}Ga -NODA-AG clearance from the tumor tissue was relatively low. The compound was cleared by renal route. It should be stressed that ^{68}Ga -NODA-AG concentration in the brain and the heart was low. Accumulation of radioactivity in tumor-bearing mice was lower than in intact animals mainly at early stages of the study. Biological and effective half-lives of the radiopharmaceutical in all organs and tissues except for the brain were higher in tumor-bearing mice than in intact animals. The obtained results allow making the following conclusion: the pharmacokinetic properties of ^{68}Ga -NODA-AG are optimal for diagnostic radiopharmaceuticals.

Key words: *gallium-68, aminoglucose, positron emission tomography, Ehrlich carcinoma, radiopharmaceutical, biological and effective half-lives.*

References

1. The status of cancer care for the population in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, NMRRRC, 2019. 236 p. (In Russian).
2. **Petriev V.M., Tishchenko V.K., Krasikova R.N.** ^{18}F -FDG and other labeled glucose derivatives for use in radionuclide diagnosis of oncological diseases (review). *Pharm. Chem. J.*, 2016, vol. 50, no. 4, pp. 209-220.
3. **Potter M., Newport E., Morten K.J.** The Warburg effect: 80 years on. *Biochem. Soc. Trans.*, 2016, vol. 44, pp. 1499-1505.
4. **Gogvadze V., Orrenius S., Zhivotovsky B.** Mitochondria in cancer cells: what is so special about them? *Trends Cell Biol.*, 2008, vol. 18, no. 4, pp. 165-173.
5. **Tishchenko V.K., Petriev V.M., Zavestovskaya I.N., Ivanov S.A., Kaprin A.D.** Bone-seeking radiopharmaceuticals based on phosphonic acids and gallium-68 (review). *Radiatsiya i Risk – Radiation and Risk*, 2020, vol. 29, no. 1, pp. 102-119. (In Russian).
6. **Feng H., Wang X., Chen J., Cui J., Gao T., Gao Y., Zeng W.** Nuclear imaging of glucose metabolism: beyond ^{18}F -FDG. *Contrast Media Mol. Imaging*, 2019, vol. 2019, ID 7954854.
7. **Tishchenko V.K., Petriev V.M., Mikhailovskaya A.A., Smoryzanova O.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D.** Pharmacokinetic properties of a new bone-seeking compound based on N,N,N',N'-ethylenediamine-tetrakis(methylene phosphonic acid) labeled with gallium-68 in intact rats and rats with experimental model of bone callus. *Radiatsiya i Risk – Radiation and Risk*, 2019, vol. 28, no. 4, pp. 108-117. (In Russian).

Tishchenko V.K. – Lead. Researcher, C. Sc., Biol.; **Petriev V.M.*** – Head of Lab., D. Sc., Biol., Prof. of MEPhI; **Mikhailovskaya A.A.** – Sen. Researcher, C. Sc., Biol.; **Fedorova A.V.** – Lead. Engineer; **Stepchenkova E.D.** – Junior Researcher; **Ekatoва T.Yu.** – Junior Researcher. A. Tsyb MRRC.

*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249035. Tel.: (484) 399-71-00; e-mail: petriev@mrcc.obninsk.ru.

8. **Tishchenko V.K., Petriev V.M., Mikhailovskaya A.A., Stepchenkova E.D., Timoshenko V.Yu., Postnov A.A., Zavestovskaya I.N.** Experimental investigation of biodistribution of new bone-seeking compounds based on phosphonic acids and gallium-68. *Bulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2019, vol. 168, no. 12, pp. 739-743. (In Russian).
9. **Velikyan I.** Prospective of ^{68}Ga -radiopharmaceutical development. *Theranostics*, 2014, vol. 4, no. 1, pp. 47-80.
10. **Jalilian A.R.** An overview on Ga-68 radiopharmaceuticals for positron emission tomography applications. *Iran J. Nucl. Med.*, 2016, vol. 24, no. 1, pp. 1-10.
11. **Yang Z., Xiong C., Zhang R., Zhu H., Li C.** Synthesis and evaluation of ^{68}Ga -labeled DOTA-2-deoxy-D-glucosamine as a potential radiotracer in μPET imaging. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2012, vol. 2, no. 4, pp. 499-507.
12. **Zhang Y.H., Bryant J., Kong F.L., Yu D.F., Mendez R., Kim E.E., Yang D.J.** Molecular imaging of mesothelioma with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECG and ^{68}Ga -ECG. *J. Biomed. Biothechnol.*, 2012, vol. 2012, ID 232863.
13. **Tishchenko V.K., Petriev V.M., Mikhailovskaya A.A., Smoryzanova O.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D.** Preliminary biological evaluation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -glucosamine as a potential radiotracer for tumor imaging. *J. Phys.: Conf. Series*, 2020, vol. 1439, pp. 012033.