© **Коллектив авторов**, 2013
УДК 615.849.2.03:616.7-092.9

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПРИГОДНОСТИ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ^{188}RE-ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА

Л.В. Волознев[1], **О.Е. Клементьева**[2], кандидат биологических наук,
В.Н. Корсунский[2], доктор медицинских наук, профессор,
Н.П. Лысенко[1], доктор биологических наук, профессор

[1]Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина,
[2]Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России

E-mail: adrenoblocator@gmail.com

Представлены результаты распределения радиофармацевтического препарата (РФП) ^{188}Re-золедроновая кислота в организме крыс с моделью костной патологии при внутривенном введении. Распределение РФП ^{188}Re-золедроновая кислота характеризуется интенсивным накоплением в скелете (до 31,8% от введенной активности) и высокой скоростью выведения из организма в целом (до 60,4% через 3 ч после введения препарата). При этом накопление препарата в создаваемой у животных области костной патологии в среднем в 3,0 раза выше, чем в здоровой костной ткани, а эффективный период полувыведения равен 7,86 ч. Полученные результаты дают основание говорить о перспективности применения РФП ^{188}Re-золедроновая кислота для терапии патологии, сопровождающейся ремоделированием костной ткани, в том числе метастатических поражений скелета.

Ключевые слова: *радиофармацевтический препарат, золедроновая кислота, рений-188, скелет, терапия*

EXPERIMENTAL EVALUATION OF FUNCTIONALITY OF RADIOPHARMACEUTICAL ^{188}RE-ZOLEDRONIC ACID

L.V. Voloznev[1], O.E. Klementyeva[2], V.N. Korsunsky[2], N.P. Lysenko[1]
[1]Moscow state academy of veterinary medicine and biotechnology named K.I. Skryabin, Moscow, Russian Federation
[2]A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

The results of biodistribution of intravenously administrated ^{188}Re-zoledronic acid in rats' body on the model of bone lesions (callus) are presented. Experiments showed that the complex of ^{188}Re-zoledronic acid has the bone-seeking distribution (up to 31,8% ID/skeleton) and high rate of excretion (after 3 hours 60,4% ID is excreted). In this case, the rate of accumulation of the drug in the created field of bone pathology in the animal is 3,0 times more if compared with the rate of its accumulation in the healthy bone, and the effective half-life (Teff.) is equal to 7,86 h. The results give the reason to talk about the prospects of ^{188}Re-zoledronic acid for treatment of bone disease, accompanied by remodeling of the bone tissue, including skeletal metastases.

Key words: *radiopharmaceutical, zoledronic acid, rhenium-188, a skeleton, therapy*

ВВЕДЕНИЕ

Одним из серьезных осложнений онкологических заболеваний различной локализации, несмотря на современную противоопухолевую терапию, является развитие костных метастазов. Метастатическое поражение скелета сопровождается ремоделированием пораженных участков кости вследствие стимуляции опухолевыми клетками костного обмена [7, 9]. При этом основным клиническим проявлением поражения костей является болевой синдром, нарастающий по мере прогрессирования процесса, резко снижающий качество жизни, способствующий развитию тревоги, депрессии и приводящий к стойкой инвалидизации [2, 4, 5].

Наиболее перспективный метод паллиативной терапии при метастатическом поражении скелета – радионуклидная терапия. При ее применении возможно формирование высоких поглощенных доз непосредственно в патологических очагах, при этом облучение здоровых органов и тканей минимальное. Радионуклидная терапия позволяет получить выраженный паллиативный эффект при метастазах рака молочной железы, предстательной железы, легких и др. [1, 8]. Преимуществом радионуклидной терапии является также то, что активность накапливается во всех метастазах одновременно. Это свойство позволяет применять радиофармацевтические препараты (РФП) для успешного ле-

чения диссеминированных метастазов (в том числе бессимптомных) [3, 6]. Поэтому основной задачей радиофармацевтики является разработка новых и совершенствование существующих препаратов для таргетной доставки радионуклида к патологическому очагу.

Бисфосфонаты, в том числе золедроновая кислота, как таргетные носители для эмиттеров обладают оптимальными характеристиками для выполнения данных задач, характеризуясь высокоселективной тропностью к костной ткани. Радионуклид ^{188}Re по ядерно-физическим характеристикам соответствует требованиям, предъявляемым к радионуклиду терапевтического назначения: высокая энергия β^--излучения (E_{max}=2,120 МэВ) и короткий период полураспада ($t_{1/2}$=17,0 ч). Способность ^{188}Re связываться с бисфосфонатами позволяет образованным комплексным соединениям избирательно накапливаться в патологически измененных участках кости, сопровождающихся ее ремоделированием, при меньшем накоплении в интактной костной ткани и окружающих мягких тканях. Кроме того, ^{188}Re является как β-, так и γ-излучателем, благодаря чему меченные ^{188}Re бисфосфонаты можно применять как для терапии опухолевых заболеваний костной ткани, так и для визуализации распределения препарата *in vivo* [6].

Целью данной работы являлось изучение распределения РФП ^{188}Re-золедроновая кислота в организме крыс с моделью костной патологии (ремоделирования кости) для оценки возможности использования в клинической практике для терапии метастатических поражений скелета.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучение функциональной пригодности препарата ^{188}Re-золедроновая кислота основывалось на определении динамики распределения РФП в органах и тканях крыс. В эксперименте было использовано 15 крыс с моделью костной патологии, массой 180–230 г.

На каждую временную точку использовали 3 животных. Всем животным препарат ^{188}Re-золедроновая кислота вводили в хвостовую вену (А=1,2 мКи/кг, золедроновая кислота – 0,3 мг/кг). Через 1, 3, 5, 24 и 48 ч проводили эвтаназию декапитацией, после чего в органах и тканях определяли содержание РФП методом прямой радиометрии с помощью автоматического гамма-счетчика «Wizard» версии 2480 фирмы PerkinElmer/Wallac (Финляндия). Полученные результаты рассчитывали в % от введенного количества на орган и на 1 г ткани.

Коэффициент дифференциального накопления (КДН) определяли на основании данных прямой радиометрии и рассчитывали как частное от деления величин концентраций ^{188}Re-золедроновая кислота в исследуемых органах (большеберцовая кость с переломом/интактная кость, большеберцовая кость с переломом/мышечная ткань, большеберцовая кость с переломом/кровь).

Данные о периодах эффективного полувыведения определялись на основании экспоненциальной математической модели динамики распределения препарата ^{188}Re-золедроновая кислота в органах и тканях и рассчитывались в программе OLINDA 1.0 согласно:

$$Тэф = \frac{T_{физ} \times T_{биол}}{T_{физ} + T_{биол}},$$

где $T_{физ}$ – период полураспада ^{188}Re, $T_{биол}$ – период биологического полувыведения препарата ^{188}Re-золедроновая кислота.

Костная патология имитировалась переломом большеберцовой кости. Манипуляции с животными проводили под хлоралгидратным наркозом. Животных наркотизировали путем внутрибрюшинного введения раствора хлоралгидрата в физиологическом растворе из расчета 400 мг на 1 кг массы тела. В течение последующих 14 дней после создания закрытого перелома формировалась костная мозоль, которая и служила моделью костной патологии.

Все полученные данные обработаны методами математической статистики с применением пакетов прикладных программ «OriginLab Pro 7.5» и «Microsoft Excel». Для каждого исследуемого признака определяли среднюю арифметическую величину (M) и стандартную ошибку средней (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Как показали результаты изучения распределения препарата в организме крыс с моделью костной патологии, он обладает ярко выраженной остеотропностью и высокой скоростью выведения (табл. 1). Уже через 1 ч после введения РФП в скелете накапливается 25,7% от введенной активности. На протяжении последующих 4 ч содержание препарата в костной ткани остается достаточно высоким, составляя 29,5%, и к 5-му часу становится максимальным – 31,8%. Через 24 ч содержание препарата в костной ткани начинает незначительно снижаться и к 24 ч составляет 22,7%.

Препарат быстро выводится из крови. Через 1 ч после введения его концентрация не превышает 0,5%/мл, через 5 ч – 0,1%/мл, через 24 ч после введения эта величина может считаться следовой.

Выведение препарата происходит через мочевыделительную систему и отличается высокой скоростью. Через 1 ч после внутривенного введения в среднем 38,7% препарата выводится из организма с мочой, к 3-му часу выводится 51,4% от введенной активности. В целом за 3 ч из организма экскретируется до 60,4% от введенной активности.

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕПАРАТА ^{188}RE-ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ КРЫС-САМОК С МОДЕЛЬЮ КОСТНОЙ ПАТОЛОГИИ ПОСЛЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ (% ОТ ВВЕДЕННОЙ ДОЗЫ НА 1 г ТКАНИ; M±m)

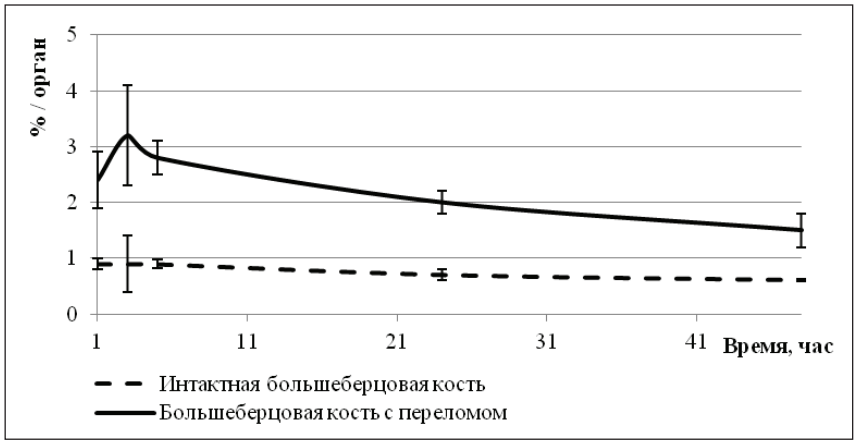
Органы/ткани	1 ч	3 ч	5 ч	24 ч	48 ч
Кровь, 1 мл	0,5±0,03	0,2±0,05	0,1±0,02	**	**
Желудок	0,3±0,07	0,4±0,04	0,4±0,04	0,03±0,01	**
Печень	0,2±0,02	0,1±0,05	0,09±0,01	0,02±0,01	**
Почки	2,4±0,7	2,3±0,8	2,4±0,2	1,0±0,02	0,7±0,02
Мочевой пузырь (наполненный)	38,7±3,4*	51,4±5,8*	–	–	–
Мышца	0,06±0,01	0,02±0,01	0,03±0,01	**	**
Скелет	25,7±2,43*	29,5±2,7*	31,8±5,4*	22,7±1,4*	20,1±0,81*
Выведение из организма в целом	57,0	60,4	59,0	74,1	77,7

* – % от введенной активности на орган, ** – фоновое значение.

Накопление препарата в области костной патологии в среднем в 3 раза выше, чем в здоровой костной ткани (см. рисунок).

Полученные значения КДН подтверждают выраженную остеотропность препарата с гиперфиксацией в области ремоделирования кости. Значения коэффициентов дифференциального накопления (КДН) интактная кость/костная патология в пределах 2,5–3,6 свидетельствуют о специфическом накоплении РФП ^{188}Re-золедроновая кислота в очагах ремоделирования кости и дают основание предполагать возможность достижения высокой терапевтической дозы β-излучения в патологическом очаге (табл. 2).

Эффективный период полувыведения из организма в целом ($T_{эф}$) составляет 7,86 ч. При определении $T_{эф}$ для интактной кости и кости с переломом получены сравнимые значения: соответственно 13,87 и 13,40 ч. Однако следует принимать во внимание, что при сравнимом периоде эффективного полувыведения уровень накопления препарата в костной мозоли в 2,5–3,6 раза больше, чем в интактной костной ткани. Поэтому ожидается, что подведенная доза β-излучения в области костной патологии будет в несколько раз больше, чем в интактной костной ткани, при равной скорости выведения, что также позволит снизить излишнюю миелотоксичность.



Динамика накопления (% от введеной активности на кость) ^{188}Re-золедроновая кислота в очаге ремоделирования кости и в интактной области

Таблица 2

ЗНАЧЕНИЯ КДН ПРЕПАРАТА ^{188}RE-ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА У ЖИВОТНЫХ С МОДЕЛЬЮ КОСТНОЙ ПАТОЛОГИИ

КДН	1 ч	3 ч	5 ч	24 ч	48 ч
Кость с переломом / кровь	4,0	11,5	18,0	*	*
Кость с переломом / мышечная ткань	33,3	115,0	60,0	*	*
Кость с переломом / интактная кость	2,7	3,6	3,1	2,9	2,5

* – Не определено, так как значение в знаменателе равно фоновому.

ВЫВОДЫ

Экспериментальные данные по изучению РФП ^{188}Re-золедроновая кислота показали остеотропное распределение препарата, специфическое его накопление в области ремоделирования кости и высокую скорость выведения из организма. Величина накопления в очаге ремоделирования кости дает основание предполагать туморотропность в очагах метастатического поражения скелета. Динамика накопления в области костной патологии предполагает достижение терапевтической дозы β-излучения в патологическом очаге.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения препарата ^{188}Re-золедроновая кислота в клинической практике для терапии костной патологии, сопровождающейся ремоделированием костной ткани, в том числе при метастатическом поражении скелета.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Выражаем благодарность в неоценимой помощи при проведении работ сотрудникам Отдела радиационных технологий медицинского назначения ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России к.х.н. Кодиной Г.Е., Малышевой А.О.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гулидов И.А., Краснов Е.В., Лукьянова Е.В. и др. Паллиативная лучевая терапия костных метастазов рака молочной железы // Мед. физика. – 2010; 3: 5–10.
2. Иванов В.Г., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и др. Бифосфонаты в клинической онкологии: использование у больных солидными опухолями // Фарматека – 2007; 18 (152): 23–8.
3. Петриев В.М., Афанасьева Е.Л., Скворцов В.Г. Остеотропные радиофармпрепараты на основе фосфоновых кислот для лечения костных метастазов человека (обзор) // Хим.-фарм. журн. – 2008; 5 (42): 82–90.
4. Рыжков А.Д. Современная тактика системной радиотерапии хлоридом стронция-89 в комплексном лечении больных с метастатическим поражением костей. Дис. … докт. медицинских наук. – М., 2008. – 245 с.
5. Цыб А.Ф., Крылов В.В., Дроздовский Б.Я. и др. Радионуклидная терапия самарием-оксабифором, Sm-153 при раке молочной и предстательной железы с метастазами в кости // Сиб. онкол. журн. – 2006; 3: 8–17.
6. Liepe K., Kotzerke J. A comparative study of 188Re–HEDR, 186Re–HEDR, 153Sm–EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases // Nucl. Med. Communication. – 2007; 18 (28): 623–30.
7. Roodman David G. Mechanisms of Bone Metastasis // The New Engl. J. of Med. – 2004; 350: 1655–64.
8. Russell R. et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy // Osteoporos Int – 2008; 19: 733–59.
9. Wolf K., Mazo I., Leung H. et al. Compensation mechanism in tumor cell migration: mesenchymal-amoeboid transition after blocking of pericellular proteolysis // J. Cell. Biol. – 2003; 160: 267–77.