

В. М. Петриев, В. К. Подгородниченко, О. А. Сморицкая, В. Г. Скворцов

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ БИФОСФОНАТА, МЕЧЕННОГО АКТИНИЕМ-225, В ОРГАНИЗМЕ ИНТАКТНЫХ МЫШЕЙ

ФГБУ "Медицинский радиологический научный центр" Министерства здравоохранения РФ (МРНЦ Минздравсоцразвития России), Обнинск, Калужская обл., Россия

Изучена фармакокинетика ^{225}Ac -КОЭДФ и $^{225}\text{AcCl}_3$ в организме интактных мышей после внутривенного введения препаратов. Результаты исследований показали, что в отличие от свободного ^{225}Ac препарат ^{225}Ac -КОЭДФ быстро элиминируется из организма. Небольшая часть ^{225}Ac , вероятно, отщепляется от КОЭДФ и адсорбируется печенью и костной тканью по аналогии с кинетикой ^{225}Ac . Накопление ^{225}Ac -КОЭДФ в большинстве мягких органов и тканей статистически достоверно ниже, чем несвязанного ^{225}Ac . Тропность $^{225}\text{AcCl}_3$ к костной ткани выше, чем ^{225}Ac -КОЭДФ. Высокий уровень активности в костях сохраняется в течение всего срока исследования (10 сут).

Ключевые слова: 1-гидроксиэтилидендифосфоновая кислота; актиний-225; фармакокинетика.

В середине 1990-х гг. начались активные исследования по разработке принципиально новых радиофармпрепаратов (РФП) на основе альфа-излучающих радионуклидов для радионуклидной терапии микроопухолей и микрометастазов. Разработка РФП на основе α -излучающих радионуклидов для лечения опухолей различной локализации является одним из наиболее перспективных направлений в современной радиофармацевтике. Это связано с тем, что α -излучающие радионуклиды создают высокий терапевтический эффект за счет внутриклеточного облучения злокачественной опухоли [1]. При этом короткий пробег α -частиц в тканях обеспечивает низкую поглощенную дозу на здоровые органы и ткани.

В работах [2–9] предлагается использовать альфа-излучающие радионуклиды для терапии заболеваний с моноклеточными нарушениями, такие как лейкомиа и микрометастазы карцином. Из α -излучающих радионуклидов наиболее перспективен ^{213}Bi ($T_{1/2} = 46$ мин), так как он является генераторным радионуклидом ($^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$). Время максимального накопления ^{213}Bi в генераторе составляет около 5 ч, поэтому элюат ^{213}Bi можно получать 2 раза в день [10].

Радионуклид ^{213}Bi ($T_{1/2} = 46$ мин) излучает α -частицы с высокой энергией (8,35 МэВ), коротким пробегом (около 80 мкм) и высокой линейной передачей энергии (ЛПЭ), в 100 раз превышающей таковую для β -частиц [3]. Это обеспечивает высокую биологическую эффективность и приводит к двойному разрыву ДНК. Применение альфа-иммунотерапии с использованием специфичных моноклональных антител и ^{213}Bi позволяет убивать клетки микрометастазов и циркулирующих опухолевых клеток с минимальным повреждением здоровых клеток [3].

В некоторых публикациях [11, 12] отмечается, что для лечения метастазов скелета наиболее подходящими по ядерно-физическим характеристикам являются: ^{225}Ac ($T_{1/2} = 10,0$ сут), ^{223}Ra ($T_{1/2} = 11,43$ сут), ^{224}Ra ($T_{1/2} = 3,74$ сут) и ^{227}Th ($T_{1/2} = 18,7$ сут). В этих публи-

кациях отмечается [11, 12], что из перечисленных предпочтительнее использовать для лечения костных метастазов радионуклиды ^{223}Ra и ^{224}Ra , так как радий является аналогом щелочно-земельных элементов (кальций, стронций, барий), обладающих высоким сродством к костной ткани. В работах [13, 14] отмечается, что радионуклиды ^{223}Ra и ^{224}Ra являются перспективными для использования их в медико-биологических исследованиях. ^{224}Ra был использован в течение многих лет для лечения анкилозирующего спондилита [15–17]. Однако ^{223}Ra ($T_{1/2} = 11,43$ сут) является наиболее оптимальным радионуклидом для лечения костных метастазов по сравнению с ^{224}Ra ($T_{1/2} = 3,74$ сут), несмотря на то, что период полураспада ^{223}Ra более чем в 3 раза больше, чем у ^{224}Ra . Это связано с тем, что дочерний радионуклид ^{220}Rn ($T_{1/2} = 55,6$ с), образующийся при распаде ^{224}Ra , успевает диффундировать из костной ткани, тогда как при распаде ^{223}Ra образуется дочерний радионуклид ^{219}Rn с коротким периодом полураспада ($T_{1/2} = 3,9$ с), который практически полностью распадается в месте локализации материнского радионуклида ^{223}Ra [18, 19].

Радионуклиды ^{224}Ra ($T_{1/2} = 3,66$ сут) и ^{223}Ra ($T_{1/2} = 11,4$ сут) исследованы для терапии костных опухолей у крыс и человека [17, 20, 21]. ^{224}Ra использован для лечения анкилозирующего спондилита, связанного с высоким риском вторичного рака [22]. ^{227}Th -ЕДТМФ (EDTMP), продуктом распада которого является ^{223}Ra , предложен в качестве препарата для лечения костных метастазов [23].

Данные по фармакокинетике монокалийевой соли гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты, меченной ^{225}Ac (^{225}Ac -КОЭДФ), в литературе отсутствуют. В связи с этим представляет научно-практический интерес изучение фармакокинетических характеристик ^{225}Ac -КОЭДФ в организме лабораторных животных.

Для определения возможности использования ^{225}Ac -КОЭДФ в радионуклидной терапии костных ме-

Сравнительные данные фармакокинетики ^{225}Ac -КОЭДФ и $^{225}\text{AcCl}_3$ в организме интактных мышей после внутривенного введения препаратов (в % на 1 г массы органов и тканей)

№ пп	Наименование органа, ткани	Наименование препарата	Время после введения препарата								
			5 мин	1 ч	3 ч	1 сут	2 сут	3 сут	5 сут	7 сут	10 сут
1	Кровь	^{225}Ac -КОЭДФ	5,78 ± 0,39	1,18 ± 0,17	0,55 ± 0,04	0,17 ± 0,02	0,071 ± 0,011	0,069 ± 0,012	0,061 ± 0,007	0,065 ± 0,004	0,019 ± 0,003
		$^{225}\text{AcCl}_3$	7,76 ± 0,26	1,53 ± 0,19	0,55 ± 0,07	0,33 ± 0,04	0,27 ± 0,01	0,26 ± 0,01	0,27 ± 0,02	0,29 ± 0,06	0,16 ± 0,02
		<i>p</i>	< 0,01	> 0,1	> 0,5	< 0,02	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,002
2	Щитовидная железа	^{225}Ac -КОЭДФ	18,5 ± 1,32	23,1 ± 4,76	27,9 ± 8,72	22,7 ± 0,81	22,7 ± 2,60	24,8 ± 7,07	21,9 ± 1,40	8,03 ± 2,57	7,07 ± 1,90
		$^{225}\text{AcCl}_3$	57,9 ± 10,2	64,1 ± 6,30	72,4 ± 14,5	75,1 ± 5,47	88,8 ± 12,5	57,9 ± 7,34	14,5 ± 1,19	14,0 ± 2,78	9,19 ± 1,32
		<i>p</i>	< 0,02	< 0,002	< 0,002	< 0,001	< 0,002	< 0,02	< 0,002	> 0,1	> 0,5
3	Легкие	^{225}Ac -КОЭДФ	4,01 ± 0,22	1,60 ± 0,11	1,14 ± 0,05	1,00 ± 0,26	0,45 ± 0,02	0,47 ± 0,031	0,51 ± 0,06	0,50 ± 0,08	0,29 ± 0,05
		$^{225}\text{AcCl}_3$	5,62 ± 0,30	2,46 ± 0,25	2,27 ± 0,24	1,27 ± 0,09	1,29 ± 0,21	1,09 ± 0,14	0,92 ± 0,14	0,97 ± 0,02	0,95 ± 0,16
		<i>p</i>	< 0,01	< 0,02	< 0,01	> 0,25	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,001	< 0,02
4	Печень	^{225}Ac -КОЭДФ	1,85 ± 0,06	4,85 ± 0,11	8,38 ± 1,10	10,8 ± 0,84	8,35 ± 0,52	8,12 ± 0,68	9,01 ± 0,34	9,98 ± 0,75	7,78 ± 0,62
		$^{225}\text{AcCl}_3$	16,9 ± 2,39	22,6 ± 1,82	22,2 ± 0,89	24,1 ± 3,64	28,3 ± 2,12	27,8 ± 1,00	20,3 ± 3,21	18,4 ± 0,79	15,1 ± 2,31
		<i>p</i>	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,02	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,001	< 0,02
5	Почки	^{225}Ac -КОЭДФ	17,0 ± 1,54	13,7 ± 1,55	15,3 ± 1,59	7,42 ± 0,88	4,22 ± 0,39	4,08 ± 0,43	4,11 ± 0,31	3,88 ± 0,35	1,10 ± 0,02
		$^{225}\text{AcCl}_3$	12,3 ± 1,50	9,46 ± 0,37	9,85 ± 0,90	10,7 ± 0,72	9,55 ± 0,67	8,83 ± 0,53	8,20 ± 0,64	8,13 ± 1,20	4,08 ± 0,14
		<i>p</i>	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,02	< 0,001
6	Сердце	^{225}Ac -КОЭДФ	2,41 ± 0,05	2,46 ± 0,18	2,28 ± 0,10	0,64 ± 0,07	0,34 ± 0,04	0,42 ± 0,10	0,36 ± 0,03	0,37 ± 0,04	0,13 ± 0,01
		$^{225}\text{AcCl}_3$	8,28 ± 0,58	8,66 ± 0,93	7,28 ± 0,90	1,52 ± 0,11	1,58 ± 0,36	1,16 ± 0,09	0,78 ± 0,12	0,72 ± 0,06	0,60 ± 0,06
		<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,002	< 0,001	< 0,02	< 0,002	< 0,02	< 0,001	< 0,001
7	Селезенка	^{225}Ac -КОЭДФ	1,21 ± 0,06	0,78 ± 0,07	0,77 ± 0,11	0,76 ± 0,07	0,63 ± 0,07	0,53 ± 0,04	0,80 ± 0,18	0,36 ± 0,05	0,32 ± 0,06
		$^{225}\text{AcCl}_3$	3,16 ± 0,15	1,80 ± 0,10	1,40 ± 0,08	1,53 ± 0,18	1,76 ± 0,33	1,64 ± 0,15	2,18 ± 0,66	3,43 ± 0,56	3,55 ± 0,82
		<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,01	< 0,001	< 0,05	< 0,001	< 0,01
8	Желудок	^{225}Ac -КОЭДФ	2,38 ± 0,04	1,90 ± 0,20	2,18 ± 0,36	2,65 ± 0,66	1,47 ± 0,04	1,76 ± 0,48	0,73 ± 0,17	0,61 ± 0,04	0,29 ± 0,06
		$^{225}\text{AcCl}_3$	3,26 ± 0,27	3,11 ± 0,20	3,32 ± 0,20	2,09 ± 0,17	1,91 ± 0,22	1,39 ± 0,15	0,97 ± 0,16	1,06 ± 0,08	0,78 ± 0,14
		<i>p</i>	< 0,02	< 0,01	< 0,05	> 0,25	> 0,25	> 0,25	> 0,25	< 0,01	< 0,02
9	Кишечник	^{225}Ac -КОЭДФ	2,38 ± 0,04	1,90 ± 0,20	2,18 ± 0,36	2,65 ± 0,66	1,47 ± 0,04	1,76 ± 0,48	0,73 ± 0,17	0,61 ± 0,04	0,29 ± 0,06
		$^{225}\text{AcCl}_3$	4,32 ± 0,28	4,28 ± 0,57	4,00 ± 0,20	2,11 ± 0,49	1,97 ± 0,51	2,20 ± 0,23	1,25 ± 0,25	1,19 ± 0,19	1,13 ± 0,26
		<i>p</i>	< 0,001	< 0,02	< 0,05	> 0,25	> 0,25	> 0,25	> 0,25	> 0,05	> 0,05
10	Мозг головной	^{225}Ac -КОЭДФ	0,18 ± 0,01	0,070 ± 0,021	0,071 ± 0,015	0,050 ± 0,007	0,046 ± 0,009	0,036 ± 0,005	0,046 ± 0,008	0,043 ± 0,008	0,038 ± 0,005
		$^{225}\text{AcCl}_3$	0,20 ± 0,02	0,090 ± 0,015	0,10 ± 0,02	0,094 ± 0,013	0,090 ± 0,013	0,089 ± 0,009	0,090 ± 0,015	0,087 ± 0,012	0,078 ± 0,017
		<i>p</i>	> 0,25	> 0,25	> 0,25	< 0,05	< 0,05	< 0,02	< 0,02	< 0,05	< 0,05
11	Кожа	^{225}Ac -КОЭДФ	2,17 ± 0,18	0,86 ± 0,10	0,61 ± 0,06	0,42 ± 0,07	0,21 ± 0,05	0,23 ± 0,02	0,27 ± 0,03	0,26 ± 0,02	0,15 ± 0,01
		$^{225}\text{AcCl}_3$	3,50 ± 0,20	1,71 ± 0,25	0,97 ± 0,05	0,72 ± 0,11	0,74 ± 0,14	0,61 ± 0,08	0,62 ± 0,10	0,68 ± 0,03	0,60 ± 0,04
		<i>p</i>	< 0,002	< 0,01	< 0,02	< 0,05	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,001	< 0,001
12	Мышца	^{225}Ac -КОЭДФ	0,93 ± 0,03	0,31 ± 0,05	0,24 ± 0,02	0,18 ± 0,03	0,15 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,10 ± 0,02	0,088 ± 0,017	0,052 ± 0,011
		$^{225}\text{AcCl}_3$	1,73 ± 0,14	0,66 ± 0,08	0,42 ± 0,06	0,30 ± 0,02	0,25 ± 0,04	0,36 ± 0,09	0,26 ± 0,03	0,40 ± 0,08	0,19 ± 0,04
		<i>p</i>	< 0,002	< 0,01	< 0,05	< 0,02	< 0,05	< 0,05	< 0,02	< 0,01	< 0,02

Таблица 1 (продолжение)

№ пп	Наименование органа, ткани	Наименование препарата	Время после введения препарата								
			5 мин	1 ч	3 ч	1 сут	2 сут	3 сут	5 сут	7 сут	10 сут
13	Кость бедра	$^{225}\text{Ac-KOЭДФ}$	5,10 ± 0,33	6,06 ± 0,29	7,64 ± 0,39	8,51 ± 0,88	10,4 ± 0,67	10,8 ± 0,59	9,29 ± 0,90	10,2 ± 1,18	9,71 ± 0,83
		$^{225}\text{AcCl}_3$	6,18 ± 0,51	10,2 ± 1,23	13,9 ± 0,91	14,2 ± 2,53	15,5 ± 0,83	15,9 ± 1,43	18,5 ± 0,84	16,5 ± 2,24	16,9 ± 1,55
		<i>p</i>	> 0,1	< 0,02	< 0,001	> 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,001	< 0,05	< 0,01
14	Кость черепа	$^{225}\text{Ac-KOЭДФ}$	3,41 ± 0,48	4,55 ± 0,26	4,31 ± 0,25	4,52 ± 0,63	5,17 ± 0,24	4,63 ± 0,48	4,84 ± 0,31	5,57 ± 0,58	6,24 ± 0,42
		$^{225}\text{AcCl}_3$	3,28 ± 0,24	5,17 ± 0,62	5,85 ± 0,72	7,11 ± 0,81	7,19 ± 1,05	7,61 ± 0,25	8,29 ± 1,40	9,36 ± 0,77	9,37 ± 0,54
		<i>p</i>	> 0,5	> 0,25	< 0,05	< 0,05	> 0,1	< 0,002	< 0,05	< 0,05	< 0,01
15	Кость ребра	$^{225}\text{Ac-KOЭДФ}$	3,65 ± 0,97	3,35 ± 0,32	3,73 ± 1,12	5,81 ± 1,67	9,16 ± 2,37	3,71 ± 0,36	4,79 ± 1,19	3,74 ± 0,26	4,59 ± 0,49
		$^{225}\text{AcCl}_3$	5,05 ± 0,67	5,74 ± 1,00	9,92 ± 1,48	7,38 ± 1,29	11,1 ± 1,25	13,8 ± 3,28	7,92 ± 1,45	8,28 ± 0,89	6,62 ± 0,78
		<i>p</i>	> 0,1	> 0,1	< 0,05	> 0,25	> 0,25	> 0,05	> 0,1	< 0,01	< 0,05
16	Кость позвоночника	$^{225}\text{Ac-KOЭДФ}$	3,95 ± 0,18	4,08 ± 0,23	4,17 ± 0,40	4,93 ± 0,21	5,63 ± 0,41	4,93 ± 0,33	5,22 ± 0,35	5,97 ± 0,36	6,73 ± 0,51
		$^{225}\text{AcCl}_3$	4,66 ± 0,15	6,45 ± 0,43	7,44 ± 0,68	8,81 ± 0,65	8,55 ± 1,19	8,35 ± 0,85	10,6 ± 0,87	12,1 ± 2,30	11,2 ± 0,82
		<i>p</i>	< 0,05	< 0,02	< 0,02	< 0,001	< 0,05	< 0,01	< 0,002	< 0,05	< 0,01
17	Костная ткань средняя	$^{225}\text{Ac-KOЭДФ}$	4,03 ± 0,43	4,51 ± 0,13	4,97 ± 0,50	5,94 ± 0,73	7,59 ± 0,68	6,03 ± 0,19	6,03 ± 0,50	6,38 ± 0,57	6,82 ± 0,41
		$^{225}\text{AcCl}_3$	4,79 ± 0,34	6,89 ± 0,62	9,28 ± 0,71	9,38 ± 1,15	10,6 ± 0,99	11,4 ± 1,10	11,3 ± 0,97	11,5 ± 1,44	11,0 ± 0,80
		<i>p</i>	> 0,05	< 0,02	< 0,02	< 0,05	< 0,05	< 0,02	< 0,01	< 0,02	< 0,01

тастазов исследована фармакокинетика $^{225}\text{Ac-KOЭДФ}$ в организме лабораторных животных.

Экспериментальная часть

Для получения меченого препарата используют монокалиевую соль гидроксидэтилендифосфоновой кислоты (КОЭДФ), фармакопейное наименование — Ксидифон (20 % раствор, ФС 42-3184-95), производства ФГУП “Мосхимфармпрепараты” им. Н. А. Семашко, и раствор $^{225}\text{AcCl}_3$ в 0,4 М HCl производства ФГУП “ГНЦ РФ — Физико-энергетический институт им. А. И. Лейпунского”. Во флакон для инъекций вместимостью 10 мл помещают 0,1 мл 20 % раствора КОЭДФ, добавляют 0,9 мл 0,15 М NaCl и 1 мл раствора $^{225}\text{AcCl}_3$ (9,25 МБк) в 0,4 М HCl. Смесь перемешивают в течение 15 мин и титруют раствором 0,1 М NaOH до pH 3.

Состав инъекционного раствора препарата $^{225}\text{Ac-KOЭДФ}$: объем — 5 мл; КОЭДФ — 2 мг/мл; объемная активность — 1,85 МБк/мл (50 мкКи/мл).

Объемная активность $^{225}\text{AcCl}_3$ составляла 1,85 МБк/мл (50 мкКи/мл).

Радиохимическую чистоту меченого препарата определяли методом бумажной хроматографии. В качестве неподвижной фазы использовали Вагман-1 производства компании SIGMA (Англия), в качестве подвижной фазы использовали ацетон и 0,15 М раствор NaCl.

Радиохимическая чистота препарата $^{225}\text{Ac-KOЭДФ}$ составляла 90 – 92 %. Фармакокинетические исследо-

вания меченого препарата $^{225}\text{Ac-KOЭДФ}$ проводили на беспородных белых мышах массой 30 ± 5 г. Всего было использовано 72 животных. Животных поделили на 2 группы. На животных первой группы (36 крыс) изучали фармакокинетику $^{225}\text{Ac-KOЭДФ}$, на животных второй группы (36 крыс) изучали фармакокинетику $^{225}\text{AcCl}_3$. Биологические испытания радионуклида ^{225}Ac в виде $^{225}\text{AcCl}_3$ проводили в качестве контроля для препарата, меченного этим же радионуклидом. Интервал исследований составлял 5 мин — 10 сут. Каждому животному внутривенно (в хвостовую вену) вводили по 0,185 МБк (5,0 мкКи). $^{225}\text{Ac-KOЭДФ}$ и $^{225}\text{AcCl}_3$ в объеме 0,1 мл и через определённые интервалы времени (5 мин, 1, 3, 1, 2, 3, 5, 7 ч и 10 сут) по 4 животных в каждый срок забивали декапитацией, выделяли пробы органов и тканей, помещали в пластиковые пробирки, взвешивали на электронных весах “Sartorius” (Германия) и проводили радиометрию. Радиометрию образцов проводили по фотопикам гамма-излучения радионуклида ^{225}Ac с энергией 0,1 МэВ (3,5 %) с помощью автоматического гамма-счетчика “Wizard” версии 2480 фирмы “PerkinElmer/Wallac” (Финляндия). По данным радиометрии рассчитывали содержание меченого препарата в целом органе и в 1 г массы органов и тканей в процентах от введенного количества. Результаты радиометрии обрабатывали методом оценки средне-квадратичной ошибки средней величины ($M \pm m$). Кроме того, были рассчитаны коэффициенты дифференциального накопления (КДН)

Отношение величин относительной концентрации активности в кости скелета к величинам относительной концентрации в других органах и тканях мышц после внутривенного введения ^{225}Ac -КОЭДФ и $^{225}\text{AcCl}_3$

№ пп.	Наименование органа, ткани	Наименование препарата	Время после введения препарата								
			5 мин	1 ч	3 ч	1 сут	2 сут	3 сут	5 сут	7 сут	10 сут
1	Скелет/кровь	^{225}Ac -КОЭДФ	0,71 ± 0,10	4,08 ± 0,62	9,01 ± 0,50	35,5 ± 2,89	117,5 ± 27,2	97,2 ± 18,8	105,5 ± 18,9	97,4 ± 3,94	364,5 ± 34,1
		$^{225}\text{AcCl}_3$	0,62 ± 0,06	4,58 ± 0,28	17,8 ± 2,10	29,7 ± 5,17	38,8 ± 2,50	43,7 ± 4,99	41,8 ± 4,42	48,6 ± 13,7	75,6 ± 14,0
		<i>p</i>	> 0,5	> 0,5	< 0,01	> 0,25	< 0,05	< 0,05	< 0,02	< 0,02	< 0,001
2	Скелет/щитовидная железа	^{225}Ac -КОЭДФ	0,22 ± 0,03	0,24 ± 0,07	0,43 ± 0,30	0,26 ± 0,02	0,35 ± 0,06	0,30 ± 0,08	0,30 ± 0,01	1,06 ± 0,29	1,20 ± 0,30
		$^{225}\text{AcCl}_3$	0,09 ± 0,02	0,11 ± 0,01	0,14 ± 0,03	0,12 ± 0,01	0,13 ± 0,03	0,20 ± 0,03	0,80 ± 0,01	0,91 ± 0,17	1,30 ± 0,20
		<i>p</i>	< 0,02	> 0,05	> 0,25	< 0,001	< 0,02	> 0,25	< 0,001	> 0,5	> 0,5
3	Скелет/легкие	^{225}Ac -КОЭДФ	1,02 ± 0,14	2,87 ± 0,29	4,40 ± 0,61	6,60 ± 0,92	17,2 ± 2,36	13,1 ± 0,77	12,3 ± 1,67	13,4 ± 1,86	25,2 ± 3,67
		$^{225}\text{AcCl}_3$	0,86 ± 0,08	2,84 ± 0,21	4,30 ± 0,60	7,70 ± 1,47	8,50 ± 0,64	10,9 ± 1,42	13,2 ± 1,97	11,9 ± 1,69	12,4 ± 1,57
		<i>p</i>	> 0,25	> 0,5	> 0,5	> 0,5	< 0,02	> 0,1	> 0,5	> 0,5	< 0,02
4	Скелет/печень	^{225}Ac -КОЭДФ	2,18 ± 0,23	0,93 ± 0,02	0,61 ± 0,07	0,60 ± 0,12	0,90 ± 0,13	0,80 ± 0,09	0,70 ± 0,04	0,60 ± 0,04	0,90 ± 0,11
		$^{225}\text{AcCl}_3$	0,30 ± 0,05	0,31 ± 0,04	0,42 ± 0,05	0,40 ± 0,08	0,40 ± 0,04	0,40 ± 0,03	0,60 ± 0,11	0,60 ± 0,05	0,80 ± 0,15
		<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	> 0,05	> 0,1	< 0,02	< 0,01	> 0,25	> 0,5	> 0,5
5	Скелет/почки	^{225}Ac -КОЭДФ	0,24 ± 0,04	0,34 ± 0,04	0,33 ± 0,03	0,83 ± 0,14	1,81 ± 0,12	1,52 ± 0,15	1,49 ± 0,16	1,73 ± 0,33	22,8 ± 2,15
		$^{225}\text{AcCl}_3$	0,41 ± 0,07	0,74 ± 0,09	0,96 ± 0,09	0,91 ± 0,17	1,11 ± 0,08	1,29 ± 0,09	1,44 ± 0,26	1,53 ± 0,32	2,73 ± 0,27
		<i>p</i>	> 0,05	< 0,01	< 0,001	> 0,5	< 0,01	> 0,1	> 0,5	> 0,5	< 0,001
6	Скелет/сердце	^{225}Ac -КОЭДФ	1,68 ± 0,20	1,86 ± 0,12	2,20 ± 0,22	8,10 ± 1,43	23,7 ± 3,53	20,8 ± 5,29	17,2 ± 2,20	17,4 ± 1,69	54,8 ± 3,30
		$^{225}\text{AcCl}_3$	0,59 ± 0,07	0,80 ± 0,03	1,30 ± 0,20	6,20 ± 0,53	7,70 ± 1,44	9,90 ± 0,75	15,4 ± 2,30	16,3 ± 2,55	18,8 ± 2,00
		<i>p</i>	< 0,01	< 0,001	< 0,05	> 0,25	< 0,01	> 0,05	> 0,5	> 0,5	< 0,001
7	Скелет/селезенка	^{225}Ac -КОЭДФ	3,31 ± 0,23	5,90 ± 0,51	6,60 ± 0,58	8,10 ± 1,43	12,2 ± 0,73	11,7 ± 1,01	8,80 ± 1,89	18,6 ± 3,39	23,5 ± 4,42
		$^{225}\text{AcCl}_3$	1,53 ± 0,16	3,80 ± 0,27	6,60 ± 0,35	6,20 ± 0,53	6,50 ± 1,13	7,10 ± 0,84	6,00 ± 0,93	3,80 ± 0,86	3,60 ± 0,72
		<i>p</i>	< 0,001	< 0,02	> 0,5	> 0,25	< 0,01	< 0,02	> 0,1	< 0,01	< 0,01
8	Скелет/желудок	^{225}Ac -КОЭДФ	1,69 ± 0,18	2,45 ± 0,25	2,47 ± 0,46	2,90 ± 0,86	5,16 ± 0,44	4,56 ± 1,61	9,60 ± 2,16	10,5 ± 0,88	25,4 ± 3,35
		$^{225}\text{AcCl}_3$	1,51 ± 0,19	2,22 ± 0,18	2,84 ± 0,35	4,60 ± 0,62	5,58 ± 0,22	8,43 ± 1,03	12,1 ± 0,84	11,1 ± 1,78	15,2 ± 2,18
		<i>p</i>	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,1	> 0,25	> 0,25	> 0,25	> 0,5	< 0,05
9	Скелет/кишечник	^{225}Ac -КОЭДФ	1,49 ± 0,04	3,39 ± 0,84	3,12 ± 0,44	5,40 ± 0,38	9,40 ± 2,64	8,10 ± 1,54	13,3 ± 1,52	7,00 ± 2,28	11,4 ± 2,19
		$^{225}\text{AcCl}_3$	1,12 ± 0,11	1,65 ± 0,12	2,36 ± 0,28	6,20 ± 2,53	6,10 ± 1,05	5,40 ± 0,90	10,3 ± 2,15	6,30 ± 2,20	12,1 ± 3,72
		<i>p</i>	< 0,02	> 0,05	> 0,1	> 0,5	> 0,25	> 0,25	> 0,25	> 0,5	> 0,5
10	Скелет/мозг головной	^{225}Ac -КОЭДФ	22,6 ± 1,46	81,9 ± 21,7	76,1 ± 13,5	120,8 ± 8,30	218,8 ± 92,6	181,5 ± 30,7	147,5 ± 33,4	164,3 ± 31,9	185,7 ± 19,1
		$^{225}\text{AcCl}_3$	25,3 ± 2,97	82,1 ± 11,3	123,7 ± 39,8	109,8 ± 27,8	120,8 ± 12,4	130,2 ± 11,9	131 ± 12,1	143,0 ± 31,0	161,2 ± 29,7
		<i>p</i>	> 0,25	> 0,5	> 0,25	> 0,5	> 0,25	> 0,1	> 0,5	> 0,5	> 0,5
11	Скелет/кожа	^{225}Ac -КОЭДФ	1,85 ± 0,09	5,44 ± 0,66	8,39 ± 1,22	15,2 ± 2,81	43,8 ± 11,8	27,1 ± 2,00	23,9 ± 4,15	43,5 ± 2,10	47,4 ± 5,54
		$^{225}\text{AcCl}_3$	1,38 ± 0,12	4,20 ± 0,48	9,52 ± 0,39	14,1 ± 2,93	15,2 ± 1,58	18,9 ± 1,40	19,6 ± 3,07	19,1 ± 1,30	18,4 ± 0,47
		<i>p</i>	< 0,05	> 0,1	> 0,25	> 0,5	> 0,05	< 0,02	> 0,25	< 0,001	< 0,01
12	Скелет/мышца	^{225}Ac -КОЭДФ	4,30 ± 0,33	15,9 ± 2,65	21,0 ± 2,82	38,8 ± 10,5	54,7 ± 12,1	54,9 ± 7,82	85,1 ± 36,3	85,5 ± 22,99	146,1 ± 29,6
		$^{225}\text{AcCl}_3$	2,79 ± 0,14	10,7 ± 0,83	23,8 ± 3,75	31,0 ± 3,10	45,3 ± 5,85	35,0 ± 5,36	45,6 ± 5,70	31,5 ± 5,21	63,3 ± 10,7
		<i>p</i>	< 0,01	> 0,1	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,05	> 0,25	> 0,05	< 0,05

как частное от деления величин концентрации активности в костной ткани и мягких тканях.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования фармакокинетики ^{225}Ac -КОЭДФ в сравнении с фармакокинетикой свободного ^{225}Ac ($^{225}\text{AcCl}_3$) представлены в табл. 1. При анализе данных активности органов и тканей в различные периоды наблюдения после введения препаратов, обращает на себя внимание то, что уже через 5 мин после внутривенной инъекции ^{225}Ac -КОЭДФ содержание активности в крови статистически значимо меньше, чем при введении свободного ^{225}Ac . Динамика содержания в крови ^{225}Ac -КОЭДФ свидетельствует о его быстрой элиминации из крови. А так как в других органах и тканях, за исключением костной ткани, его накопление происходит в небольших количествах, то, следовательно, ^{225}Ac -КОЭДФ довольно быстро выводится и из организма. На 10 сут наблюдения в крови практически отсутствует активность, что может свидетельствовать и об отсутствии в крови ^{225}Ac -КОЭДФ. Анализ содержания метки в щитовидной железе свидетельствует о том, что некоторая часть ^{225}Ac отщепляется от КОЭДФ уже в первые минуты после введения препарата. Определенное накопление метки в щитовидной железе наблюдается уже через 5 мин после введения препарата, однако дальнейшего накопления его в щитовидной железе не происходит вплоть до 5 сут. Напротив, наблюдается некоторое снижение метки в щитовидной железе уже через 1 ч после введения препарата, что, во-первых, связано с тем, что ^{225}Ac -КОЭДФ быстро выводится из организма, а во-вторых, с низким накоплением его в остальных органах и тканях.

^{225}Ac -КОЭДФ в костях прочно удерживается костной матрицей, поскольку содержание метки в кости постепенно возрастает и выходит на плато в пределах вторых суток, которое сохраняется вплоть до последнего дня наблюдения. Можно предположить, что накопление метки в костях, происходящее в течение 2 сут, связано не с накоплением в них ^{225}Ac -КОЭДФ, а накоплением свободного ^{225}Ac , освобождающегося из комплекса при распаде ^{225}Ac -КОЭДФ, в других органах и тканях. В пользу такого предположения свидетельствует кинетика накопления свободного ^{225}Ac в костной ткани, а также кинетика накопления метки в печени после введения ^{225}Ac -КОЭДФ.

Следует отметить, что через 5 мин после введения ^{225}Ac -КОЭДФ содержание активности в печени значительно ниже, чем при введении $^{225}\text{AcCl}_3$, однако уже через 1 ч накопление активности в пересчете на 1 г ткани возрастает в 2 раза и еще в 2 раза — через 3 ч.

Но поскольку содержание метки в печени возрастает при введении ^{225}Ac -КОЭДФ, можно предположить, что печень накапливает и, возможно, экскретировать с желчью продукты распада ^{225}Ac -КОЭДФ, либо свободный ^{225}Ac , образующиеся в других органах и тканях. Такое предположение вполне допустимо, поскольку у

печени наблюдается накопление метки и при введении свободного ^{225}Ac . О возможности образования свободного ^{225}Ac свидетельствует и увеличение метки в щитовидной железе на 5 сут после введения препарата.

Анализ динамики накопления активности в почках после введения ^{225}Ac -КОЭДФ свидетельствует о том, что препарат из организма экскретируется в основном с мочой. В первые 3 ч после введения ^{225}Ac -КОЭДФ содержание метки по сравнению с другими органами достаточно высокое, однако в дальнейшем постепенно снижается и становится минимальным на 10 сут, когда общее содержание ^{225}Ac -КОЭДФ в организме резко снижается.

Для оценки дифференциального уровня накопления препаратов в костях были рассчитаны величины отношения удельной активности костной ткани к удельной активности органов и тканей при внутривенном введении ^{225}Ac -КОЭДФ и $^{225}\text{AcCl}_3$, численные значения которых приведены в табл. 2. Анализ данных таблицы свидетельствует о том, что уровень накопления активности в костной системе значительно превышает аналогичные показатели большинства других органов и тканей. Динамика изменения этих величин характеризуется постепенным увеличением к 10 сут. Эти данные свидетельствуют о том, что меченый препарат выводится быстрее из других органов и тканей по сравнению с костной тканью, что является положительной характеристикой для радиофармпрепарата. Об этом же свидетельствуют и данные дифференциального уровня накопления контрольного препарата ($^{225}\text{AcCl}_3$) в скелете по отношению к другим органам и тканям. Величины дифференциального уровня накопления несвязанного ^{225}Ac в костной ткани при инъекции $^{225}\text{AcCl}_3$ ниже, по сравнению с ^{225}Ac -КОЭДФ (табл. 2). Численные значения величин дифференциального уровня накопления позволяют судить о динамике накопления и скорости выведения меченого препарата из мягких органов и тканей по сравнению с костной тканью.

Таким образом, в отличие от несвязанного ^{225}Ac , ^{225}Ac -КОЭДФ быстро элиминируется из организма. Небольшая часть ^{225}Ac , вероятно, отщепляется от КОЭДФ и адсорбируется печенью и костной тканью по аналогии с кинетикой несвязанного ^{225}Ac . Данные изучения фармакокинетических характеристик препарата свидетельствуют о перспективности использования ^{225}Ac в радионуклидной терапии метастазов костной ткани. Однако для оценки терапевтической эффективности и безвредности препарата необходимы дополнительные исследования, в частности, оценка поглощенных доз внутреннего облучения нормальной и патологической части костной ткани, а также других критических органов и тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. T. M. Behr, M. Behe, M. G. Stabin, et al., *Cancer Res.*, **59**(11), 2635 – 2643 (1999).
2. M. R. McDevitt, G. Sgouros, R. D. Finn, et al., *Eur. J. Nucl. Med.*, **25**(9), 1341 – 1351 (1998).

3. B. J. Allen, *Nucl. Med. Commun*, **20**(3), 205 – 207 (1999).
4. S. J. Kennel, R. Boll, M. Stabin, et al., *Br. J. Cancer*, **80**(1 – 2), 175 – 184 (1999).
5. Y. Li, S. M. Rizvi, M. Ranson, et al., *Br. J. Cancer*, **86**(7), 1197 – 1203 (2002).
6. A. M. Ballangrud, W. H. Yang, S. Palm, et al., *Clin. Cancer Res.*, **10**(3), 4489 – 4497 (2004).
7. C. Seidl, H. Schrock, S. Seidenschwang, et al., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.*, **32**(3), 274 – 285 (2005).
8. G. J. Beyer, M. Miederer, S. Vranjes-Duric, et al., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.*, **31**(4), 547 – 454 (2004).
9. J. G. Jurcic, S. M. Larson, G. Sgouros, et al., *Blood*, **100**(4), 1233 – 1239 (2002).
10. V. R. McDevitt, R. D. Finn, G. Sgouros, et al., *Appl. Rad. Isotop.*, **50**, 895 – 904 (1999).
11. S. Nilsson, R. H. Larsen, S. D. Fossa, et al., *Clin. Cancer Res.*, **11**(12), 4451 – 4459 (2005).
12. G. Henriksen, S. Bruland, R. H. Larsen, *Anticancer Res*, **24**, 101 – 106 (2004).
13. R. W. Howell, S. M. Goddu, V. R. Narra, et al., *Radiat. Res.*, **147**, 342 – 348 (1997).
14. C. Tiepolt, T. Gruning, W. G. Franke, *J. Nucl. Med.*, **42**(suppl), 128 (2001).
15. O. Delikan, *Health Phys.*, **35**(1), 21 – 24 (1978).
16. E. A. Nekolla, A. M. Kellerer, M. Kuse-Isingschulte, et al., *Radiat. Res.*, **152**(6), S3 – S7 (1999).
17. E. A. Nekolla, M. Kreisheimer, A. M. Kellerer, et al., *Radiat. Res.*, **153**(1), 93 – 103 (2000).
18. R. D. Lloyd, C. W. Mays, G. N. Taylor, et al., *Radiat. Res.*, **92**(2), 280 – 295 (1982).
19. W. A. Muller, *Int. J. Radiat. Biol.*, **20**(1), 27 – 38 (1971).
20. G. Henriksen, K. Breistol, O. S. Bruland, et al., *Cancer Res.*, **62**(11), 3120 – 3125 (2002).
21. G. Henriksen, D. R. Fisher, J. C. Roeske, et al., *J. Nucl. Med.*, **44**(2), 252 – 259 (2003).
22. R. R. Wick, E. A. Nekolla, W. Gossner, et al., *Radiat. Res.*, **152**(6 suppl): S8 – S11 (1999).
23. K. Washiyama, R. Amano, J. Sasaki, et al., *Nucl. Med. Biol.*, **31**(7), 901 – 908 (2004).

Поступила 28.03.12

STUDYING PHARMACOKINETICS OF ACTINIUM-225 LABELED BIPHOSPHONATE IN ORGANISM OF INTACT MICE

V. M. Petriev, V. K. Podgorodnichenko, O. A. Smoryzanova, and V. G. Skvortsov

Medical Radiological Research Center, Ministry of Public Health and Social Development of the Russian Federation, Obninsk, Kaluga oblast, Russia

The pharmacokinetics of ^{225}Ac -KHEDP and $^{225}\text{AcCl}_3$ in the organism of intact mice after intravenous administration of both preparations is studied. The results of investigations showed that, in contrast to free ^{225}Ac , ^{225}As -KHEDP was quickly eliminated from the organism. A small fraction of ^{225}Ac is probably split from KHEDP and adsorbed by the liver and bone tissue by analogy with the kinetics of ^{225}Ac . Accumulation of ^{225}As -KHEDP in the majority of soft organs and tissues is statistically reliably lower than the accumulation of unbound ^{225}Ac . The affinity of $^{225}\text{AcCl}_3$ to a bone tissue is higher than that of ^{225}As -KHEDP. A high level of activity in bones is retained during all period of investigation (10 days).

Keywords 1-hydroxyethylidenediphosphonic acid, actinium-225, pharmacokinetics