

С. Н. Корякин, В. А. Ядровская, Е. П. Савина,
С. Е. Ульяненко, А. П. Баранов

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МЕЧЕННОГО РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ МЕРКАПТОДОДЕКАБОРАТА НАТРИЯ В ОРГАНИЗМЕ МЫШЕЙ С МЕЛАНОМОЙ В-16

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Изучено распределение меркаптододекабората натрия, меченного радиоактивным йодом (^{131}I -BSH) в организме мышей с меланомой В-16 с помощью гамма-камеры. Показано, что распределение ^{131}I -BSH в целом организме совпадает с распределением его немеченого аналога, что способствует решению проблемы планирования и контроля над проведением борнейтрон-захватной терапии.

К одной из актуальных проблем борнейтрон-захватной терапии (БНЗТ) можно отнести определение концентрации бора-10. Только наличие информации о накоплении бора в опухоли и окружающих тканях позволяет точно рассчитывать дозу излучения от реакции нейтронного захвата ($^{10}\text{B} + ^1_0\text{n} \rightarrow ^7\text{Li} + ^4_2\text{He} + \gamma$). Для количественного определения содержания бора в биологических образцах могут быть использованы пламенная и электротепловая атомно-абсорбционная спектрометрия, атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой и с плазмой постоянного тока, спектрофотометрия, потенциометрические методы, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой, нейтрон-активационная масс-спектрометрия, тепло-ионизационная масс-спектрометрия и др. [1 – 3]. Распределение бора в целом организме может быть получено с помощью отображающих методов, таких как ион-микроскопическое изображение посредством вторичной ион-масс-спектрометрии, спектроскопия по потерям энергии электронов, ядерный магнитный резонанс, количественная нейтрон-захватная радиография, спектрометрия мгновенного гамма-излучения, позитрон-эмиссионная томография [4 – 7]. При всем разнообразии подходов к определению бора в последнее время все большее предпочтение отдается методам, позволяющим отслеживать динамику накопления и выведения борсодержащих соединений непосредственно в организме больного, не требующих хирургического вмешательства для отбора биологических образцов. К сожалению, большинство таких методов, обладающих принципиальной возможностью определения концентрации бора в целом организме, к настоящему моменту не реализуются в клинической практике БНЗТ, в основном, в силу недостаточного предела обнаружения бора и низкой разрешающей способности между опухолью и окружающими тканями. Одним из подходов к изучению распределения соединений в организме животных и человека является метод радиоизотопной метки. Для реализации такого подхода в рамках БНЗТ нами синтезирован меркаптододекаборат натрия меченый радиоактивным йодом [8]. Задачей настоящей работы являлось исследование возможности использования меркаптододекабората натрия, меченого радиоактив-

ным йодом, для оценки степени накопления борсодержащего соединения в опухоли и окружающих тканях целого организма с помощью гамма-камеры.

Экспериментальная химическая часть

В работе использовали меркаптододекаборат натрия ($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$, BSH) меченый γ -излучающим изотопом ^{131}I (период полураспада ($T_{1/2}$) составляет 8,05 суток, $E_\gamma = 364$ кэВ). Условия и схема синтеза BSH, меченного ^{131}I , опубликованы ранее [8].

Экспериментальная биологическая часть

Работа выполнена на мышах-самцах линии $\text{C}_{57}\text{B1}/6$ массой 20 – 22 г с имплантированной под кожу бедра меланомой В-16. Использовали суспензию клеток меланомы В-16 из Банка экспериментальных опухолевых штаммов Российского Онкологического Научного Центра, Москва. К 1 г опухолевой ткани добавляли 6 мл среды 199 с солями Хэнкса и с глутамином. Измельченную на гомогенизаторе опухолевую взвесь в объеме 0,2 мл ($\sim 4 \cdot 10^6$ клеток меланомы В-16) вводили мышам подкожно в бедро правой лапки. Эксперименты на животных проводили на 13 – 14 день после имплантации опухолевых клеток. К этому времени объем опухоли составлял 0,7 – 1,3 см³.

Изучение распределения ^{131}I -BSH в целом организме проводили с помощью гамма-камеры (“Gamma”, модель MB9200, Венгрия), позволяющей получать изображения всего тела и зоны опухоли мышцы по интенсивности излучения радиоиотопа в разные сроки после введения соединения. Мышам с меланомой В-16 внутрибрюшинно вводили меченое соединение с радиоактивностью $\sim 2,2$ МБк на животное. Первое измерение активности излучателя проводили через 5 мин с момента введения соединения, что позволяло определить эффективность счета гамма-камеры для каждого животного. Для исследования динамики накопления меченого соединения измерения для каждой мышцы проводили через 5 мин, 1, 3, 6, 9, 12, 24 и 48 ч с момента введения. Интервал записи отдельного изображения задавали от 5 до 30 мин в обратно пропорциональной зависимости от накопленной радиоактивности. Полученные изображения распределения ^{131}I -BSH

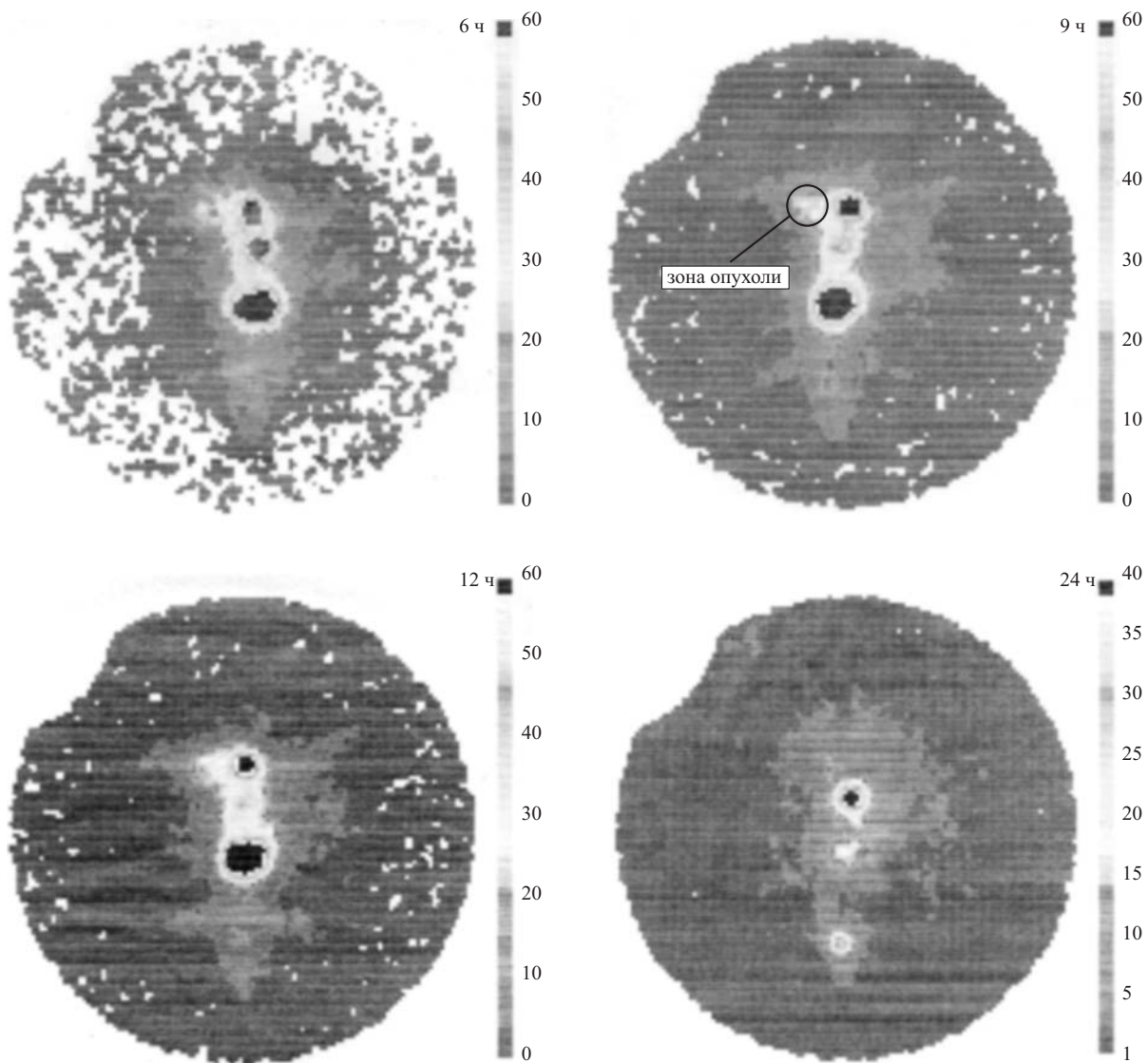


Рис. 1. Сканнограммы мыши с меланомой В-16, полученные в разные сроки после введения ^{131}I -BSH

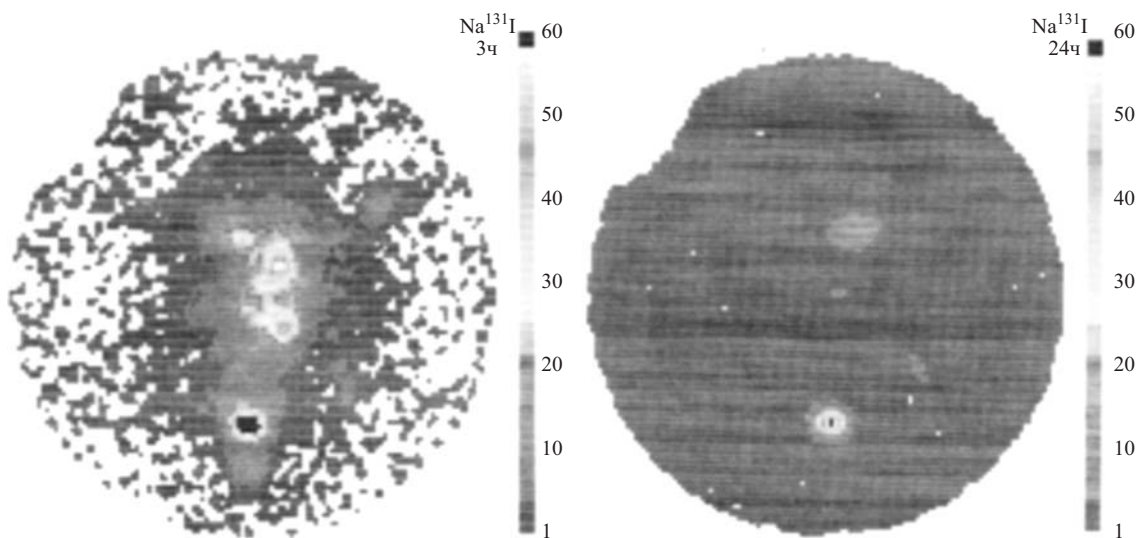


Рис. 2. Сканнограммы мыши с меланомой В-16, полученные через 3 и 24 ч после введения Na^{131}I

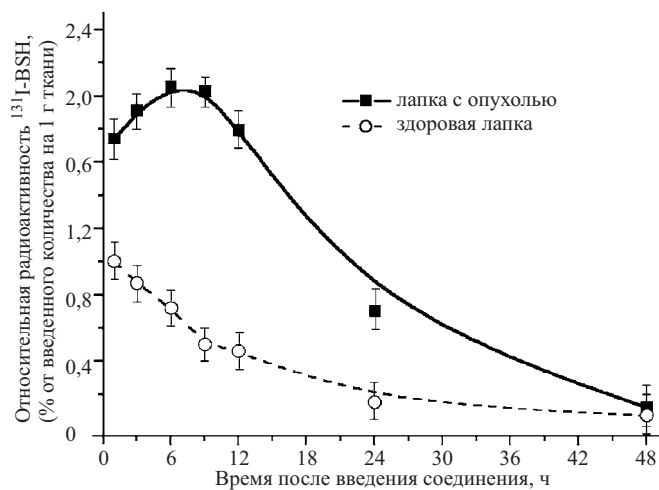


Рис. 3. Распределение ^{131}I -BSH в лапке с меланомой В-16 и здоровой конечности мыши

записывали в память компьютера для последующей обработки.

При обработке экспериментальных данных использовали стандартные методы статистического анализа. Для каждой группы животных определяли несмещенную оценку среднего значения (\bar{x}) и несмещенную оценку стандартного отклонения среднего значения ($S_{\bar{x}}$).

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 представлены скеннограммы мыши в разные сроки после введения ^{131}I -BSH. Подобные изображения были получены для всех исследуемых животных-опухоленосителей. Сразу после введения вся активность сосредоточена в брюшной полости. К 6 ч контур животного приобретает четкие очертания, что свидетельствует о проникновении соединения в периферическую кровеносную систему. Видно увеличенное накопление соединения в правой лапке, где расположена меланома В-16. Для временных точек 9 и 12 ч накопление радиоактивности в этой лапке, а следовательно, и в опухоли, значительно выше, чем в здоровой. К этому времени соединение интенсивно выводится из организма, о чем свидетельствует накопление меченого препарата в области расположения мочевого пузыря и прямой кишки. К 24 ч после введения ^{131}I -BSH радиоактивность всего тела значительно уменьшается. Еще через сутки соединение практически выводится из организма.

Через 6 ч после введения меченого соединения в области шеи наблюдается слабо окрашенное пятно — накопление в щитовидной железе. К 24 ч оно становится интенсивнее, однако это составляет не более 1 % от введенной радиоактивности. Для сравнения на рис. 2 представлены скеннограммы мыши, полученные на гамма-камере после введения Na^{131}I с радиоактивностью, соизмеримой с вводимой радиоактивностью ^{131}I -BSH. Видно, что уже через 3 ч активность в щитовидной железе достаточно высокая (пятно с наибольшей интенсивностью), тогда как при введении ме-

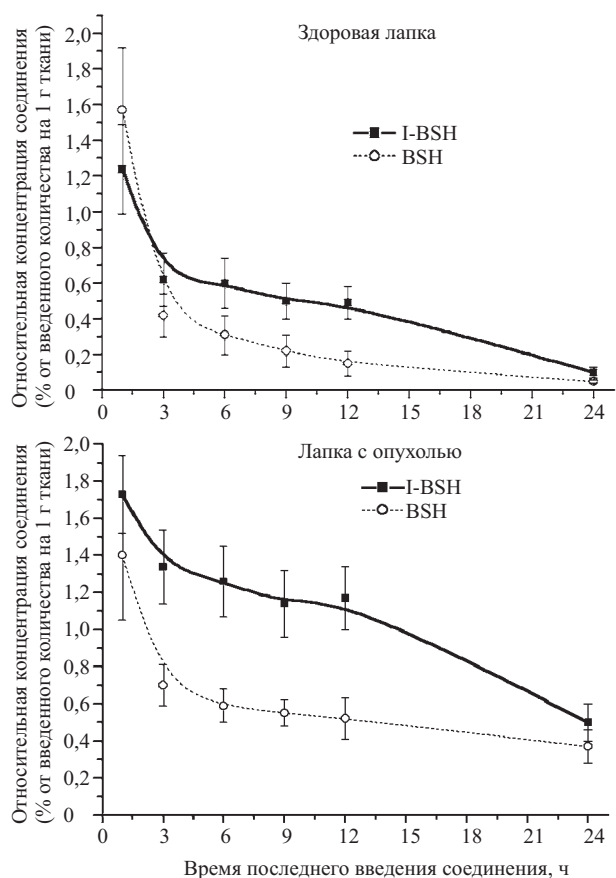


Рис. 4. Сравнение динамики выведения ^{131}I -BSH и BSH из лапки с меланомой В-16 и интактной конечности мышей. Результаты представлены в виде процентных отношений: радиоактивность в анализируемой зоне (зона опухоли и зона такого же размера на интактной конечности) к введенной радиоактивности (для ^{131}I -BSH) и концентрация бора в анализируемой зоне к введенному количеству бора (для BSH). Концентрацию бора определяли фиксированием мгновенного гамма-излучения, возникающего в результате борнейтрон-захватной реакции. BSH вводили в дозе 150 мкг/г массы животного [10].

ченого борсодержащего соединения к этому сроку накопления в щитовидной железе не отмечается. К 24 ч практически весь Na^{131}I выводится из всех органов и тканей, кроме щитовидной железы. Все это подтверждает тот факт, что после введения ^{131}I -BSH это соединение не распадается (стабильная связь бор-йод), а фиксируемая радиоактивность на уровне 1 % от введенного количества связана с присутствием ^{131}I -йода, не присоединившегося к молекуле BSH при проведении радиохимического синтеза.

Использование программного обеспечения, которым оснащена гамма-камера, позволяет проводить расчет активности в любой зоне изображения. На рис. 3 представлена динамика накопления и выведения BSH, меченого радиоактивным йодом, из здоровой лапки и лапки с опухолью в разные сроки после введения соединения. Установлено, что в лапке с опухолью содержание меченого соединения на всем интервале исследования превышает его содержание в здоровой конечности. В течение 6 ч после введения происходит увеличение накопления ^{131}I -BSH в зоне с опухолью. Через 48 ч эти различия нивелируются.

Сопоставление картины распределения BSH, меченого ^{131}I -йодом, и его немеченого аналога BSH [9] в лапках мышей с меланомой B-16 показано на рис. 4, из которого видно, что профили кривых распределения ^{131}I -BSH и его немеченого аналога в здоровой лапке и лапке с опухолью подобны (коэффициенты корреляции равны 0,94 и 0,83 при $p < 0,005$ соответственно). Для этих соединений характерно быстрое уменьшение содержания в конечности в течение первых 9 ч с момента введения (небольшое значение периода полувыведения), а затем постепенное выведение во всем интервале исследования. Полученные результаты согласуются с данными, представленными в работе [9], где на основании изучения образцов тканей было показано, что профили фармакокинетических кривых ^{131}I -BSH коррелируют с данными фармакокинетики немеченого BSH (коэффициент корреляции (r) для крови составил 0,95 ($p < 0,001$), для опухоли $r = 0,75$ ($p < 0,05$), для кожи $r = 0,98$ ($p < 0,0001$)). То есть еще раз подтверждается, что ^{131}I -BSH и BSH имеют подобные профили кривых распределения. Это позволяет при изучении распределения меченого соединения говорить о распределении и его немеченого аналога.

Таким образом, ^{131}I -меркаптододэкаборат натрия может быть использован для изучения динамики его накопления и выведения из опухоли и окружающих

тканей непосредственно в живом организме. Это позволяет разработать подходы к выбору оптимального времени начала БНЗТ, продолжительности облучения тепловыми нейтронами, экстраполировать методологию на конкретного больного, то есть проводить индивидуальное планирование этого метода лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. D. E. Moore, *J. Pharm. Biomed. Analysis*, **8**(7), 547 – 553 (1990).
2. T. U. Probst, N. G. Berryman, P. Lemmen, et al., *J. Anal. Atomic Spectrometry*, **12**, 1115 – 1122 (1997).
3. R. G. Downing, P. L. Strong, B. M. Hovance, et al., *Biol. Trace Elem. Res.*, **66**(1 – 3), 3 – 21 (1998).
4. C. P. Raaijmakers, M. W. Konijnenberg, L. Dewit, et al., *Acta Oncol.*, **34**(4), 517 – 523 (1995).
5. P. Bendel and W. Sauerwein, *Med. Phys.*, **28**(2), 178 – 183 (2001).
6. C. S. Zuo, P. V. Prasad, P. Busse, et al., *Med. Phys.*, **26**(7), 1230 – 1236 (1999).
7. Y. Imahori, S. Ueda, Y. Ohmori, et al., *Clin. Cancer Res.*, **4**(8), 1825 – 1841 (1998).
8. В. А. Ядровская, С. Е. Ульяненко, Е. П. Савина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(8), 6 – 7 (2001).
9. С. Н. Корякин, В. А. Ядровская, Е. П. Савина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(9), 3 – 5 (2002).
10. Р. А. Спрышкова, *Автореф. дис. док. биол. наук*, Москва (1999).

Поступила 06.04.04.

DISTRIBUTION OF RADIOACTIVE IODINE LABELED SODIUM MERCAPTODODECABORATE *in vivo* IN MICE WITH MODEL MELANOMA B-16

S. N. Koryakin, V. A. Yadrovskaya, E. P. Savina, S. E. Ulyanenko, and A. P. Baranov

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk, Kaluga oblast, Russia

The distribution of sodium mercaptododecaborate labeled with radioactive iodine (^{131}I -BSH) in the organism of mice with melanoma B-16 was studied with the aid of a gamma-chamber. The ^{131}I -BSH distribution in the whole organism coincides with that of its unlabeled analog. This result facilitates solution of the problems related to the planning and monitoring of boron neutron capture therapy.