

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПЭТ-ВИЗУАЛИЗАЦИИ ВОСПАЛЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА ^{68}Ga -ЦИТРАТ С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ЦИТРАТА СТАБИЛЬНОГО ЖЕЛЕЗА (III)

А.С. Лунёв^{1,2}, А.А. Ларенков¹, О.Е. Клементьева¹, Г.Е. Кодина¹

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна
ФМБА России, Москва

² Московская государственная академия ветеринарной медицины
и биотехнологии им. К.И. Скрябина, Москва

Экспериментально доказано, что внутривенное введение физиологически приемлемого соединения цитрата железа (III), блокирующего металлосвязывающую способность трансферрина крови, как предварительно, так и совместно с радиофармпрепаратом ^{68}Ga -цитрат позволило уже в первые часы после введения лабораторным животным значительно снизить активность радионуклида ^{68}Ga в крови и повысить накопление ^{68}Ga -цитрата в очаге воспаления в 3–5 раз. Это обеспечивает возможность ранней визуализации экспериментальных очагов воспаления (через 30–60 минут после введения) и получения ПЭТ-изображений с увеличенной информативностью.

Ключевые слова: ^{68}Ga -цитрат, цитрат железа (III), радиофармпрепарат, радиофармацевтическая композиция, ПЭТ-визуализация

Введение

Своевременная визуализация и диагностика воспалений с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) позволяет оценить степень и распространенность патофизиологических изменений, а также отразить функциональный статус поврежденных органов и тканей до возникновения анатомических изменений [1], тогда как другие методы исследования (КТ, МРТ и УЗИ) не могут выявить воспалительный процесс на ранней стадии его развития. Неинвазивная визуализация, как универсальный метод изучения функциональной пригодности радиофармпрепаратов (РФП) на биологических тест-системах с моделированием различных человеческих патологий, становится стандартным подходом [2], так как

позволяет избежать большого числа жертв лабораторных животных при проведении доклинических испытаний РФП [3].

Применяемые в настоящее время в клинической практике РФП для ПЭТ-визуализации имеют в своем составе радионуклиды с дорогостоящим циклотронным способом получения. Однако развитие и распространение ПЭТ-центров в России и за рубежом подталкивает ученых и клиницистов к использованию более дешевых и доступных генераторных радионуклидов, одним из которых является изотоп галлия ^{68}Ga [4], получаемый из генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.

Для ПЭТ-визуализации воспалений одним из перспективных препаратов является ^{68}Ga -цитрат [5].

Известно, что после внутривенного введения цитратного комплекса с галлием, происходит реакция перелигандирования, и галлий связывается с трансферрином плазмы крови, подобно железу [6]. Трансферрин же, в свою очередь, доставляет метку в места воспаления через высокопроницаемые стенки сосудов и трансферриновые рецепторы, которыми богаты не только опухолевые и воспалительные клетки, но и клетки почек, печени и костной ткани [7]. Затем галлий высвобождается в клетках из-за связывания с лактоферрином и ферритином из погибающих лейкоцитов и бактериальными сидерофорами при инфекционно-воспалительных процессах [8].

Вместе с тем, чрезмерная аффинность галлия ^{68}Ga к трансферрину приводит к медленному клиренсу крови, небольшому объему его биораспределения и, соответственно, более длительному периоду накопления в патологическом очаге. Следствием такого поведения является низкое отношение концентрации радионуклида в очаге воспаления к концентрации изотопа в циркулирующей крови в первые часы после введения, что приводит к необходимости откладывания процедуры сканирования на длительный срок (до трех суток), что нецелесообразно при использовании короткоживущего изотопа ($T_{1/2}(^{68}\text{Ga})=67,7$ мин).

Одним из путей решения этих задач может быть введение дополнительных химических агентов, которые будут конкурировать с радиоактивным галлием в присоединении к трансферрину крови и блокировать его металлосвязывающую способность, делая его более доступным для активного накопления в патологическом очаге и выведения мочевыделительной системой.

В публикации Hayes et al. описано использование скандия (III) в качестве селективного агента конкурентного связывания с белками крови [9], что привело к снижению активности РФП в крови, однако введение скандия человеку привело к тяжелой гемолитической анемии [10].

При добавлении солей стабильного галлия к препарату ^{68}Ga -цитрата также может быть достигнута удовлетворительная визуализация уже через небольшой временной интервал после введения [11]. Однако необходимое количество стабильного галлия для удовлетворительной визуализации зачастую является относительно большим по сравнению с тожде-

ственно безопасным с точки зрения нефротоксичности.

Учитывая, что наиболее близким к галлию по константе связывания с транспортными белками является трехвалентное железо [12], кроме того, схожими являются значения радиусов, электроотрицательности и потенциала ионизации этих ионов, было сделано предположение о возможности использования соединения трехвалентного железа (цитрата железа) для блокирования трансферрина крови и, тем самым, совершенствования ПЭТ-визуализации воспалений при применении радиофармпрепарата ^{68}Ga -цитрат.

Материал и методы

Объектами исследования являлись РФП ^{68}Ga -цитрат и цитрат стабильного железа (III). Материалом исследования являлись нелинейные мыши-самки (45 шт.) массой $20,3 \pm 1,7$ г разводки питомника "Филиал Андреевка НЦБМТ ФМБА России". Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях лаборатории доклинических и клинических исследований радиофармпрепаратов ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России при естественном световом режиме на стандартной диете, свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

Моделирование асептического воспаления мягких тканей

Для получения очага воспаления мышам внутримышечно вводили $0,07 \pm 0,02$ мл стерильного раствора скипидара мышам. Рекомендуемый объем вводимого раствора скипидара был получен путем анализа зависимости введения различного объема ирританта от процента падежа животных, сроков формирования и степени развития воспаления. Раствор скипидара стерилизовали путем его фильтрации через стерилизующий фильтр [13].

Моделирование септического воспаления легкого

Для моделирования воспаления легкого использовали культуру клеток *E. coli*. Клетки культивировали в течение 3–4 суток в

термостате в среде LB (10 г бактотрипон, 5 г дрожжевой экстракт, 10 г хлорида натрия на 1 л среды). Микробные тела в количестве $4 \cdot 10^6$ в объеме $0,10 \pm 0,02$ мл вводили внутривенно мышам, после чего на третьи сутки развивалась острая форма воспаления легкого [14].

Моделирование септического остеомиелита

Для получения модели посттравматического остеомиелита у мышей массой $19,8 \pm 1,7$ г нарушали целостность бедренной кости путем перелома с последующим введением через отверстие в костномозговой канал культуры клеток *S. aureus* (штамм 25923, в дозе $3 \cdot 10^6$ микробных тел) в объеме $0,10 \pm 0,02$ мл. Острая фаза воспаления формировалась на 5 сутки [15].

Развитие воспалительной реакции у животных оценивали визуально по поведенческим реакциям, путем пальпации места введения. Также для подтверждения воспалительного процесса в острой фазе развития проводили клинический анализ крови с помощью ветеринарного гематологического анализатора Exigo 17 (Boule Medical, Швеция).

Мышей с каждым из трех типов воспаления делили на три группы по принципу различного типа введения:

- а. Внутривенное введение мышам только радиофармпрепарата ^{68}Ga -цитрата в объеме $0,10 \pm 0,01$ мл с активностью не более 20 МБк/мл (группа А);
- б. Внутривенное введение мышам раствора цитрата железа (III) в объеме $0,10 \pm 0,01$ мл за 10–15 минут до введения радиофармпрепарата ^{68}Ga -цитрат (группа Б);
- в. Внутривенное введение мышам радиофармкомпозиции ^{68}Ga - и Fe-цитрата в объеме $0,10 \pm 0,01$ мл с активностью не более 20 МБк/мл (группа В).

Выбор концентрации цитрата железа (III), необходимой для максимального блокирования металлосвязывающей способности трансферрина

Для достижения поставленной цели была проведена серия экспериментов по изучению эффективности связывания трансферрина с радиоактивным галлием в присутствии трехвалентного железа (III) в различных концентрациях *in vitro*. В серии экспериментов к раствору трансферрина с различными концентрациями цитрата железа (III) добавляли фиксированную

активность галлия ^{68}Ga . После инкубирования в течение 5–10 минут долю связывания галлия ^{68}Ga с трансферрином от общей активности связанного и свободного галлия определяли методом тонкослойной хроматографии в различных системах с использованием TLC-scanner Mini-Gita (Raytest, Germany).

Приготовление радиофармпрепарата ^{68}Ga -цитрата и радиофармкомпозиции ^{68}Ga - и Fe-цитрата

Для приготовления радиофармацевтического препарата во флакон, содержащий необходимое количество натрия цитрата в лиофилизированной форме, с помощью шприца вносили 2 мл предварительно очищенного элюата [16] из генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (ЗАО “Циклотрон”, Обнинск), встряхивали до полного растворения содержимого флакона и инкубировали при комнатной температуре (20°C) в течение 15 мин.

Для приготовления радиофармацевтической композиции (РФК) использовали флакон, содержащий необходимое количество лиофилизированной смеси цитрата натрия и железа (III).

ПЭТ-визуализация мышей

РФП и/или РФК вводили лабораторным животным однократно, внутривенно в хвостовую вену в объеме 0,1 мл с активностью не более 2 МБк/мышь. Визуализацию воспаления проводили на позитронно-эмиссионном томографе PET/X-RAY Genisys4 (Sofie-Bioscience, USA) для лабораторных животных PETBox. Процедуру сканирования выполняли через 30, 60 и 120 минут после внутривенной инъекции. Время сканирования 10 мин.

ПЭТ-сканер состоит из четырех панелей детекторов, каждая из которых имеет 24×50 кристаллов германата висмута (вместо стандартных из оксиортоосиликата лития), с размерами кристалла $1,8 \times 1,8 \times 7,0$ мм, соединенными между собой ФЭУ H8500 (Hamamatsu). Всего в поле измерения 4800 кристаллов, регистрирующих энергию излучения 150–650 кэВ в площади окна $9,4 \times 4,4$ см с энергетическим разрешением в центре поля 14 %. Пространственное разрешение одного вокселя $1,35 \pm 0,03$ мм. Сканер позволяет контролировать ингаляционную анестезию изофлураном в сочетании с кислородом (500 мл/ч) и температуру подложки мыши для биологической стабильности и

безопасности животного в течение сканирования. Для облегчения 3D-реконструкции ПЭТ-изображения мыши система Genisys4 обеспечивает автоматический подбор на 99,9 % похожего КТ-изображения мыши из атласа MARS (Mouse Atlas Registration System) [17].

Реконструкция и анализ изображений

Выходной файл формата *.dicom использовался для его последующей количественной обработки в программе VivoQuant версии 2.00 и для получения читаемых изображений с фильтром invert (black and white). Программа позволяет рисовать зоны интереса 3D ROI (regions of interest), определять в них накопление активности радионуклида и рассчитывать стандартизованные коэффициенты накопления SUV (1) (standardized uptake value) для ROI, г/мл:

$$SUV = \frac{C_{org}}{C_{TB}} = \frac{A_{org}}{IA} \cdot \frac{m_{TB}}{V_{org}} = \frac{\%IA_{org}}{100\%} \cdot \frac{m_{TB}}{V_{org}}, \quad (1)$$

где C_{org} – концентрация накопленной активности A_{org} в объеме органа V_{org} , МБк/мл; C_{TB} – концентрация введенной активности IA во всем теле m_{TB} (background), МБк/г; $\%IA_{org}$ – процент накопленной активности в органе от общей введенной активности. Физический смысл SUV (1) заключается в предоставлении информации об аномальном накоплении препарата в ROI по отношению к общему распределению во всем теле. Чем больше коэффициент SUV отличен от единицы ($SUV > 1$), тем контрастнее визуализируется область интереса ROI. Зная SUV, можно найти процент накопленной активности.

Клиренс крови CL отражает элиминацию радиофармпрепарата путем его выведения из крови или биотрансформации. Чем больше значение клиренса крови (2), тем быстрее препарат покидает кровоток. Допустим, препарат выводится из крови экспоненциально, согласно функции $A(t) = A_0 e^{-\lambda t}$, тогда площадь под кривой AUC (area under curve), показывая накопленную активность (3), может быть использована для расчета клиренса крови:

$$CL = IA / AUC, \quad (2)$$

$$AUC = \int_0^{\infty} A(t) \cdot dt = \frac{A_0}{\lambda}, \quad (3)$$

где A_0 – угловой коэффициент; λ – константа скорости выведения, подбирающиеся методом наименьших квадратов (методом Рунге–Кутты). Зная клиренс крови, можно найти объем биораспределения V_d (4), который показывает, ка-

кой объем займет введенный радиофармпрепарат с текущей концентрацией в крови: чем ниже концентрация, тем больше объем биораспределения.

$$V_d = CL / \lambda_{eff}, \quad (4)$$

где λ_{eff} – эффективная константа скорости крови, показывающая время, за которое радиоактивность в крови уменьшается вдвое. Для текущего исследования $\lambda_{eff} = 0,35 \text{ ч}^{-1}$.

Статистическая обработка результатов

При статистической обработке результатов исследования определяли показатели средних арифметических значений (M), стандартных ошибок с учетом отклонения значений выборки от средних арифметических ($\pm m$). Нормальность распределения проверяли с использованием теста Колмогорова–Смирнова. При условии соответствия распределения нормальности достоверность полученных различий сопоставляемых величин оценивали с использованием t -критерия Стьюдента. При несоответствии нормальности распределения достоверность различий оценивали с использованием U -критерия Манна–Уитни. Частоты признаков сравнивались с использованием критерия χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

При вскрытии животных на 3–5 сутки после инокуляции ирританта было обнаружено развитие разлитого абсцесса в мышечной ткани и легком, деформация соединительной ткани, небольшие участки некроза и прорыв капсулы очага воспаления. У животных с моделью септического остеомиелита отмечали нарушение опорно-двигательной функции конечности, воспалительный отек мягких тканей и гиперемию на 4–5 сутки. При гематологическом исследовании крови у мышей с моделями воспаления отмечали повышение уровня лейкоцитов в $3,32 \pm 0,24$ раз, лимфоцитов в $2,43 \pm 0,27$ раз, гранулоцитов в $7,14 \pm 1,90$ раз.

По результатам, представленным на графике (рис. 1), видно, что без добавления раствора цитрата железа *in vitro* трансферрин связывает около 60 % от общей активности галлия ^{68}Ga и что добавление 10^{-2} М раствора цитрата железа (III) является оптимальным для

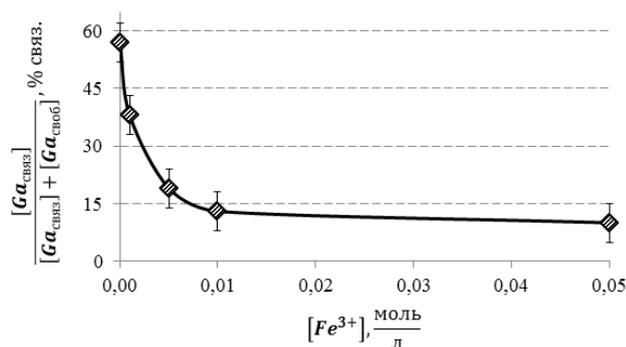


Рис. 1. Зависимость доли связывания галлия ^{68}Ga с трансферрином от концентрации добавляемого раствора цитрата железа (III) *in vitro*

значительного снижения процента связывания галлия в рамках исследования.

При добавлении в реакционную смесь трансферрина с исследуемым препаратом раствора цитрата железа (III) рекомендуемой концентрации происходит максимальное насыщение металлосвязывающей способности трансферрина. Следовательно, нет необходимости в увеличении концентрации вводимой соли трехвалентного железа. Дополнительным преимуществом такой концентрации раствора цитрата железа (III) является его изотоничность. При введении $0,10 \pm 0,01$ мл раствора цитрата железа (III) каждая мышь получала 56 ± 10 мкг железа Fe^{3+} ($2,80 \pm 0,50$ мг/кг живого веса или $50,0 \pm 8,5$ мкмоль/кг живого веса).

Введенный ^{68}Ga -цитрат почти равномерно распределялся по всему кровотоку тушки мыши с отдельными локусами гиперфиксации в сердце, печени и кишечнике, что никак не связано с моделями воспаления (рис. 2а, 3а, 4а). Также можно отметить небольшое накопление препарата в мочевом пузыре, связанное с его выведением. Такое биораспределение объясняется, вероятно, почти полным связыванием введенного радиофармпрепарата с белками крови, что не дает нужному количеству изотопа поступить в очаг воспаления.

Иная картина распределения ^{68}Ga -цитрата наблюдалась при предварительном введении мышам раствора цитрата железа (III), что позволило более точно визуализировать смоделированные воспаления (рис. 2б, 3б, 4б). Также введение РФК (цитрат железа (III) в составе) позволило максимально точно визуализировать смоделированные воспаления (рис. 2в, 3в, 4в) без артефактной гиперфиксации

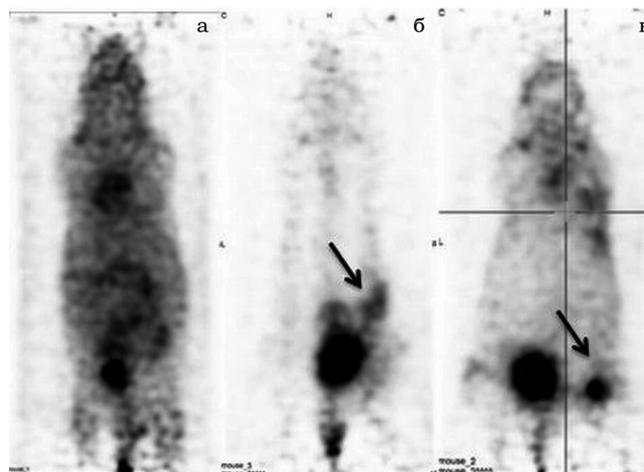


Рис. 2. ПЭТ-изображения мыши с моделью асептического воспаления мягких тканей: а – без введения раствора цитрата железа (III), б – с премедикацией раствором цитрата железа (III), в – с трехвалентным железом в составе препарата

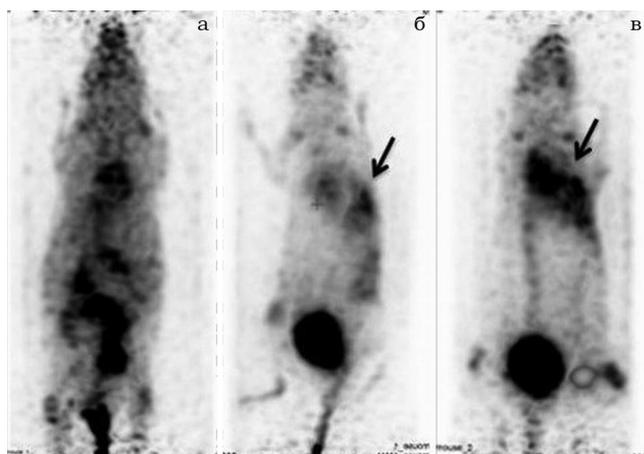


Рис. 3. ПЭТ-изображения мыши с моделью септического воспаления легкого: а – без введения раствора цитрата железа (III), б – с премедикацией раствором цитрата железа (III), в – с трехвалентным железом в составе препарата

в сердце, печени и кишечнике. Изображения отличаются высокой информативностью и четкими границами между здоровыми и воспаленными тканями.

Необходимо отметить, что нет статистически достоверной разницы между накоплением препарата в патологическом очаге для различных моделей воспаления, так как ПЭТ-ви-

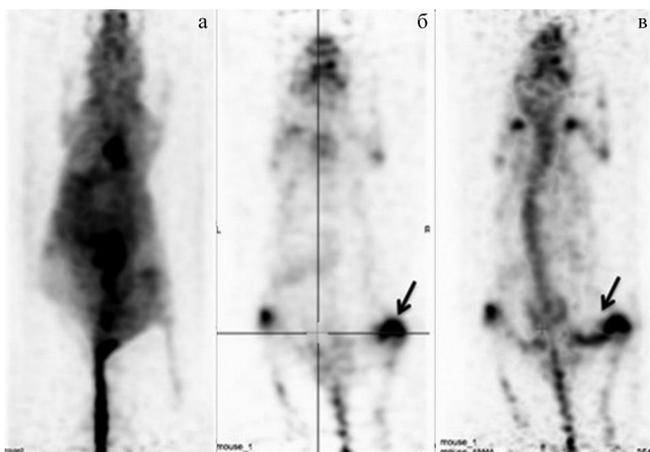


Рис. 4. ПЭТ-изображения мыши (с опорожненным мочевым пузырем) с моделью септического остеомиелита: а – без введения раствора цитрата железа (III), б – с премедикацией раствором цитрата железа (III), в – с трехвалентным железом в составе препарата

зуализация с применением препарата ^{68}Ga -цитрат направлена на индикацию воспалительных процессов, а не на их дифференциальную идентификацию.

Анализ полученных изображений показал ожидаемую фармакокинетику ^{68}Ga -цитрата: без предварительного введения цитрата железа (III) препарат в больших количествах оставался в крови в течение длительного времени (рис. 5) и практически не накапливался в патологическом очаге (рис. 6). Полученные результаты являются неудовлетворительными, поскольку коэффициент дифференциального накопления (КДН) воспаление/кровь намного меньше единицы (рис. 7), что не позволяет визуализировать очаг воспаления при ПЭТ-сканировании.

По данным, представленным на графике (рис. 5), видно, что при предварительном введении в организм раствора цитрата железа (III) концентрация ^{68}Ga -цитрата в крови уже в первые часы снижалась на $87,53 \pm 5,26\%$, а при совместном введении (трехвалентное железо в составе РФК) – на $89,02 \pm 9,64\%$ по отношению к выведению без железа (III).

По результатам, представленным на графике (рис. 6), видно, что при предварительном введении в организм раствора цитрата железа (III) концентрация ^{68}Ga -цитрата в очаге воспаления уже в первые часы увеличивалась в

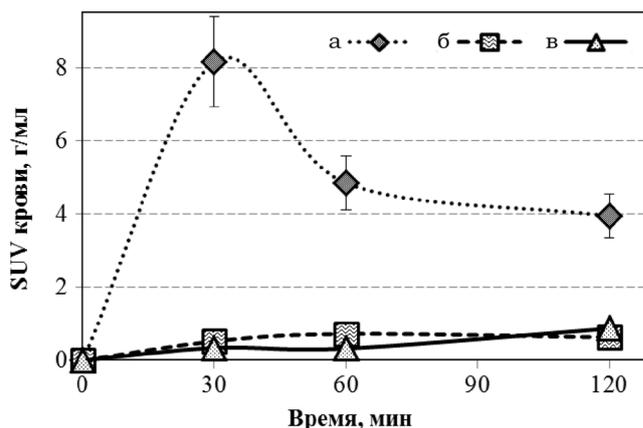


Рис. 5. Сравнение значений SUV ^{68}Ga -цитрата для крови: а – без введения раствора цитрата железа (III), б – с премедикацией раствором цитрата железа (III), в – с трехвалентным железом в составе препарата

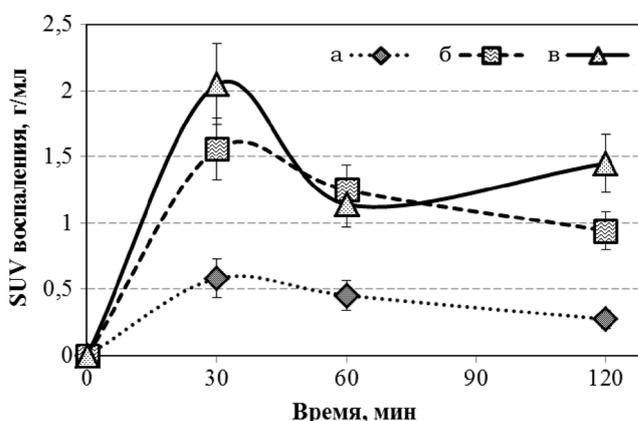


Рис. 6. Сравнение значений SUV ^{68}Ga -цитрата для очага воспаления: а – без введения раствора цитрата железа (III), б – с премедикацией раствором цитрата железа (III), в – с трехвалентным железом в составе препарата

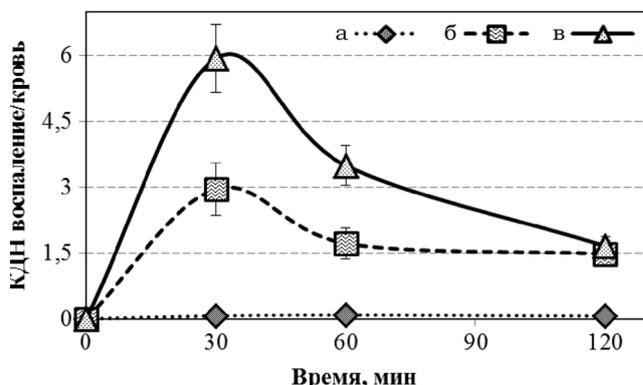


Рис. 7. Сравнение изменения КДН “очаг воспаления/кровь” во времени: а – без введения раствора цитрата железа (III), б – с премедикацией раствором цитрата железа (III), в – с трехвалентным железом в составе препарата

Таблица 1

Фармакокинетические показатели для крови при введении ^{68}Ga -цитрата

Введение ^{68}Ga -цитрата*	AUC, (МБк/мл)·мин	CL, мл/мин	V_d , мл
Без цитрата железа (III)	13,06±1,55	0,14±0,02	24,58±3,56
Премедикация цитратом железа (III)	3,73±0,54	0,49±0,07	84,65±12,22
Цитрат железа (III) в составе РФК	2,59±0,44	0,71±0,13	123,11±21,72

* вводимая активность 1,80±0,15 МБк/мышь

2,97±0,43 раза, а при совместном введении (трехвалентное железо в составе РФК) – в 4,21±0,98 раза по отношению к введению ^{68}Ga -цитрата без цитрата железа (III).

Проведенные исследования показывают, что нет статистически достоверной разницы между премедикацией раствором цитрата железа (III) или введением радиофармкомпозиции ^{68}Ga - и Fe-цитрата – разница в накоплении–выведении РФП в крови и очаге воспаления между двумя способами находится в пределах погрешности проводимых исследований (рис. 5, 6). Однако, способ визуализации с РФК наиболее прост и удобен в применении на практике, тем более КДН “воспаление/кровь” для РФК с железом в составе заметно больше (рис. 7), чем у РФП с премедикацией цитратом железа (III).

Расчет и анализ фармакокинетических показателей крови (табл. 1) показал, что при естественном снижении площади под кривой, описывающей выведение препарата из крови, прямо пропорционально увеличивался ее клиренс и объем биораспределения.

Таким образом, дополнительное внутривенное введение цитрата железа (III), как предварительно, так и совместно с ^{68}Ga -цитратом, позволяет уже в первый час после введения получать информативные ПЭТ-изображения с четкой визуализацией очага воспаления, а также максимально снизить лучевые нагрузки на пациента, благодаря выгодным ядерно-физическим характеристикам изотопа галлия ^{68}Ga .

Выводы

Исследованные модели воспаления (мягких тканей, легкого, остеомиелит) контрастно визуализировались уже в первый час после введения ^{68}Ga -цитрата (30–60 минут), благодаря дополнительному, как предварительному, так и совместному, введению цитрата стабильного железа (III), которое позволило значитель-

но снизить активность препарата в крови и повысить его накопление в очаге в 3–5 раз.

Следует отметить, что нет статистически достоверной разницы между накоплением препарата в патологическом очаге для различных моделей воспаления, так как ПЭТ-визуализация с применением препарата ^{68}Ga -цитрат направлена на индикацию воспалительных процессов, а не на их дифференциальную идентификацию.

Список литературы

1. Bloomfield P.M., Rajeswaran S., Spinks T.J. et al. The design and physical characteristics of a small animal positron emission tomograph. // Phys. Med. Biol., 1995, **40**, P. 1105–1126.
2. Phelps M.E. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. // Proc. Nat. Academy of Sci. USA, 2000, **97**, P. 9226–9233.
3. Herschman H.R., MacLaren D.C., Iyer M. et al. Seeing is believing: non-invasive, quantitative and repetitive imaging of reporter gene expression in living animals, using positron emission tomography. // J. Neurosci. Res., 2000, **59**, P. 699–705.
4. Audi G., Bersillon O., Blachot J.A. et al. The Nubase evaluation of nuclear and decay properties. // Nucl. Phys. A., 2003, **729**, No. 1, P. 3–128.
5. Nanni C., Errani C., Boriani L. et al. ^{68}Ga -citrate PET/CT for evaluating patients with infections of the bone: preliminary results. // J. Nucl. Med., 2010, **51**, P. 1932–1936.
6. Hoffer R. Gallium: mechanisms. // J. Nucl. Med., 1980, **21**, P. 282–285.
7. Larson S.M., Rasey J.S., Allen D.R., Nelson N.J. A transferrin-mediated uptake of gallium-67 by EMT-6 sarcoma. I. Studies in tissue culture. // J. Nucl. Med., 1979, **20**, P. 837–842.

8. Ando A., Nitta K., Ando I. et al. Mechanism of gallium-67 accumulation in inflammatory tissue. // *Eur. J. Nucl. Med.*, 1990, **17**, P. 21–27.
9. Hayes R.L., Byrd B.L., Rafter J., Carlton J.E. The effect of scandium on the tissue distribution of Ga-67 in normal and tumor-bearing rodents. // *J. Nucl. Med.*, 1980, **21**, No. 4, P. 361–365.
10. Hayes R.L., Edwards C.L. the effect of stable scandium on red blood cells and on the retention and excretion of ⁶⁷Ga in humans. // *South. Med. J.*, 1973, **66**, No. 12, P. 1339–1340.
11. Krieger H. Biokinetics and metabolism of radio gallium. // *J. Nucl. Med.*, 1984, **23**, P. 53–57.
12. Harris W.R., Pecoraro V.L. Thermodynamic binding constants for gallium transferrin. // *Biochemistry*, 1983, **22**, P. 292–299.
13. Шишацкая Е.И. Реакция тканей на имплантацию микрочастиц из резорбируемых полимеров при внутримышечном введении. // *Бюлл. exper. биол. и мед.*, 2007, **144**, № 12, С. 635–639.
14. Groll A.H., Gonzalez C.E., Giri N., et al. Liposomal nystatin against experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits: efficacy, safety and non-compartmental pharmacokinetics. // *J. Antimicrobial Chemotherapy*, 1999, **43**, P. 95–103.
15. O'Reilly T., Mader J.T. Rat model of bacterial osteomyelitis of the tibia. // In: Zak O., Sande M.A. (eds.) *Handbook of Animal Models of Infection*, 1999. – Academic Press, Bath, Avon, UK, P. 561–575.
16. Патент РФ № 2522892 (20.07.2014).
17. Wang H, Stout D.B, Taschereau R. et al. MARS: a mouse atlas registration system based on a planar x-ray projector and an optical camera. // *Phys. Med. Biol.*, 2012, **57**, P. 6063–6077.

PET-IMAGING IMPROVEMENT OF INFLAMMATION USING RADIOPHARMACEUTICAL ⁶⁸Ga-CITRATE WITH EXTRA INJECTION OF STABLE Fe-CITRATE

A.S. Lunev^{1,2}, A.A. Larenlov¹, O.E. Klementyeva¹, G.E. Kodina¹

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

² Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology, Moscow, Russia

There was proved i. v. injection of physiologically acceptable compound of Fe-citrate blocking the metal-binding capability of transferrin serum and allowing to decrease gallium-68 radioactivity in blood significantly and increase accumulation in inflammation (3–5 time). Proved there is no statistically significant difference between preliminary or joint injections Fe-citrate with ⁶⁸Ga-citrate. It allows receiving more informative PET-imaging of inflammation early (for 30–60 min after injection).

Key words: ⁶⁸Ga-citrate, Fe-citrate, radiopharmaceutical, radiopharmaceutical composition, PET-imaging

E-mail: 15h33@rambler.ru