

## РАЗРАБОТКА И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОКОЛЛОИДНОГО РАДИОФАРМПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ МЕЧЕННОГО ТЕХНЕЦИЕМ-99m ГАММА-ОКСИДА АЛЮМИНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ В ОНКОЛОГИИ

Н.В. Варламова<sup>1</sup>, В.С. Скуридин<sup>1</sup>, М.В. Белоусов<sup>2</sup>, Е.С. Стасюк<sup>1</sup>, Е.А. Нестеров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Томский политехнический университет, Томск

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Применение радиоактивных нанокolloидов в онкологии основано на возможности быстрого и эффективного выявления сторожевых лимфатических узлов (СЛУ). Повсеместное внедрение технологий выявления СЛУ позволило бы улучшить качество жизни 100–120 тыс. россиян, которым ежегодно не по показаниям выполняют калечащие операции по поводу онкологической патологии. Оптимальным для выявления СЛУ был признан коллоид с размером частиц от 50 до 80 нм. При проведении исследований по разработке методов получения нанокolloидного РФП был определен состав реагента и условия для получения нанокolloидного радиофармпрепарата. Изучена функциональная пригодность нового РФП для сцинтиграфической и интраоперационной радиометрической диагностики сторожевых лимфатических узлов.

Ключевые слова: *технеций-99m, радиофармпрепарат (РФП), нанокolloид, сторожевые лимфатические узлы*

Сторожевые лимфатические узлы (СЛУ) представляют собой первые лимфатические узлы на пути оттока лимфы от злокачественной опухоли. Полагают, что если СЛУ не поражены метастатическим процессом, все остальные регионарные лимфоузлы остаются интактными [1, 2]. Применение радиоактивных нанокolloидов в онкологии основано на возможности быстрого и эффективного выявления СЛУ. Повсеместное внедрений технологий выявления СЛУ позволило бы улучшить качество жизни 100–120 тыс. россиян, которым ежегодно не по показаниям выполняют калечащие операции по поводу онкологической патологии [1, 3–5]. В мировой практике накоплен значительный опыт в отношении радионуклидной визуализа-

ции СЛУ при меланоме и раке молочной железы. При опухолях других локализаций эффективность данной методики изучается в других научных исследованиях [1, 2, 4, 6, 7].

Оптимальным методом выявления СЛУ считается использование меченных технецием-99m коллоидных наноматериалов для сцинтиграфического или радиометрического определения локализации узла [6]. При этом определяющим фактором в выборе индикатора является размер радиоактивных частиц. Так, согласно данным Schauer A.J. с соавт. [5], коллоид с размером частиц менее 50 нм может накапливаться не только в СЛУ, но и последующих узлах. Частицы более 100 нм медленно мигрируют с места инъекции. Оптимальным для вы-

явления СЛУ был признан нанокolloид с размером частиц от 50 до 80 нм. На сегодняшний день все известные нанокolloидные препараты изготавливаются на основе соединений, образующих устойчивые гидрозолы. При этом в качестве исходных соединений для их получения часто выбираются органические субстанции различного строения, сложность синтеза которых во многом предопределяет высокую стоимость такой продукции. Другая часть таких РФП представляет собой неорганические комплексы  $^{99m}\text{Tc}$  с сульфидами рения и сурьмы, которые также получают по достаточно сложным технологиям, что препятствует их широкому применению в практической медицине.

Проведенные нами исследования показали, что устойчивые коллоидные соединения могут быть получены более простым способом - путем проведения адсорбции восстановленного  $^{99m}\text{Tc}$  на гамма-оксиде алюминия [8, 9]. При этом величина адсорбции радионуклида на поверхности оксида превышает 80 %. Основными предпосылками для использования наноразмерных порошков гамма-оксида  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в качестве "носителя" метки  $^{99m}\text{Tc}$  является его более низкая токсичность по сравнению с соединениями рения и сурьмы в сочетании с хорошими адсорбционными свойствами, доступностью и низкой стоимостью. Наиболее простым методом получения коллоидов с заданными размерами и свойствами является иммобилизация  $^{99m}\text{Tc}$  на поверхности наноразмерных материалов.

Технеций-99м на сегодняшний день является наиболее востребованным радионуклидом для проведения диагностических исследований, практически, во всех областях медицины. Это, в первую очередь, обусловлено его ядерно-физическими характеристиками: относительно коротким периодом полураспада (6,02 ч) и энергией  $\gamma$ -излучения 0,1405 МэВ, обеспечивающих малую поглощенную дозу облучения и, вместе с тем, достаточную проникающую способность для проведения радиометрических измерений.

Введение радиоактивной метки  $^{99m}\text{Tc}$  в коллоидную субстанцию проводили путем смешивания в разных соотношениях выбранной субстанции с восстанавливающим агентом  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,0175–0,035 мг/мл) и последующим добавлением к смесям 4,0 мл элюата  $^{99m}\text{Tc}$  (280–500 МБк/мл). Смеси инкубировали

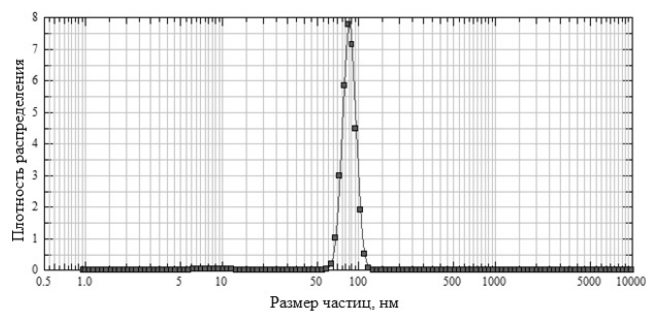


Рис. 1. Изменение плотности распределения количества частиц от их дисперсности в РФП  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$

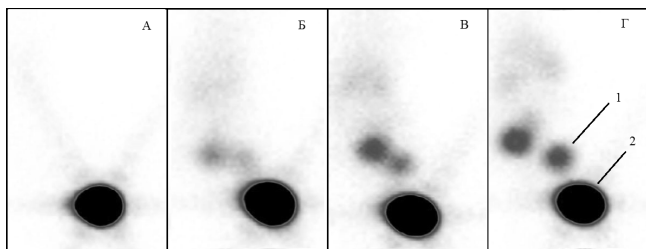
30 мин при температуре 70–80°C. После охлаждения при комнатной температуре препарат готов к применению. Размеры наночастиц определяли при помощи установки Nanofoх (Sympatec GmbH). Кроме того, для экспрессного определения количественного соотношения в препарате частиц с различными размерами использовались мембранные фильтры с диаметром пор от 25 до 220 нм.

Предварительные испытания препарата на экспериментальных животных показали, что накопление в лимфатических узлах практически не наблюдается, хотя коллоиды имеют размеры частиц в требуемом диапазоне от 50 до 100 нм.

В этой связи, для увеличения "подвижности" меченых частиц и повышения скорости их перемещения по лимфосистеме в состав реакционной смеси был введен желатин. Матричные системы на основе желатина обеспечивают довольно однородное распределение иммобилизованного вещества. Результаты экспериментов показали, что введение в состав реагента желатина (2,5–4 мг/мл) дополнительно обеспечивает повышение выхода целевого коллоида с размерами частиц 50–100 нм (рис. 1).

Изучение функциональной пригодности полученных радиоактивных коллоидов для скинтиграфической визуализации сторожевых лимфатических узлов показало, что данные препараты обеспечивают хороший уровень накопления в сторожевых лимфатических узлах (рис. 2).

Уровень накопления препаратов в лимфатических узлах составляет 1,7–8,6 % от общей введенной активности.



**Рис. 2.** Распределение препарата в организме крысы при введении суспензии  $[Al_2O_3 + ^{99m}Tc + Sn(III) + Ж]$ : А) сразу после введения препарата; Б) через 30 мин после введения; В) через 60 мин после введения; Г) через 120 мин после введения. Цифрами обозначены: 1 – лимфатический узел, 2 – место инъекции препарата

### Список литературы

1. Чернов В.И., Синилкин И.Г., Ширяев С.В. Радионуклидное выявление сторожевых лимфатических узлов // Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – СГТУ Томск. 2010. С 336–343.
2. Paredes P., Vidal-Sicart S., Zanyn G. et al. Clinical relevance of sentinel lymph node in the internal mammary chain in Breast cancer patients // Eur. J. Nucl. Med. 2005. Vol. 32. № 11. P. 1283–1287.
3. Канаев С.В., Новиков С.Н., Жукова Л.А. и соавт. Использование данных радионуклидной визуализации индивидуальных путей лимфооттока от новообразований молочной железы для планирования лучевой терапии // Вопросы онкологии. 2011. Т. 57. № 5. С. 616–621.
4. Чернов В.И., Афанасьев С.Г., Синилкин А.А. Радионуклидные методы исследования в выявлении “сторожевых” лимфатических узлов // Сибирский онкол. журнал. 2008. Т. 28. № 4. С. 5–10.
5. Schauer A.J. The Sentinel Lymph Node Concept. – Berlin Heidelberg New York: Springer. 2005. 565 pp.
6. Maza S. Peritumoural versus subareolar administration of technetium-99m nanocolloid for sentinel lymph node detection in Breast cancer: preliminary results of a prospective intra-individual comparative study // Q. J. Nucl. Med. 2003. Vol. 30. P. 651–688.
7. Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Чернов В.И., Синилкин И.Г. Возможность определения сторожевых узлов у больных раком желудка // Сибирский онкол. журнал. 2009. Т. 34. № 4. С. 27–32.
8. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Варламова Н.В. и соавт. Получение нового нанокolloидного радиофармпрепарата на основе оксида алюминия // Известия ТПУ. Химия. 2013. Т. 323. № 3. С. 33–37.
9. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Варламова Н.В. и соавт. Получение и экспериментальные испытания меченных технецием-99m нанокolloидных препаратов на основе гамма-оксида алюминия и магнитоуправляемых частиц  $Fe@C(IDA)$  // Известия ВУЗов, Физика. 2011. Т. 54. № 11/2. С. 332–339.

### DEVELOPMENT AND STUDY THE POSSIBILITY OF USING NANOKOLLOD RADIOPHARMACEUTICALS BASED ON TECHNETIUM-99m LABELED GAMMA-ALUMINA FOR DIAGNOSIS IN ONCOLOGY

N.V. Varlamova<sup>1</sup>, V.S. Scuridin<sup>1</sup>, M.V. Belousov<sup>2</sup>, E.S. Stasuk<sup>1</sup>, E.A. Nesterov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Use of radioactive nanocolloids in oncology based on the ability to quickly and effectively identify sentinel lymph nodes (SLN). The widespread introduction of technology to identify SLN would improve the quality of life of 100–120 thousand. Russians who annually for indications not perform female genital surgery for cancer. Identifying optimal for SLE has been recognized with a colloid particle size from 50 to 80 nm. In conducting research on the development of methods of obtaining nanokolloidnogo RFP was to determine the composition of the reagent and conditions for nanokolloid radiopharmaceutical. The functional suitability of the new RFP for scintigraphic and intraoperative radiometric diagnostics of sentinel lymph nodes has been studied.

Key words: *technetium-99m, radiopharmaceutical, nanocolloid, sentinel lymph nodes*

E-mail: [varlamova@tpu.ru](mailto:varlamova@tpu.ru)