

УДК 615.03:57.081:57.084.1

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-395-403>

Обзорная статья | Review



А.С. Лунёв 
К.А. Лунёва 
О.Е. Клементьева 

Исследование фармакокинетики радиофармацевтических препаратов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации —
Федеральный медицинский биофизический центр
имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства,
Живописная ул., д. 46, Москва, 123098, Российская Федерация

✉ Лунёв Александр Сергеевич; mr.alekslunev@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Особенности изучения радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) определяются малыми концентрациями используемой фармацевтической субстанции. Методы, применяемые при изучении препаратов, не содержащих радионуклиды, не могут быть использованы при изучении РФЛП. Задачи изучения поведения РФЛП могут быть решены с помощью радионуклидных методов. Цель работы: сравнительная характеристика подходов к доклиническому изучению фармакокинетики РФЛП и других лекарственных средств. В статье рассмотрены основные аспекты проведения фармакокинетических исследований препаратов, содержащих и не содержащих радионуклиды, определены сходства и различия в проведении фармакокинетических исследований. Приведены примеры собственных фармакокинетических исследований РФЛП: возможность использования РФЛП «Золедроновая кислота, ^{99m}Tc» для визуализации костных патологий у пациентов, получающих препарат Зомета®; доказательство преимущества моделирования ортотопического ксенографта по сравнению с гетеротопическим. Сделан вывод о том, что методы, основанные на ионизирующем излучении, имеют неоспоримые преимущества перед другими методами, используемыми для описания фармакокинетики лекарственных препаратов (к примеру, возможность детекции нано- и/или пикоколичества фармацевтической субстанции неинвазивными методами). Данные фармакокинетических исследований могут быть использованы для характеристики как безопасности, так и функциональной пригодности радиофармпрепаратов.

Ключевые слова: радиофармацевтический препарат; фармакокинетика; доклинические исследования; фармакокинетические параметры

Для цитирования: Лунёв А.С., Лунёва К.А., Клементьева О.Е. Исследование фармакокинетики радиофармацевтических препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(4):395–403. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-395-403>

A.S. Lunev 
K.A. Lunyova 
O.E. Klementyeva 

Pharmacokinetic Studies of Radiopharmaceuticals

State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency,
46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russian Federation

✉ Aleksandr S. Lunev; mr.alekslunev@gmail.com

ABSTRACT

Pharmacokinetic (PK) studies of radiopharmaceuticals (RPs) are distinctive because of small concentrations of active ingredients. Whereas methods applicable to non-RP medicinal products cannot be used for RPs, radionuclide methods can provide an insight into radionuclide behaviour. The aim of the study was to compare approaches to pre-clinical PK evaluation of RPs and other medicinal products. The article describes the main aspects of PK studies of RPs and non-RPs, defining similarities and differences in the conduction of these studies. The authors provided examples from their own PK studies of RPs: one investigating the possibility of using ^{99m}Tc -Zoledronic acid to visualise bone pathologies in patients receiving Zometa®; and the other demonstrating the advantage of orthotopic xenograft models over heterotopic ones. According to the conclusions, methods based on ionising radiation are undeniably superior to other methods used to study the PK of medicinal products (for example, the former offer a possibility of non-invasive detection of active ingredients in the nano and/or pico range). The data obtained during PK studies can be used to characterise both the safety and functional suitability of RPs.

Key words: radiopharmaceutical product; pharmacokinetics; pre-clinical studies; pharmacokinetics parameters

For citation: Lunev A.S., Lunyova K.A., Klementyeva O.E. Pharmacokinetic studies of radiopharmaceuticals. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):395–403. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-395-403>

Введение

Радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП) представляет собой соединение, состоящее из радионуклида и транспортной молекулы с высокой аффинностью к патологически измененной ткани какого-либо органа. При введении в организм РФЛП происходит его неравномерное распределение, причиной чего является в первую очередь неоднородность морфологии и работы внутренних органов и тканей¹. Оценку распределения РФЛП можно провести по ионизирующему излучению от радионуклида, входящего в состав РФЛП. Прижизненное детектирование позволяет не только визуализировать морфологию разных органов, но и определять метаболизм различных веществ в органах и тканях, таким образом распознавая патологические изменения на молекулярном уровне. Радиометрия проб, полученных в эксперименте, позволяет обнаружить и оценить даже крайне

малое содержание меченых молекул практически в любом органе и ткани.

Основным компонентом, отвечающим за фармакологическое действие РФЛП, является радионуклид. С другой стороны, без транспортной молекулы, которая отвечает за адресную доставку препарата, реализация его диагностического или терапевтического действия невозможна. Исключением являются растворы радионуклидов, обладающих органной специфичностью (например, йодид натрия, ^{131}I [1], или хлорид радия, ^{223}Ra [2]). Иными словами, характер распределения РФЛП в живом организме определяется свойствами векторной молекулы и/или химическими свойствами радионуклида. Следует отметить, что характерным для РФЛП свойством является ничтожно малое количественное содержание векторных молекул (10^{-9} – 10^{-12} моль/л), не вызывающих фармакодинамических эффектов. При этом особые требования к проведению

¹ Скворцова ВИ, ред. Ядерная медицина: справочник для персонала отделений, лабораторий и центров ядерной медицины. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 2020.

доклинических исследований РФЛП (ДКИ РФЛП), связанные с малым количеством вещества, в регуляторных документах не описаны.

Методологические подходы к изучению фармакокинетики лекарственных препаратов (ЛП) и РФЛП существенно различаются не только по принципам измерений. Основной задачей исследования фармакокинетики ЛП является доказательство безопасности применения подобранной дозы для достижения определенной концентрации в крови, чаще при многократном введении (иными словами, оптимизация терапии). В подавляющем большинстве случаев РФЛП вводится пациентам однократно (или повторно с интервалом, значительно превышающим время эффективного полувыведения). Соответственно, исследование их фармакокинетики важно как для доказательства функциональной пригодности (то есть возможности использования РФЛП с конкретной диагностической или терапевтической целью), так и для оценки такого специфического показателя безопасности, как дозовые нагрузки на органы и ткани пациента. Более того, далеко не все РФЛП используются для достижения терапевтического эффекта за счет ионизирующего излучения радионуклида – РФЛП могут выступать в роли агента для визуализации патологического процесса или оценки функции того или иного органа (к примеру, перфузии миокарда с помощью ^{99m}Tc -МИБИ [3]). В свою очередь, фармакокинетические свойства терапевтических РФЛП позволяют локализовать лечебную дозу излучения непосредственно в органе-мишени или клетках-мишенях и обеспечить значительный терапевтический эффект при минимальном облучении окружающих здоровых клеток органов и тканей.

Цель работы – сравнительная характеристика подходов к доклиническому изучению фармакокинетики РФЛП и других лекарственных средств.

Особенности изучения фармакокинетики радиофармацевтических препаратов

Основной тенденцией современной ядерной медицины является разработка новых специфических и эффективных РФЛП, что требует проведения доклинических исследований фармакокинетики с учетом адекватного подбора моделей, обоснованного выбора изучаемых органов и сроков наблюдения и других параметров.

Изучение фармакокинетики любого фармацевтического препарата подразумевает получение

информации о динамике его биораспределения и выведения, а также процессах метаболизма. Объем исследований *in vivo* должен включать изучение распределения и выведения РФЛП из органов, тканей и модельных очагов патологии (при наличии) лабораторных животных, расчета коэффициентов дифференциального накопления и различных фармакокинетических параметров. Результаты оценки биораспределения РФЛП в организме животных полезны в расчете фармакокинетических параметров, позволяющих описать поведение РФЛП *in vivo*, а также для расчета прогностических значений поглощенных доз, что важно с точки зрения оценки безопасности применения РФЛП в клинической практике.

Существует множество типов путей введения ЛП в организм человека:

- энтеральные пути введения (перорально, сублингвально, ректально);
- парентеральные пути введения (подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, внутрикостно, субарахноидально, эпидурально, ингаляционно, наочно).

Подавляющее большинство РФЛП вводятся внутривенно, существуют исключительные примеры перорального (раствор натрия йодида-131 [2] для исследования щитовидной железы), ингаляционного приема (ксенон-133 или криптон-89 [4] для исследования легочной вентиляции) или местного введения (например, коллоидные частицы, меченные ^{188}Re , для радиосиноэктомии [5], и ^{90}Y – для радиоэмболизации). Следовательно, биодоступность подавляющего большинства РФЛП всегда равна 100%, что включает, в отличие от ЛП, проведение исследований миграции препарата при энтеральном пути введения.

Классическое фармакокинетическое исследование ЛП включает в себя подготовку проб для анализа (осаждение белков, жидкостная, твердофазная экстракция), изучение связывания исследуемого соединения с белками плазмы / сыворотки крови (метод равновесного диализа), инструментальный метод определения следовых количеств исследуемых соединений (иммуноанализ, газо-жидкостная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, хроматомасс-спектрометрия). В случае РФЛП все исследования могут быть проведены методом прямой радиометрии, заключающимся в регистрации ионизирующего излучения внешними детекторами – наиболее информативным

методом изучения распределения препарата в органах и тканях. Накопление (аккумуляцию) РФЛП определяют *ex vivo*, измеряя содержание радионуклида в выделенных органах и тканях (биопробах) путем их радиометрии. Долю накопленного РФЛП в каждой пробе определяют путем определения соотношения скоростей счета от исследуемой биопробы и эталона при условии, что условия измерения их одинаковы. Также аккумуляцию можно определять *in vivo* с использованием методов однофотонной или позитронной эмиссионной томографии.

Неоспоримым преимуществом фармакокинетических исследований радиомеченных препаратов является возможность регистрации распределения (выведения) на отдаленных сроках после введения препарата даже при их малейшем остаточном количестве. Также есть возможность заменять радионуклид на более долгоживущий, подходящий по химическим свойствам, позволяющий определять удержание препарата в патологическом очаге спустя продолжительное время после ввода препарата.

В последнее время часто используется метод радиомечения лекарственного препарата, не являющегося РФЛП. В нашей лаборатории в 2018 г. были проведены исследования фармакокинетики карбамилированного дарбэпоэтина, меченного ^{131}I , что позволило определить его распределение в различных органах и тканях с помощью высокочувствительного метода радиометрии.

Преимущества, а в ряде случаев и незаменимость методов ядерной медицины обусловили на протяжении нескольких последних десятилетий ее устойчивое развитие и превращение в неотъемлемую часть клинической практики в развитых странах. Соответственно увеличивается количество научно-исследовательских работ, направленных на разработку и доклинические исследования РФЛП.

Однако, кроме различий, эта схема обуславливает требования к структуре и оборудованию стандартной фармакокинетической лаборатории. Для проведения исследований необходимо наличие аккредитации Росздравнадзора. При проведении экспериментов по международной тематике оборудование и штат должны соответствовать международным стандартам ISO15189, касающимся деятельности медицинских лабораторий [6]. Для соответствия этим стандартам необходимо соблюдение

правил надлежащей лабораторной практики (GLP), а в той части лабораторной деятельности, которая относится к клинической фармакокинетике (ФК), – надлежащей клинической лабораторной практики (GCLP) [7].

Ввиду специфики РФЛП, а именно наличия в их составе радиоактивных изотопов, фармакокинетические исследования необходимо проводить в специализированных учреждениях, которые имеют необходимые разрешающие документы на право работы с открытыми источниками ионизирующих излучений, достаточное количество помещений, возможность обеспечения радиационной и биологической безопасности, а также необходимое оборудование. На сегодняшний день в России количество государственных научных и коммерческих организаций, занимающихся проведением ДКИ РФЛП, в разы меньше, чем организаций, занимающихся ДКИ препаратов, не содержащих радиоизотопы. Такое положение дел можно объяснить сложностью получения разрешения на работу с открытыми источниками ионизирующего излучения, соблюдением норм и правил работы с такими источниками, их утилизации, с одной стороны, и одновременным соблюдением норм и правил работы с лабораторными животными – с другой.

Примеры исследования фармакокинетики радиофармацевтических препаратов

Изучение фармакокинетики препарата «Золедроновая кислота, ^{99m}Tc » на фоне терапевтического применения препарата Зомета®. Золедроновая кислота является дифосфонатом и относится к фармакологической группе 8.8 – «Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани»². Фармакологическое действие золедроновой кислоты – ингибирование костной резорбции – индуцирование апоптоза остеокластов. Также золедроновая кислота блокирует остеокластическую резорбцию минерализованной костной и хрящевой ткани и ингибирует высвобождение кальция из костной ткани под влиянием стимулирующих факторов, освобождающихся из опухолевых клеток.

Так как применение диагностического РФЛП «Золедроновая кислота, ^{99m}Tc » предполагается у пациентов, получающих терапевтические препараты на основе золедроновой кислоты, было проведено исследование влияния данной терапии на качество визуализации областей костной патологии.

² Вышковский ГЛ, ред. Энциклопедия лекарств. 12-й вып. М.; 2005.

Материалы и методы. Эксперименты были проведены на 24 крысах ($202,3 \pm 4,6$ г) с моделью костной патологии, которую имитировали переломом правого бедра. Через 7 сут после перелома крыс делили на две равные группы. Животным группы 1 внутривенно вводили препарат Зомета® в 0,9% растворе хлористого натрия из расчета 0,2 мг/кг, животным группы 2 введение препарата Зомета® не проводили. Фармакокинетику препарата «Золедроновая кислота, ^{99m}Tc » исследовали через 14 сут после перелома у животных обеих групп.

Через 1, 3, 5 и 24 ч после введения препарата «Золедроновая кислота, ^{99m}Tc » животных выводили из эксперимента методом частичной декапитации. Для радиометрии были взяты следующие пробы органов и тканей: кровь, печень, почки, желудок, мочевого пузыря, бедро без патологии, бедро (перелом). Радиометрия проб проведена после взвешивания образца с использованием автоматического гамма-счетчика Wizard² 2480-0100 (PerkinElmer).

Все манипуляции с лабораторными животными проведены в соответствии с «Руководством по лабораторным животным»³ и «Правилами лабораторной практики»⁴.

Результаты. Данные, полученные в ходе эксперимента (табл. 1), свидетельствуют о том, что применение терапевтических препаратов на основе золедроновой кислоты не вызывает переполнения обменного пула кости и, следовательно, не будет оказывать существенного влияния на качество визуализации патологических очагов в костном скелете с помощью препарата «Золедроновая кислота, ^{99m}Tc ».

Исследования фармакокинетики РФЛП при выборе модели патологического очага. При моделировании опухолевого роста при проведении доклинических исследований различных препаратов ученые и клиницисты часто выбирают модель гетеротопического (подкожного) ксенографта. Однако дать оценку адекватности выбора такой модели можно лишь в сравнении с исследованием модели ортотопического ксенографта, а именно накопления таргетного вещества, к примеру, для подведения более высоких доз облучения.

Выбор культуры клеток рака почки человека как тест-системы для исследования биораспределения двух РФЛП « ^{68}Ga -DOTA-PSMA»

и « ^{68}Ga -NODAGA-PSMA» сделан на основании данных публикации В.П. Чехонина и соавт. [8] о наличии сверхэкспрессии простатического специфического мембранного антигена (ПСМА) в неоваскулярных эпителиальных клетках злокачественных образований различной природы (вне предстательной железы). Эта информация была подтверждена в последующих публикациях. Так, в работах [9, 10] показано, что экспрессия ПСМА в случае светлоклеточного рака почки составляет 80–100%, для других типов карциномы экспрессия не столь выражена и может изменяться от 30–60% до полного отсутствия [11].

Материалы и методы. Культура рака почки человека линии ACHN (ATCC® CRL-1611™) получена в виде растущего монослоя из банка клеточных культур ООО «БиолоТ». Клеточная линия ACHN была субкультивирована для наращивания необходимого количества клеток. Субкультивирование производили в культуральных флаконах с площадью поверхности 25 см². Первоначально полученные монослои клеток снимали из культурального флакона, используя диссоциирующую смесь трипсин 0,25% : версен 0,02% (АО «ПанЭко») в соотношении 1:2–1:3. Кратность посева в новые флаконы составляла 1:2–1:3 с плотностью $(3,0–5,0) \times 10^4$ клеток на 1 см². Клетки инкубировали в ростовой среде DMEM (АО «ПанЭко») с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (АО «ПанЭко») в условиях CO₂ инкубатора (МСО-5АС, Sanyo) при температуре 37 °С (доля углекислого газа 6%). Следует отметить, что клетки довольно медленно (в течение нескольких суток) прикрепляются к подложке. Поэтому первую смену культуральной среды производили через 3 сут после посева, убедившись в их прикреплении путем микроскопирования флаконов.

Моделирование опухолевых очагов было выполнено в двух вариантах: подкожного гетеротопического и ортотопического ксенографтов.

Для получения подкожных ксенографтов 13 самкам мышей линии BALB/c nude ($20,5 \pm 0,9$ г) в область правой лопатки подкожно вводили суспензию опухолевых клеток в количестве 1×10^7 в 0,2 мл смеси культуральной среды и матриксала (Matrigel®, Corning) в соотношении 1:1. Формирование ксенографтов контролировали визуально. Через 26–30 сут у мышей формировались опухолевые очаги объемом 250–300 мм³.

³ Каркищенко НН, Грачев СВ, ред. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. М.: Профиль; 2010.

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

Таблица 1. Активность в органах и тканях крыс-самок с моделью костной патологии после внутривенного введения препарата «Золедроновая кислота, ^{99m}Tc»

Table 1. Activity values of intravenous ^{99m}Tc-Zoledronic acid in organs and tissues of female rat models of bone pathology

Орган/ткань <i>Organ/tissue</i>	Изменение активности во времени после внутривенного введения РФЛП, % / орган (ткань) <i>Time course of the RP activity after intravenous administration, % of the injected activity per organ/tissue</i>							
	1 ч (h)		3 ч (h)		5 ч (h)		24 ч (h)	
	Группа 1 <i>Group 1</i>	Группа 2 <i>Group 2</i>	Группа 1 <i>Group 1</i>	Группа 2 <i>Group 2</i>	Группа 1 <i>Group 1</i>	Группа 2 <i>Group 2</i>	Группа 1 <i>Group 1</i>	Группа 2 <i>Group 2</i>
Кровь, 1 мл <i>Blood, 1 mL</i>	0,17 ± 0,07	0,18 ± 0,06	0,16 ± 0,06	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,12 ± 0,07
Печень <i>Liver</i>	1,69 ± 0,58	1,71 ± 0,54	1,14 ± 0,42	0,62 ± 0,04	0,96 ± 0,05	1,20 ± 0,13	0,47 ± 0,09	0,75 ± 0,12
Почки <i>Kidneys</i>	1,81 ± 0,83	1,55 ± 0,13	1,35 ± 0,68	1,14 ± 0,34	0,86 ± 0,06	0,80 ± 0,06	0,49 ± 0,08	0,93 ± 0,28
Желудок <i>Stomach</i>	0,38 ± 0,29	0,31 ± 0,28	0,23 ± 0,09	0,48 ± 0,30	0,38 ± 0,05	0,22 ± 0,08	не обнаружено <i>not detected</i>	0,16 ± 0,03
Мочевой пузырь <i>Bladder</i>	35,06 ± 10,53	40,83 ± 6,00	44,85 ± 13,89	43,78 ± 7,13	43,43 ± 5,05	57,20 ± 2,53	52,48 ± 10,86	42,78 ± 5,09
Левое бедро (без патологии) <i>Femur, normal</i>	2,09 ± 0,20	2,02 ± 0,28	1,90 ± 0,42	1,98 ± 0,26	1,90 ± 0,20	1,39 ± 0,02	1,38 ± 0,40	1,74 ± 0,23
Правое бедро (перелом) <i>Femur, fractured</i>	4,16 ± 1,04	3,96 ± 0,60	4,02 ± 1,34	3,69 ± 0,03	3,06 ± 0,70	3,27 ± 0,34	2,54 ± 0,05	2,95 ± 0,95

Примечание. Группа 1 – без предварительной терапии препаратом Зомета®, группа 2 – на фоне введения препарата Зомета®. РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат.

Note. Group 1 – no pre-treatment with Zometa®; Group 2 – pre-treatment with Zometa®. RP – radiopharmaceutical product.

Для получения ортотопического варианта ксенографтов 12 самок мышей линии BALB/c nude (21,8 ± 1,2 г), находящихся в состоянии золотилового наркоза, фиксировали на стерильной салфетке, после обработки операционного поля делали разрез в поясничной области. Кожу отсепарировали, вскрывали заднюю брюшную стенку между веточками поясничных нервов над просвечивающей почкой. Почку захватывали мягким малым глазным пинцетом и в область задней поверхности верхнего полюса производили инъекцию суспензии опухолевых клеток в количестве 1×10⁷ в 0,2 мл смеси культуральной среды и матриксилла в соотношении 1:1. Мышцы и кожу послойно ушивали непрерывным швом. После трансплантации за мышами наблюдали в течение 28 сут с ежедневным контролем поведения и состояния.

Все манипуляции с лабораторными животными проведены в соответствии с «Руководством

по лабораторным животным»⁵ и «Правилами лабораторной практики»⁶.

Исследование биораспределения выполняли с использованием «⁶⁸Ga-DOTA-PSMA» и «⁶⁸Ga-NODAGA-PSMA» через 30 сут после моделирования обоих вариантов ксенографтов. Растворы исследуемых РФЛП вводили внутривенно в объеме 0,1 мл с объемной активностью 3,7 МБк/мл. Через 60 мин после введения животных выводили из эксперимента методом частичной декапитации. Для радиометрии взяты следующие пробы органов и тканей: кровь, легкие, печень, почки, кишечник, мышца, опухоль. Радиометрия проб проведена после взвешивания образцов с использованием автоматического гамма-счетчика Wizard² 2480-0100 (PerkinElmer).

Все полученные данные обработаны методами математической статистики с применением компьютерной программы Statistica™ (TIBCO Data Science). При статистической обработке

⁵ Каркищенко НН, Грачев СВ, ред. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биологических технологиях. М.: Профиль; 2010.

⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

Таблица 2. Результаты биораспределения у мышей с ксенографтами рака почки через 60 мин после введения

Table 2. Biodistribution results in mice with kidney cancer xenografts 60 min after injection

Орган/ткань <i>Organ/tissue</i>	Активность, %/г <i>Activity, %/g</i>			
	Ор토평ический ксенографт / <i>Orthotopic xenograft</i>		Гетеротопический ксенографт / <i>Heterotopic xenograft</i>	
	⁶⁸ Ga-DOTA-PSMA	⁶⁸ Ga-NODAGA-PSMA	⁶⁸ Ga-DOTA-PSMA	⁶⁸ Ga-NODAGA-PSMA
Кровь <i>Blood</i>	1,36 ± 0,10	0,09 ± 0,01	0,36 ± 0,03	0,06 ± 0,02
Легкие <i>Lungs</i>	0,30 ± 0,04	0,33 ± 0,02	0,16 ± 0,01	0,07 ± 0,00
Печень <i>Liver</i>	0,48 ± 0,03	0,72 ± 0,05	0,18 ± 0,01	0,49 ± 0,03
Почки <i>Kidneys</i>	1,91 ± 0,13	3,67 ± 0,26	2,22 ± 0,16	3,05 ± 0,21
Кишечник <i>Intestine</i>	0,33 ± 0,02	0,58 ± 0,04	0,53 ± 0,04	0,34 ± 0,02
Мышца <i>Muscle</i>	0,06 ± 0,00	0,12 ± 0,01	0,33 ± 0,02	0,05 ± 0,01
Опухоль <i>Tumour</i>	0,43 ± 0,03	2,18 ± 0,15	0,21 ± 0,01	0,12 ± 0,01

результатов исследования определяли показатели средних арифметических значений, стандартных ошибок с учетом отклонения значений выборки от средних арифметических. Достоверность различий оценивали с использованием U-критерия Манна – Уитни. Частоты признаков сравнивали с использованием критерия χ^2 . Различия считали достоверными при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$.

Результаты. Приживаемость гетеротопических подкожных ксенографтов рака почки человека линии клеток ACHN у мышей линии BALB/c nude составила 77%. Туморогенность линии клеток ACHN при моделировании ортотопических ксенографтов у мышей линии BALB/c nude составила 92%.

Полученные данные по фармакокинетики исследуемых РФЛП (табл. 2) позволяют заключить, что подкожный ксенографт, часто используемый как модель патологии в разных доклинических исследованиях, не всегда может отражать реальные процессы, сопровождающие опухолевый рост. Так, например, при ортотопическом расположении ксенографта была показана в разы более высокая аккумуляция меченых препаратов [12].

Заклучение

Таким образом, можно заключить, что цели проведения фармакокинетических исследований препаратов, содержащих и не содержащих

радионуклиды, различаются: основной целью исследования фармакокинетики ЛП является оптимизация терапии, тогда как в случае РФЛП в первую очередь важно доказать функциональную пригодность препарата. Кроме того, далеко не все РФЛП используются для достижения терапевтического эффекта за счет ионизирующего излучения радионуклида – РФЛП могут выступать в роли агента для визуализации патологического процесса или оценки функции того или иного органа. В свою очередь, фармакокинетические свойства терапевтических РФЛП позволяют локализовать лечебную дозу излучения непосредственно в органе-мишени или клетках-мишенях и обеспечить значительный терапевтический эффект при минимальном облучении окружающих здоровых клеток органов и тканей.

Преимуществом изучения фармакокинетики РФЛП является отсутствие стадии сложной пробоподготовки, однако ввиду наличия в их составе радиоактивных изотопов фармакокинетические исследования необходимо проводить в специализированных учреждениях, имеющих необходимые разрешающие документы на право работы с открытыми источниками ионизирующих излучений, достаточное количество помещений, возможность обеспечения радиационной и биологической безопасности, а также необходимое оборудование.

Приведенные примеры собственных фармакокинетических исследований позволяют продемонстрировать значимость исследований фармакокинетики с использованием РФЛП

для решения задач доклинических исследований лекарственных препаратов: оценки возможности диагностики заболевания, а также выбора модели изучаемой патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhao Y, Zhong L, Yi H. A review on the mechanism of iodide metabolic dysfunction in differentiated thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2019;479:71–7. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.09.002>
2. Winter M, Coleman R, Kendall J, Palmieri C, Twelves C, Howell S, et al. A phase IB and randomised phase IIA trial of CApecitabine plus Radium-223 (Xofigo™) in breast cancer patients with BONE metastases: CARBON trial results. *J Bone Oncol.* 2022;35:100442. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2022.100442>
3. Аншелес АА, Прус ЮА, Сергиенко ИВ. Раннее выявление нарушений перфузии миокарда у пациентов онкологического профиля, находящихся на полихимиотерапии. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;(3):60–8. [Anshel's AA, Prus YuA, Sergienko IV. Early detection of myocardial perfusion impairments in cancer patients undergoing polychemotherapy. *Ateroskleroz i dislipidemii = Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2020;(3):60–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0007>
4. Parker JA, Coleman RE, Grady E, Royal HD, Siegel BA, Stabin MG, et al. SNM practice guideline for lung scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol.* 2012;40(1):57–65. <https://doi.org/10.2967/jnmt.111.101386>
5. Кодина ГЕ, Малышева АО, Клементьева ОЕ, Таратоненкова НА, Лямцева ЕА, Жукова МВ и др. «Синорен, ¹⁸⁸Re» – потенциальный радиофармацевтический лекарственный препарат для радиосиновектомии. *Радиация и риск.* 2018;27(4):76–86. [Kodina GE, Malysheva AO, Klementyeva OE, Taratonenkova NA, Lyamtseva EA, Zhukova MV, et al. “Sinoren, ¹⁸⁸Re” – a promising radiopharmaceutical for radiosynovectomy. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk.* 2018;27(4):76–86 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2018-27-4-76-86>
6. Schneider F, Maurer C, Friedberg RC. International Organization for Standardization (ISO) 15189. *Ann Lab Med.* 2017;37(5):365–70. <https://doi.org/10.3343/alm.2017.37.5.365>
7. Ezzellea J, Rodriguez-Chavez IR, Darden JM, Stirewalta M, Kunwar N, Hitchcock R, et al. Guidelines on good clinical laboratory practice: bridging operations between research and clinical research laboratories. *J Pharm Biomed Anal.* 2008;46(1):18–29. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.10.010>
8. Чехонин ВП, Григорьев МЭ, Жирков ЮА, Лебедев ДВ. Простатический специфический мембранный антиген и его роль в диагностике рака предстательной железы. *Вопросы медицинской химии.* 2002;48(1):31–43. [Chekhonin VP, Grigoriev ME, Zhirkov YuA, Lebedev DV. The role of prostate specific membrane antigen in the diagnostic of prostate cancer. *Voprosy meditsinskoy khimii = Problems of Medical Chemistry.* 2002;48(1):31–43 (In Russ.)]
9. Baccala A, Sercia L, Li J, Heston W, Zhou M. Expression of prostate-specific membrane antigen in tumor-associated neovasculature of renal neoplasms. *Urology.* 2007;70(2):385–90. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.03.025>
10. Al-Ahmadie HA, Olgac S, Gregor PD, Tickoo SK, Fine SW, Kondagunta GV, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in renal cortical tumors. *Mod Pathol.* 2008;21(6):727–32. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.42>
11. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Gaudin PB. Metastatic renal cell carcinoma neovasculature expresses prostate-specific membrane antigen. *Urology.* 2001;57(4):801–5. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(00\)01094-3](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(00)01094-3)
12. Klementyeva OE, Larenkov AA, Krasnoperova AS, Zhukova MV. Preclinical studies of ⁶⁸Ga-labeled PSMA-inhibitors as molecular imaging biomarker for renal cancer. European Association of Nuclear Medicine (EANM-2018). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(Suppl 1):S626–7. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4148-3>

Вклад авторов. А.С. Лунёв – написание рукописи, непосредственное участие в исследованиях, приведенных в качестве примеров в статье; К.А. Лунёва – написание рукописи, непосредственное участие в исследованиях, приведенных в качестве примеров в статье; О.Е. Клементьева – разработка дизайна исследований, написание рукописи.

Authors' contributions. Aleksandr S. Lunev—writing of the manuscript, direct involvement in the studies used as examples in the article; Kristina A. Lunyova—writing of the article, direct involvement in the studies used as examples in the article; Olga E. Klementyeva—elaboration of the study design, writing of the manuscript.

Соответствие принципам этики. Все манипуляции с лабораторными животными проведены в соответствии с Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях и Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств.

Благодарности. Изучение фармакокинетики препарата «Золедроновая кислота, ^{99m}Tc » было выполнено в рамках договора между ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России и ЗАО «Фарм-Синтез». Исследование биораспределения « ^{68}Ga DOTA-PSMA» и « ^{68}Ga NODAGA-PSMA» было выполнено при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации – Государственный контракт № 14.N08.11.0165.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Ethics approval. All the experiments involving laboratory animals were performed according to the Guidance on laboratory animals and alternative models in biomedical research and the Rules of good laboratory practice of the Eurasian Economic Union in the field of circulation of medicines.

Acknowledgements. The pharmacokinetics study of ^{99m}Tc -Zoledronic acid was carried out within the framework of an agreement between the State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency and Pharm-Sintez, CJSC. The biodistribution study of ^{68}Ga -DOTA-PSMA and ^{68}Ga -NODAGA-PSMA was carried out with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (State Contract No. 14.N08.11.0165).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Лунёв Александр Сергеевич, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8392-8343>

mr.aleksslunev@gmail.com

Лунёва Кристина Андреевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1256-9873>

christfmbc@gmail.com

Клементьева Ольга Евгеньевна, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6604-0860>

klementyeva.olga@gmail.com

Статья поступила 10.10.2022

После доработки 21.10.2022

Принята к печати 21.11.2022

Aleksander S. Lunev, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8392-8343>

mr.aleksslunev@gmail.com

Kristina A. Lunyova,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1256-9873>

christfmbc@gmail.com

Olga E. Klementyeva, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6604-0860>

klementyeva.olga@gmail.com

Article was received 10 October 2022

Revised 21 October 2022

Accepted for publication 21 November 2022