

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(26)

2021 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован Министерством информации Республики Беларусь, Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.09.21
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 130 экз.
Усл. печ. л. 21,75. Уч.-изд. л. 13,99.
Зак. 81.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силян (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., доцент), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2021

№ 2(26)

2021

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- А.В. Величко, С.Л. Ачинович, Ю.В. Бондарева**
Морфологические аспекты в диагностике аденомы и гиперплазии паращитовидных желез (обзор литературы) 6
- Б.О. Кабешев**
Серебро и нанотехнологии при профилактике развития инфекции области хирургического вмешательства 13
- В.М. Мицура**
Последствия перенесенной инфекции COVID-19 и возможности реабилитации пациентов с пост-ковидным синдромом 22
- Е.В. Молчанова, Л.М. Габдрахманов, Ю.И. Рожко, А.В. Куроедов, И.Р. Газизова, Н.А. Бакунина, Ю.П. Сотникова**
Сахарный диабет и глаукома: взаимосвязи патогенетических механизмов развития заболеваний 28

Медико-биологические проблемы

- О.Е. Клементьева, А.С. Лунёв, К.А. Лунёва, Г.Г. Шимчук**
Дифференциальная визуализация злокачественных и доброкачественных процессов с использованием фторированного тимидина у лабораторных животных 38
- В.А. Лемеш, В.Н. Кипень, М.В. Богданова, А.А. Буракова, А.Г. Булгак, А.В. Байда, О.В. Зотова, М.А. Кругликова, О.И. Добыш, В.И. Сакович**
Метилирование ДНК в образцах буккального эпителия человека в связи с определением возраста 44
- В.П. Невзоров, Т.М. Буланова, В.В. Пырву**
Математическая модель изменения состояния здоровья населения и демографии в едином территориально-временном пространстве 53
- Е.С. Пашинская**
Экспрессия сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* при токсоплазмозе во время развития экспериментальной глиомы 63

Reviews and problem articles

- A.V. Velichko, S.L. Achinovich, Y.V. Bondareva**
Morphological aspects in the diagnosis of adenoma and parathyroid hyperplasia (literature review) 6
- B. Kabeshev**
Silver and nanotechnologies in modification of suture material for prevention of surgical site infection 13
- V.M. Mitsura**
Long-term consequences of COVID-19 infection and the rehabilitation options for patients with post-covid syndrome 22
- E.V. Molchanova, L.M. Gabdrakhmanov, Yu.I. Razhko, A.V. Kuroyedov, I.R. Gazizova, N.A. Bakunina, Yu.P. Sotnikova**
Diabetes mellitus and glaucoma: interrelations of pathogenetic mechanisms of disease development 28

Medical-biological problems

- O.E. Klement'eva, A.S. Lunev, K.A. Luneva, G.G. Shimchuk**
Differential visualization of malignant and benign processes using fluorinated thymidine in laboratory animals 38
- V.A. Lemesh, V.N. Kipen, M.V. Bahdanava, A.A. Burakova, A.G. Bulgak, A.V. Bayda, O.V. Zotova, M.A. Kruglikova, O.I. Dobysh, V.I. Sakovich**
DNA methylation in human buccal epithelium samples in determining age 44
- V.P. Nevzorov, T.M. Bulanova, V.V. Pyrvu**
Mathematical model of change of a state of health of the population and demography in uniform territorial and time space 53
- E.S. Pashinskaya**
Expression of survivin (*BIRC5*), epidermal growth factor (*ErbB-2/HER2-Neu*), vascular endothelial growth factor (*VEGF*) and anti-oncogene *TP53* in toxoplasmosis during the development of experimental glioma 63

| | | | |
|--|-----|---|--|
| Н.Л. Проскурякова, А.В. Симаков, Т.М. Алферова К вопросу сочетанного действия ионизирующей радиации и вредных факторов на организм человека | 70 | N.L. Proskuryakova, A.V. Simakov, T.M. Alferova To the question of the combined effect of ionizing radiation and harmful factors on the human body | |
| М.Н. Стародубцева, И.А. Челнокова, А.Н. Шклярора, Е.В. Цуканова, О.В. Шаховская, Н.И. Егоренков, Н.Н. Веялкина Наноархитектоника и наномеханические свойства поверхности эритроцитов человека и мыши линии BALB/c после облучения цельной крови рентгеновским излучением в дозе 0,5 Гр | 77 | M.N. Starodubtseva, I.A. Chelnokova, A.N. Shklyarova, A.U. Tsukanava, O.V. Shakhovskaya, N.I. Yegorenkov, N.N. Veyalkina Nanoarchitectonics and nanomechanical properties of the surface of human and mouse erythrocytes of the BALB/c line after irradiation of whole blood with x-ray radiation at a dose of 0,5 Gy | |
| Д.А. Чечетин Динамика антропометрических показателей позвоночника и стоп в процессе реабилитационных мероприятий при нарушениях осанки у детей | 85 | D.A. Chechetin Dynamics of anthropometric indicators of spine and feet during the process of rehabilitation measures for children posture disorders | |
| Клиническая медицина | | Clinical medicine | |
| О.Н. Василькова, И.Ю. Пчелин, В.К. Байрашева, Я.А. Боровец, Ю.И. Ярец, Я.Л. Навменова, Е.П. Науменко, Т.В. Мохорт Кардиопротективные эффекты эмпаглифлозина и вилдаглиптина: клинико-инструментальная оценка структурно-функциональных показателей сердца и сердечных маркеров у пациентов с СД 2 типа | 91 | V.N. Vasilkova, I.Yu. Pchelin, V.K. Bayrasheva, Ya.A. Borovets, Yu.I. Yarets, Ya.L. Navmenova, E.P. Naumenka, T.V. Mokhort Cardioprotective effects of empagliflozin and vildagliptin: clinical and instrumental assessment of structural and functional parameters of the heart and cardiac markers in patients with diabetes type 2 | |
| В.В. Гарькавенко Клинико-демографическая характеристика пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и эффективность их хирургического лечения в Красноярском крае | 99 | V.V. Gar'kavenko Clinical and demographic characteristics of patients with primary open-angle glaucoma and the efficiency of their surgical treatment in Krasnoyarsk region | |
| С.Л.Зыблев, С.В.Зыблева, Л.Е.Коротаева Цитокиновый профиль реципиентов почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде | 105 | S. Zyblev, S. Zybleva, L. Korotaeva Cytokine profile in kidney transplant recipients in the early postoperative period | |
| Н.А. Метляева, А.Ю. Бушманов, И.А. Галстян, А.А. Давтян, В.В. Кореньков, О.В. Щербатых Психофизиологическая адаптация двух пациентов с острой лучевой болезнью и лейкозом, пострадавших в аварии на ЧАЭС | 111 | N.A. Metlyaeva, A.Yu. Bushmanov, I.A. Galstyan, A.A. Davtyan, V.V. Korenykov, O.V. Shcherbatykh Psychophysiological adaptation of two patients with acute radiation sickness and leukemia affected in the accident at Chernobyl NPP | |

Е.А. Полякова, С.А. Берестень, М.В. Стёганцева, И.Е. Гурьянова, Д.В. Луцкович, М.В. Белевцев

Оценка влияния перинатальных и интранатальных факторов на количество копий ТРЭК/КРЕК у недоношенных новорожденных

121

В.В. Татчихин

Клинические результаты хирургического лечения пациентов при раке оррофарингеальной области

128

Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко, В.Н. Мартинков
Биологические свойства *Staphylococcus aureus*-продуцентов биопленки, выделенных из раневого отделяемого пациентов

134

Обмен опытом

Н.А. Бакунина, Ю.П. Сотникова, Ю.И. Рожко, А.В. Куроедов, И.Р. Газизова, Е.В. Молчанова, Л.М. Габдрахманов

Современный взгляд на эпидемиологию, классификацию и генетику закрытоугольной глаукомы

144

А.Ю. Бушманов, Н.А. Богданенко, В.А. Ратников

Метрологическое обеспечение и стандартизация основных направлений деятельности ФГБУ «ГНЦ РФ – ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России в области радиобиологии, радиационной и химической защиты и безопасности, радиационного и дозиметрического контроля, медико-биологической безопасности неионизирующих излучений

153

Л.П. Зайцева, В.Н. Беляковский, Д.М. Лось, В.В. Похожай

Способы стандартизации цитологического исследования клеточного осадка мочи

159

Ю.И. Рожко, И.А. Глушнёв, Н.А. Ребенко, А.В. Куроедов, А.Ю. Брежнев

Оригинальные авторские идеи в сфере лечения глаукомы (обзор изобретений по базам патентов)

165

E.A. Polyakova, S.A. Beresten, M. V. Stegantseva, I.E. Guryanova, D.V. Lutsckovich, M.V. Belevtsev

Assessment of the Influence of Perinatal and Intranatal Factors on the Number of TREC/KREC Copies in Premature Infants

V.V. Tatchikhin

Clinical results of surgical treatment of patients with oropharyngeal cancer

Y.I. Yarets, N.I. Shevchenko, V.N. Martinkov

Biological properties of *Staphylococcus aureus* – biofilm producers isolated from wound swabs from patients

Experience exchange

N.A. Bakunina, Yu.P. Sotnikova, Yu.I. Razhko, A.V. Kuroyedov, I.R. Gazizova, E.V. Molchanova, L.M. Gabdrakhmanov

Modern aspects of epidemiology, classification and genetics of angle-closure glaucoma

A.Yu. Bushmanov, N.A. Bogdanenko, V.A. Ratnikov

Metrological support and standardization of the main activities of State research center Burnasyan Federal medical biophysical center of Federal medical biological agency in the field of radiobiology, radiation and chemical protection and safety, radiation and dosimetric control, medical and biological safety of non-ionizing radiation

L.P. Zaitsava, V.N. Belyakovski, D.M. Los, V.V. Pohozhay

Ways to standardize the cytological examination of urine cell sludge

Yu.I. Razhko, I.A. Glushnev, N.A. Rebenok, A.V. Kuroyedov, A.Yu. Brezhnev

Original author's ideas in field of glaucoma treatment (review of inventions from patent databases)

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ПРОЦЕССОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФТОРИРОВАННОГО ТИМИДИНА У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

¹ФГБУ «ГНЦ РФ – ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, г. Москва, Россия;

²ООО «Научно-производственная фирма «ПОЗИТОМ-ПРО», г. Москва, Россия

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) обеспечивает лучшие возможности для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований, определения распространенности опухолевого процесса, раннего выявления рецидивов и оценки эффективности проводимого лечения. Для диагностики новообразований методом ПЭТ применяется ряд туморотропных радиофармпрепаратов, визуализирующих злокачественные опухоли как очаги нарушения метаболизма. В статье представлены данные об экспериментальном изучении ПЭТ визуализации злокачественных и доброкачественных процессов с применением фторированного тимидина. Показано, что в отличие от очагов злокачественного роста захват фторированного тимидина практически не происходит в очагах асептического воспаления.

Ключевые слова: радиофармпрепарат, ПЭТ визуализация, ¹⁸F, моделирование патологии, дифференциальная визуализация

Введение

Дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний, солидных опухолей и кистозных образований до настоящего времени представляет собой сложную задачу. Клинические проявления воспалительных изменений, как правило, могут имитировать целый ряд других заболеваний соответствующей локализации. Отек и болезненность при пальпации, глубокое залегание воспалительного процесса недоступного при пальпации, стертая клиническая картина острых воспалительных процессов, особенно у лиц старших возрастных групп, усложняют и увеличивают время диагностического процесса. Несмотря на то, что разработанные и апробированные к настоящему моменту основы диагностики воспалительных заболеваний и новообразований в наши дни общепризнаны, рассматриваемая проблема дифференциальной диагностики далека от своего полного и окончательного решения [1].

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) обеспечивает лучшие возможности для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований, определения распространенности опухолевого процесса, раннего выявления рецидивов и оценки эффективности проводимого лечения. Для диагностики новообразований методом ПЭТ применяется ряд туморотропных радиофармпрепаратов, визуализирующих злокачественные опухоли как очаги нарушения метаболизма.

Для изучения нарушений углеводного обмена (клеточная энергетика) применяется ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза (¹⁸F-ФДГ); клеточного транспорта аминокислот – ¹¹C-метионин; процессов клеточного синтеза белков – ¹¹C-тирозин, ¹¹C-лейцин; скорости клеточной пролиферации – ¹¹C-тимидин (как маркер синтеза ДНК) и ¹¹C-холин (участвующий в биосинтезе клеточной мембраны); синтеза липидов – (¹¹C-ацетат); степени гипоксии опухо-

левой ткани – ^{18}F -фтормизонидазол [2]. Самой распространенной и наиболее освоенной методикой является ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Количество этих исследований приобрело такой размах, что, по мнению ведущих специалистов ядерной медицины, ^{18}F -ФДГ еще в конце XX века завоевала и прочно удерживает ее и в наши дни номинацию «молекулы века» [3]. Клиническое применение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ выявило ряд ограничений, обусловленных, в частности, неспособностью эффективно выявлять опухоли малых размеров (до 10 мм), визуализировать некоторые опухоли мозга и опухоли мочеполовой системы, а также неспособностью дифференцировать злокачественные заболевания от воспалительных изменений. Интенсивное накопление ^{18}F -ФДГ отмечено в очагах воспаления, например при туберкулезе, пневмонии, грибковой инфекции. Распределение ^{18}F -ФДГ между здоровыми и опухолевыми клетками зависит от уровня глюкозы в плазме, мышечной активности и от ряда других факторов, которые необходимо принимать во внимание при интерпретации результатов ПЭТ/КТ исследования [4]. Как показывают многочисленные клинические данные, даже в рамках одной группы пациентов со сходным прогностическим индексом существуют значительные различия в результатах лечения. Мониторинг эффективности лечения, как правило, осуществляется по оценке размера опухоли с помощью компьютерной томографии (КТ). К сожалению, по данным КТ, даже с использованием контрастирования очагов поражения, невозможно определить различия между опухолевой тканью и остаточным образованием (фиброз, некроз). Кроме того, оценка раннего ответа на терапию при помощи КТ не является достоверной методикой, потому что для уменьшения размеров опухоли на фоне проводимой терапии может потребоваться длительное время. Использование ПЭТ визуализации с использованием различных по механиз-

му действия радиофармпрепаратов как дополнения к существующим неинвазивным методам оценки параметров первичной опухоли, этапного или раннего ответа на терапию может стать тем «прогностическим маркером», значение которого будет, безусловно, коррелировать с исходом заболевания [5]. Высокая скорость пролиферации клеток и низкая степень дифференциации являются отличительными чертами фенотипа раковых клеток [6]. Поэтому меченые фтором-18 аналоги нуклеозидов являются опухоеспецифичными диагностическими агентами. К перспективным кандидатам радиофармпрепаратов с фтором-18 можно отнести пиримидиновые основания (цитозин, тимидин или урацил) или их производные. В ряде доклинических и клинических исследований была показана зависимость между накоплением аналога тимидина (3'-дезоксидезокси-3'- ^{18}F -флуоротимидин (^{18}F -ФЛТ)) при ПЭТ и пролиферативной активностью клеток, что в отличие от метаболизма глюкозы можно считать более специфичным маркером для оценки роста опухоли [7]. Меченый фтором-18 аналог тимидина (3'-дезоксидезокси-3'- ^{18}F -флуоротимидин (^{18}F -ФЛТ)) впервые был синтезирован на основе цитостатического препарата zidovudine (AZT) и благодаря своему механизму действия (накоплению в клетках с активной пролиферацией) позволяет проводить неинвазивную визуализацию пролиферирующих тканей и злокачественных опухолей [8]. Как и ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -ФЛТ попадает в клетках в «метаболическую ловушку» после фосфорилирования под действием гексокиназы-1, которая на несколько порядков активнее в пролиферирующих клетках, чем в клетках, которые находятся в состоянии покоя. 5'-фосфорилированный ^{18}F -ФЛТ теряет способность проникать через клеточную мембрану, а также приобретает устойчивость к метаболическим превращениям.

Целью настоящего исследования являлось изучение возможности дифференци-

альной ПЭТ визуализации очагов злокачественных новообразований и асептического воспаления у лабораторных животных с использованием 3-[¹⁸F]фтор-3'-деокси-L-тимидина.

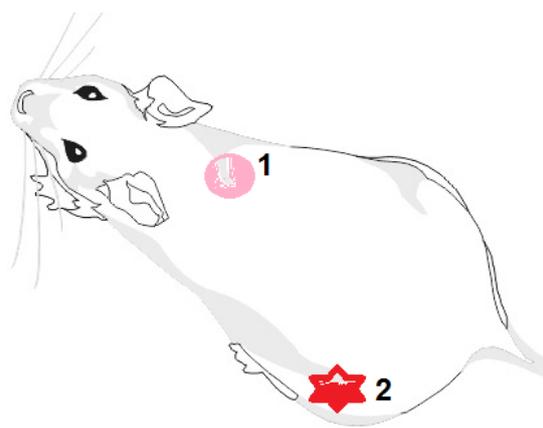
Материал и методы исследования

Все манипуляции с использованными лабораторными животными проведены в соответствии с «Руководством по лабораторным животным» [9], европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей [10] и «Правилами лабораторной практики» [11].

Моделирование патологических очагов

Исследование проведено на шести самках мышей линии BALB/c nude с комбинированным воспроизведением патологических процессов злокачественного и доброкачественного происхождения (рисунок 1). Животные были получены из питомника лабораторных животных «Пушино».

Для создания подкожных ксенографтов использовали клетки колоректального рака человека линии HT-29, полученные в виде замороженных образцов из коллекции АТСС. Для подкожной инъекции готовили клеточную суспензию 4×10^6 клеток, содержащихся в 0,2 мл смеси ростовой среды и экстрацеллюлярного матрикса (в соотношении 1:1) В качестве экстрацеллюлярного матрикса при подкожном имплантировании опухолевых клеток использовали Matrigel без фенолового красного (Corning). Учитывая крайне агрессивный характер использованной клеточной линии, рост опухолевых очагов контролировали путем ежедневного осмотра. В эксперименты включали животных по достижению объема ксенографтов $\sim 1,0 \text{ см}^3$ (на 9-10-й дни после перевивки). В качестве модели неинфекционного воспаления мягких тканей использована методика, в которой индукция острого асептического воспаления провоцируется путем внутримышечной инъекции стерильного



1 – опухоль; 2 – асептическое воспаление

Рисунок 1 – Расположение очагов модельной патологии

раствора скипидара в объеме 0,1 мл. Так как острая фаза развития воспаления мягких тканей, как правило, наступала через 3 суток после инъекции, моделирование выполняли через 7 суток после инъекции суспензии клеток HT-29.

Использованный в эксперименте 3-[¹⁸F]фтор-3'-деокси-L-тимидин (¹⁸F-ФЛТ) представляет собой стерильный апиrogenный раствор, получаемый в автоматическом модуле синтеза (синтез выполнен в лаборатории радиохимии ПЭТ-центра ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России с использованием модуля синтеза, разработанного в ООО «Научно-производственная фирма «ПОЗИТОМ-ПРО»). ¹⁸F-ФЛТ вводили мышам в хвостовую вену в объеме 0,1 мл и объемной активностью не более 20 МБк/мл.

ПЭТ-визуализация выполнена через 60 и 90 минут после введения препарата на ПЭТ-томографе Genisys 4 PET/X-Ray для лабораторных животных в комплект которого входит комплекс ингаляционной анестезии. На время исследования мышей обездвиживали без нарушения естественного течения метаболических процессов в организме. Для этого мышь помещали в наркозную станцию в которую подавали дыхательную смесь кислород/изофлуран со скоростью подачи 500 мл/ч в наркозную станцию, док-станцию и томограф. Через 2 минуты, наркотизирован-

ное животное аккуратно перемещали на док-станцию в краниально-каудальном направлении от сопла подачи газа и в дорзо-вентральном направлении по отношению к исследователю. Затем док-станцию помещали в томограф, после чего процесс сканирования контролировался через компьютерную программу Genisys. Программа позволяет следить за мышью через веб-камеру, помещенную в томограф. По числу вдохов-выдохов программа формирует спирограмму в течение всего исследования. Спирограмма позволяет следить за процессом анестезии, и при необходимости добавлять или снижать подачу газа в док-станцию. Исследования выполнены в режиме 1×1 (1 срез, 1 снимок, время сканирования 10 минут) для статического и 3×100 (3 среза по 100 снимков, время сканирования 60 минут) для динамического изображений. После сканирования мышей в необходимых режимах получали выходной файл формата *.dicom, который затем использовался для его последующей количественной обработки в программе VivoQuant версии 2.35 и для получения читаемых изображений с фильтром и NIH (rainbow).

Математическая обработка результатов

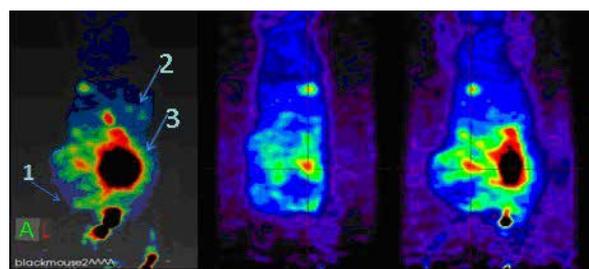
Обработку данных, полученных в результате ПЭТ-исследования, осуществляли путем обнаружения очагов гиперфиксации фторированного тимидина и расчета максимального значения SUV. Вычисление SUV производилось программным комплексом ПЭТ томографа автоматически в специализированной программе ROI с учетом показателей физического полураспада радионуклида.

Полученные значения SUV обработаны методами математической статистики с применением пакета прикладной программы «Microsoft Excel». Для каждого исследуемого признака определяли показатели среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего арифметического (m).

Результаты исследования

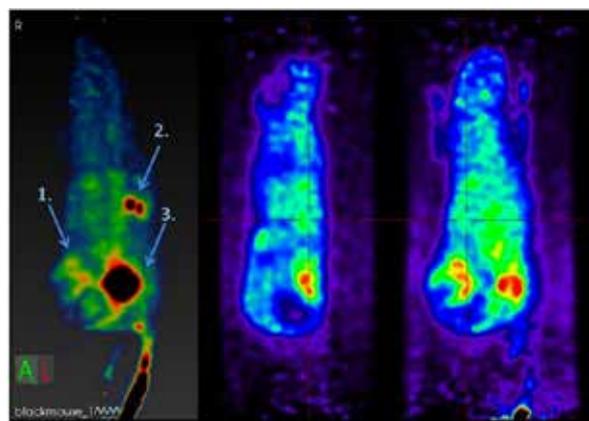
На ПЭТ-изображения мышей с комбинированным моделированием злокачественного и доброкачественного процессов, полученных через 60 и 90 минут после введения, отчетливо визуализируется только опухолевый очаг. Визуализация мочевого пузыря свидетельствует об интенсивном выведении препарата из организма мочевыделительной системой. Область аспептического воспаления мягких тканей на полученных изображениях не визуализируется (рисунки 2 и 3).

Количественная оценка накопления 3-[¹⁸F]фтор-3`деокси-L-тимидина в интересующих областях ROI подтвердила его тропность к опухолевым очагам, а также интенсивное выведение препарата с мочой (таблица).



1 – воспаление; 2 – ксенографт HT-29;
3 – мочевого пузыря

Рисунок 2 – ПЭТ-изображение мыши через 60 минут после введения 3-[¹⁸F]фтор-3`деокси-L-тимидина



1 – область воспаления; 2 – ксенографт HT-29;
3 – мочевого пузыря

Рисунок 3 – ПЭТ-изображение мыши через 90 минут после введения 3-[¹⁸F]фтор-3`деокси-L-тимидина

Таблица – Сравнение значений SUV по результатам ПЭТ исследования мышей с комбинированным моделированием злокачественного и доброкачественного процессов

| Органы и ткани | Время после введения, минуты | |
|----------------|------------------------------|-------------|
| | 60 | 90 |
| Почки | 3,21 ± 0,42 | 7,45 ± 0,30 |
| Мочевой пузырь | 8,03 ± 0,50 | 8,33 ± 0,39 |
| Опухоль | 6,40 ± 0,19 | 5,96 ± 0,27 |
| Воспаление | 0,53 ± 0,07 | 0,61 ± 0,04 |

По данным, представленным в таблице 1, видно, что значения SUV для опухолевого очага практически в десять раз больше, чем для очага воспаления, что говорит о специфичности 3-[¹⁸F]фтор-3'-деокси-L-тимидина к очагам агрессивного злокачественного опухолевого роста и позволяет положительно оценить возможность дифференцированной ПЭТ визуализации модельных опухолевых очагов и очагов воспаления у лабораторных животных.

Выводы

Результаты ПЭТ-исследования животных с комбинированным воспроизведением патологических процессов подтверждают механизм действия изученного соединения, а именно накопление и удержание в активно делящихся клетках, в количестве, достаточном для визуализации очагов злокачественного роста методом позитронной эмиссионной томографии, и доказывают специфическую фармакологическую активность 3-[¹⁸F]фтор-3'-деокси-L-тимидина, которая выражена тропностью только к очагу злокачественного процесса. Сравнительное исследование у животных с моделями злокачественного новообразования и острого асептического воспаления мягких тканей показало высокий уровень селективности фторированного тимидина к очагам активно пролиферирующего колоректального рака.

Библиографический список

- Кадырова, А.И. Псевдотуморозный панкреатит. Сложности дифференциальной диагностики / А.И. Кадырова, Б.Н. Лепшин // Экспериментальные и теоретические исследования в современной науке: Сборник статей по материалам XII международной научно-практической конференции: Ассоциация научных сотрудников «Сибирская академическая книга», 2018. – С. 45-53.
- Ширяев, С.В. Опыт применения и перспективы позитронной эмиссионной томографии в онкологии. Сборник трудов [Лучевая диагностика и интервенционная радиология в клинической онкологии. Европейская школа по онкологии], Москва, 2006, С. 24-34.
- Ganatra, R.D. The Future of Nuclear Medicine / R.D. Ganatra // World J Nucl Med. – 2002. – №. 1. – P. 86-88.
- Gzernin, J. Oncological Applications of FDG-PET. / J. Gzernin // In PET Molecular Imaging and Its Biological Applications. – 2004. – P. 321-388. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-0-387-22529-6_5
- Ликарь, Ю.Н. Прогностическое значение оценки инициального поражения и раннего ответа на терапию при помощи позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-ФЛТ у пациентов с неходжкинскими лимфомами / Ю.Н. Ликарь, М.М. Дубровин // Онкогематология. – 2012. – №. 3. – С. 30-37. DOI: 10.17650/1818-8346-2012-7-3-30-37
- Hanahan, D. The Hallmarks of Cancer / D. Hanahan, R.A. Weinberg // Cell. – 2000. – №. 100. – P. 57-70.
- 3'-[¹⁸F]fluoro-3'-deoxythymidine ([¹⁸F]-FLT) as positron emission tomography tracer for imaging proliferation in a murine B-Cell lymphoma model and in the human disease. / Seitz U. Wagner, [et al.] // Cancer Res. – 2003. – Vol. 15, №63(10). – P. 2681-2687.
- Shields, A.F. Imaging proliferation in vivo with [¹⁸F]FLT and positron emission tomography / A.F. Shields, J.R. Grierson, B.M. Dohmen // Nature Medicine. – 1998. – №. 4. – P. 1334-1336.
- Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биологических технологиях. Под ред. С.В. Каркищенко и С.В. Грачева. – Москва.: Профиль 2010. – 344 с.
- Extract from the «European Convention for the protection of vertebrates used for experimental and other scientific purposes». EEC, Strasbourg-Lanimalogia, 1993, no. 1, 29 p.
- Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств. Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81.

O.E. Klement'eva, A.S. Lunev, K.A. Luneva, G.G. Shimchuk
DIFFERENTIAL VISUALIZATION OF MALIGNANT
AND BENIGN PROCESSES USING FLUORINATED
THIMIDINE IN LABORATORY ANIMALS

Positron emission tomography (PET) provides the best opportunities for differential diagnosis of malignant and benign neoplasms, determining the spread of the tumor process, early detection of relapses and evaluating of the effectiveness of treatment. For the diagnosis of neoplasms by PET we can use tumorotropic radiopharmaceuticals to visualization of malignant tumors as foci of metabolic disorders. The article presents data about the experimental study of PET imaging of malignant and benign processes using fluorinated thymidine. It was shown that, in contrast to foci of malignant growth, the capture of fluorinated thymidine practically does not occur in foci of aseptic inflammation.

Key words: *radiopharmaceutical, PET imaging, ^{18}F , modeling of pathology, differential visualization*

Поступила 27.07.21