DOI: 10.21870/0131-3878-2021-30-4-85-93

УДК 616-006.6-085.8492.03:546.719.02.188]-0929

Биораспределение микросфер альбумина, меченных ^{188}Re , при различных путях введения

Тищенко В.К.¹, Петриев В.М.^{1,2}, Власова О.П.¹, Степченкова Е.Д.¹

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск;

² Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

На сегодняшний день микросферы с радиоактивной меткой являются признанным средством для радиоэмболизации первичного и метастатического рака печени. Микросферы сывороточного альбумина человека (МСА) представляют собой уникальные носители для избирательной и контролируемой доставки радионуклидов в злокачественные опухоли. Рений-188 (^{188}Re), распадающийся с излучением бета-частиц: 2,12 МэВ (71,1%) и 1,965 МэВ (25,6%) и гамма-компоненты – 155 кэВ (15,1%), является одним из наиболее доступных и перспективных генераторных радионуклидов для терапии рака. Целью работы стало изучение биораспределения микросфер на основе сывороточного альбумина человека, меченных ^{188}Re (^{188}Re -МСА), в организме лабораторных животных при различных путях введения. Более 95% микросфер имели размер 10-20 мкм. Исследования проводились на беспородных белых мышах и на инбредных мышах C57Bl/6 с перевитой аденокарциномой Льюиса при внутривенном, внутримышечном и внутриопухолевом путях введения. Наиболее высоким было содержание ^{188}Re -МСА во внутренних органах и тканях при внутривенном введении: до 311,3%/г в лёгких, до 74,30%/г в щитовидной железе, до 12,70%/г в печени, до 0,81%/г в крови. При внутримышечной инъекции препарата концентрация ^{188}Re -МСА была статистически значимо ниже и не превышала 1%/г во всех внутренних органах, за исключением щитовидной железы (1,10-17,80%/г). Содержание ^{188}Re -МСА в опухоли при внутриопухолевом введении составляло от 16,7 до 26,8%/г, что выше по сравнению с другими органами и тканями. Таким образом, способ введения ^{188}Re -МСА существенно влияет на его поведение в организме. Полученные результаты могут быть использованы для оценки потенциала ^{188}Re -МСА для радионуклидной терапии опухолей при внутрисосудистом или внутриопухолевом введении.

Ключевые слова: микросферы, сывороточный альбумин человека, рений-188, радионуклидная терапия, онкологические заболевания, внутримышечное введение, внутриопухолевое введение.

Введение

Радионуклидная терапия (РНТ) представляет собой высокоэффективный малоинвазивный метод лечения онкологических заболеваний. Основной задачей РНТ является доставка радиоактивного излучения непосредственно к опухолевым клеткам при минимальном радиационном повреждении окружающих здоровых органов и тканей. Оптимальными соединениями для этих целей могут служить микросферы, меченные β -излучающими радионуклидами: ^{90}Y , ^{131}I , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re и др. [1, 2].

В настоящее время микросферы, меченные ^{90}Y и ^{166}Ho , успешно применяются для трансартериальной радиоэмболизации химиорезистентного и неоперабельного рака печени [3, 4]. Ведётся разработка радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) на основе микросфер для радиосиновиотомии – местной терапии воспалительных заболеваний суставов, заключающейся в разрушении воспалённой синовиальной оболочки при внутрисуставном введении препарата [5, 6].

Материалами для получения микросфер могут служить стекло, ионообменные смолы, различные полимеры, альгинат, желатин, крахмал, гидроксиапатит и др. [1, 6, 7]. В отличие от вы-

Тищенко В.К. – вед. науч. сотр., к.б.н.; Петриев В.М.* – зав. лаб., д.б.н., проф. НИЯУ МИФИ; Власова О.П. – вед. науч. сотр., к.б.н.; Степченкова Е.Д. – мл. науч. сотр. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
*Контакты: 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4. Тел.: (484) 399-71-00; e-mail: petriev@mrrc.obninsk.ru.

шеперечисленных материалов, микросферы на основе сывороточного альбумина крови человека (МСА) обладают рядом преимуществ: простота получения, биосовместимость, способность метаболизироваться в организме без образования токсических продуктов, а также способность связывать радионуклиды с разными химическими свойствами за счёт пористой структуры МСА и высвобождать их одновременно с протеолизом денатурированного белка [8].

^{188}Re – идеальный изотоп для РНТ с периодом полураспада $T_{1/2}=16,9$ ч и высокой энергией бета-излучения ($E_{\beta\text{max}}=2,12$ МэВ). Кроме того, наличие низкоэнергетического гамма-излучения ($E_{\gamma}=155$ кэВ (15%)) позволяет отслеживать распределение РФЛП с ^{188}Re в организме. Важным преимуществом ^{188}Re является также возможность его получения из генераторной системы $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ с высокой удельной активностью непосредственно в условиях клиники в течение 6-8 месяцев. Сообщается о возможности мечения ^{188}Re микросфер из стекла [9], полимерных смол [10], природных и синтетических полимерных материалов [11, 12]. Однако, до сегодняшнего дня клинические исследования проводились только с меченными ^{188}Re микросферами альбумина [13, 14]. Таким образом, МСА являются перспективными носителями радиоактивной метки и характеризуются высокой степенью избирательного накопления в органах и тканях, что определяется не только их физико-химическими параметрами, но и способами введения в организм.

Цель данной работы – изучить биораспределение микросфер сывороточного альбумина человека, меченных ^{188}Re (^{188}Re -МСА), в организме лабораторных животных при различных путях введения.

Материалы и методы

Получение и контроль качества ^{188}Re -МСА. Методика получения МСА, основанная на термической денатурации белка в оливковом масле при постоянном перемешивании реакционной системы, описана в [15, 16]. После фракционирования МСА с использованием ультразвуковых микросит, 95% частиц находились в диапазоне 10-20 мкм.

МСА метили ^{188}Re , как описано в [16], с использованием элюата $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ в изотоническом растворе. Раствор $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ получали путём элюирования 0,9% раствором NaCl с колонки генератора ^{188}Re ГРЕН-1 ($^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ генератор) производства Акционерного общества «Государственный научный центр Российской Федерации – Физико-энергетический институт имени А.И. Лейпунского». Радионуклидная чистота элюата $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ была выше 99%, объёмная активность – 1,85 МБк (50 мКи).

Инъекционная форма препарата « ^{188}Re -МСА» содержит: общий объём суспензии ^{188}Re -МСА в физиологическом растворе составляет 5 мл; концентрация ингредиентов: МСА – 2 мг/мл; частиц – 715000 шт./мл; $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – 1,4 мг/мл; аскорбиновая кислота – 2 мг/мл; объёмная активность – 1,85 МБк/мл (50 мКи/мл).

Проведение биологических исследований. Изучение биораспределения ^{188}Re -МСА при внутривенном и внутримышечном введении препарата проводили на беспородных белых мышах и при внутриопухолевом введении – на инбредных мышах C57Bl/6. Средняя масса животных составляла 22 ± 3 г. Всего было использовано 100 животных.

Для получения солидного варианта аденокарциномы Льюиса брали мышью-донора C57Bl/6 с опухолью, декапитировали и выделяли опухолевую ткань. Затем опухолевую ткань измельчали, разводили в физиологическом растворе в соотношении 1:2, добавляли пенициллин и стрептомицин в дозе 100 ед. на 1 мл суспензии опухолевой массы. Полученную взвесь опухолевой ткани вводили подкожно по 0,2 мл в область бедра мышам C57Bl/6. В опыт брали животных на 10 сутки после перевивки опухоли.

Животным вводили внутривенно (в хвостовую вену), внутримышечно (в мышцу бедра) и внутриопухолево (в центр опухоли) по 0,185 МБк (5 мКи) суспензии $^{188}\text{Re-MCA}$ в 0,1% растворе Твина-80 в физиологическом растворе в объёме 0,1 мл.

В различные сроки (через 5 мин, 1, 3, 24, 48 и 72 ч) после введения $^{188}\text{Re-MCA}$ по 4-5 животных на каждый срок подвергали эвтаназии путём декапитации (под наркозом), выделяли пробы органов и тканей, помещали их в пластиковые пробирки, взвешивали на электронных весах «Sartorius» (Германия) и проводили радиометрию с помощью автоматического гамма-счётчика «Wizard» версии 2480 фирмы PerkinElmer/Wallac (Финляндия). На момент введения в отдельную пробирку отбирали пробу $^{188}\text{Re-MCA}$ в объёме 0,1 мл для использования в качестве стандарта введённой дозы. По данным радиометрии на каждый срок наблюдения рассчитывали количество радиоактивности на 1 г органа или ткани в % от введённой дозы (%/г), а также общее содержание активности в некоторых органах или тканях с использованием непосредственно полученных результатов взвешивания органов или таблиц среднего веса соответствующих органов или тканей крыс [17]. Также были рассчитаны коэффициенты дифференциального накопления (КДН) как частное от деления величин концентрации $^{188}\text{Re-MCA}$ в опухоли и остальных органах и тканях.

Статистическая обработка результатов. При статистической обработке результатов радиометрии определяли показатели средних арифметических значений (M) и стандартных ошибок среднего ($\pm m$) в программе Microsoft Excel 2010. Сравнение уровней накопления радиоактивности в группах проводилось с помощью t -критерия Стьюдента в программе OriginPro 2019b. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительные данные биораспределения $^{188}\text{Re-MCA}$ диаметром 10-20 мкм по органам и тканям intactных мышей при внутривенном и внутримышечном введении препаратов представлены в табл. 1. Данные таблицы наглядно демонстрируют, что способ введения существенно влияет на поведение $^{188}\text{Re-MCA}$ в организме intactных мышей. Об этом свидетельствуют статистически значимые различия ($p < 0,001-0,05$) практически во все сроки наблюдений для значений активности при внутривенном и внутримышечном введении.

Характерной особенностью поведения $^{188}\text{Re-MCA}$ при внутримышечной инъекции являлось существенно более низкое накопление активности во всех органах и тканях (кроме мышцы бедра) по сравнению с внутривенным введением (табл. 1). Наиболее значительные различия отмечаются в интервале от 5 мин до 3 ч, в последующие сроки эти различия становятся менее заметными. Такая специфика кинетики активности объясняется более высокой скоростью метаболизма $^{188}\text{Re-MCA}$ в лёгких по сравнению с мышечной тканью. При этом $^{188}\text{Re-MCA}$ характеризовались высокой стабильностью *in vivo*, что подтверждается различиями в биораспределении $^{188}\text{Re-MCA}$ и $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ [18]. Напротив, $^{188}\text{Re-MCA}$, депонированные в мышце бедра, практически не подвергаются протеолизу в течение первых трёх часов, чем и объясняется низкий уровень активности в органах и тканях в этот период. Через 24 ч $^{188}\text{Re-MCA}$ начинали подвергаться протеолитическому процессу, и высвобождающийся ^{188}Re из микросфер всасывался в кровь и поступал во все органы и ткани.

При внутривенном введении $^{188}\text{Re-MCA}$ максимальное накопление активности отмечалось в лёгких (до $311,3 \pm 12,8\%$) уже через 5 мин после введения с постепенным снижением в

последующие сроки. За 72 ч количество ^{188}Re -МСА в лёгких снизилось более чем в 2 раза до $143,3 \pm 2,99\%$ /г. При внутримышечном введении концентрация препарата в лёгких не превышала $0,100 \pm 0,001\%$ /г (табл. 1).

Таблица 1

Биораспределение ^{188}Re -МСА диаметром 10-20 мкм в организме интактных мышей после внутривенного и внутримышечного введения препарата (в % от введённого количества на 1 г органа или ткани)

Наименование органа, ткани	Путь введения	Время после введения препарата					
		5 мин	1 ч	3 ч	24 ч	48 ч	72 ч
Кровь	в/в в/м	$0,65 \pm 0,08$ $0,12 \pm 0,02$ $p < 0,001$	$0,74 \pm 0,08$ $0,09 \pm 0,01$ $p < 0,001$	$0,81 \pm 0,07$ $0,22 \pm 0,01$ $p < 0,001$	$0,22 \pm 0,02$ $0,12 \pm 0,02$ $p < 0,02$	$0,15 \pm 0,02$ $0,066 \pm 0,007$ $p < 0,02$	$0,11 \pm 0,01$ $0,041 \pm 0,007$ $p < 0,01$
Щитовидная железа	в/в в/м	$22,60 \pm 4,23$ $1,10 \pm 0,20$ $p < 0,002$	$27,60 \pm 3,78$ $6,84 \pm 1,03$ $p < 0,002$	$74,30 \pm 22,4$ $14,30 \pm 2,04$ $p < 0,02$	$33,80 \pm 3,27$ $17,80 \pm 3,76$ $p < 0,02$	$12,90 \pm 2,48$ $8,76 \pm 1,47$ $p > 0,25$	$10,50 \pm 1,56$ $7,68 \pm 1,17$ $p > 0,25$
Лёгкие	в/в в/м	$311,3 \pm 12,8$ $0,056 \pm 0,007$ $p < 0,001$	$271,4 \pm 7,24$ $0,070 \pm 0,007$ $p < 0,001$	$276,9 \pm 25,9$ $0,075 \pm 0,013$ $p < 0,001$	$195,5 \pm 19,9$ $0,100 \pm 0,001$ $p < 0,001$	$179,4 \pm 12,3$ $0,074 \pm 0,006$ $p < 0,001$	$143,3 \pm 2,99$ $0,027 \pm 0,003$ $p < 0,001$
Печень	в/в в/м	$11,20 \pm 1,31$ $0,044 \pm 0,007$ $p < 0,001$	$10,20 \pm 0,26$ $0,066 \pm 0,012$ $p < 0,001$	$12,70 \pm 0,55$ $0,11 \pm 0,01$ $p < 0,001$	$10,00 \pm 0,48$ $0,20 \pm 0,02$ $p < 0,001$	$8,10 \pm 0,66$ $0,16 \pm 0,01$ $p < 0,001$	$7,34 \pm 0,27$ $0,12 \pm 0,01$ $p < 0,001$
Почки	в/в в/м	$3,00 \pm 0,14$ $0,059 \pm 0,006$ $p < 0,001$	$2,49 \pm 0,22$ $0,25 \pm 0,02$ $p < 0,001$	$2,24 \pm 0,18$ $0,44 \pm 0,04$ $p < 0,001$	$1,23 \pm 0,03$ $0,46 \pm 0,02$ $p < 0,001$	$1,54 \pm 0,76$ $0,30 \pm 0,03$ $p < 0,05$	$0,52 \pm 0,04$ $0,19 \pm 0,02$ $p < 0,001$
Селезёнка	в/в в/м	$5,29 \pm 1,16$ $0,014 \pm 0,001$ $p < 0,01$	$6,29 \pm 0,76$ $0,055 \pm 0,006$ $p < 0,001$	$10,10 \pm 0,95$ $0,023 \pm 0,001$ $p < 0,001$	$10,30 \pm 0,27$ $0,053 \pm 0,009$ $p < 0,02$	$7,21 \pm 1,37$ $0,038 \pm 0,008$ $p < 0,002$	$6,74 \pm 0,50$ $0,042 \pm 0,008$ $p < 0,001$
Желудок	в/в в/м	$1,05 \pm 0,04$ $0,091 \pm 0,015$ $p < 0,001$	$2,65 \pm 0,35$ $0,49 \pm 0,06$ $p < 0,001$	$5,10 \pm 1,11$ $0,93 \pm 0,10$ $p < 0,01$	$0,69 \pm 0,08$ $0,70 \pm 0,06$ $p > 0,5$	$0,35 \pm 0,03$ $0,18 \pm 0,02$ $p < 0,002$	$0,22 \pm 0,05$ $0,063 \pm 0,012$ $p < 0,05$
Мышца бедра с введёнными МСА	в/в в/м	— $191,6 \pm 14,3$	— $119,4 \pm 15,3$	— $93,90 \pm 6,24$	— $3,20 \pm 0,93$	— $5,90 \pm 2,05$	— $0,60 \pm 2,22$
Мышца бедра интактная	в/в в/м	$0,089 \pm 0,012$ $0,019 \pm 0,001$ $p < 0,001$	$0,078 \pm 0,003$ $0,026 \pm 0,008$ $p < 0,001$	$0,026 \pm 0,003$ $0,040 \pm 0,002$ $p < 0,01$	$0,019 \pm 0,004$ $0,055 \pm 0,007$ $p < 0,01$	$0,025 \pm 0,002$ $0,029 \pm 0,003$ $p < 0,001$	$0,009 \pm 0,001$ $0,012 \pm 0,001$ $p < 0,05$

в/в – внутривенное введение ^{188}Re -МСА; в/м – внутримышечное введение ^{188}Re -МСА.

При инъекции ^{188}Re -МСА в мышцу бедра большая часть препарата удерживается в месте введения. Первоначальная концентрация ^{188}Re -МСА в мышечной ткани бедра была $191,6 \pm 14,3\%$ /г, и лишь через 24 ч и позднее содержание ^{188}Re -МСА снижалось до $0,60$ - $5,90\%$ /г. В противоположной (интактной) мышце бедра накопление активности было крайне мало: $0,012$ - $0,055\%$ /г.

Особенно высокие уровни накопления активности были отмечены в щитовидной железе. Образующийся в процессе протеолиза свободный ^{188}Re накапливается в щитовидной железе за счёт высокого сродства к транспортному белку Na/I-симпортеру, осуществляющему активный транспорт ^{188}Re в клетки щитовидной железы [19]. При внутривенном введении концентрация ^{188}Re -МСА достигала $74,30 \pm 22,4\%$ /г, в то время, как при внутримышечном введении содержание препарата не превышало $17,80 \pm 3,76\%$ /г.

В остальных органах и тканях уровни накопления ^{188}Re -МСА при внутривенном введении составили: в печени – $7,34$ - $12,7\%$ /г, в селезёнке – $5,29$ - $10,30\%$ /г, в почках – $0,52$ - $3,00\%$ /г, в желудке – $0,22$ - $6,29\%$ /г. Лишь в крови и мышечной ткани концентрация ^{188}Re -МСА была ниже 1% /г.

После внутримышечного введения содержание препарата во внутренних органах также не превышало 1%/г во все сроки исследования (табл. 1).

Анализ динамики распределения активности в организме мышей с перевитой аденокарциномой Льюиса после внутриопухолевого введения показал, что максимальный уровень активности на протяжении всего исследования отмечался в ткани опухоли. Удельная активность ^{188}Re -MCA в опухоли составила 16,7-26,8%/г (табл. 2).

Таблица 2

Биораспределение ^{188}Re -MCA диаметром 10-20 мкм в организме мышей с аденокарциномой Льюиса после внутриопухолевого введения препарата (в % от введённого количества на 1 г органов или ткани)

Наименование органа, ткани	Время после введения препарата					
	5 мин	1 ч	3 ч	24 ч	48 ч	72 ч
Кровь	0,07±0,01	0,11±0,01	0,07±0,01	0,17±0,04	0,13±0,03	0,11±0,03
Щитовидная железа	1,57±0,37	8,25±1,23	27,00±4,28	16,20±4,04	24,60±3,12	22,20±1,73
Лёгкие	0,33±0,09	0,47±0,10	2,15±0,50	0,63±0,09	1,36±0,29	0,08±0,01
Печень	0,60±0,11	0,48±0,08	1,89±0,28	0,73±0,13	0,81±0,12	0,33±0,05
Почки	0,10±0,01	0,66±0,09	1,25±0,20	1,98±0,51	2,32±0,13	2,46±0,43
Селезёнка	0,014±0,005	0,17±0,03	0,13±0,03	0,29±0,04	0,24±0,05	0,032±0,012
Желудок	0,21±0,05	0,39±0,12	0,55±0,11	0,76±0,19	0,74±0,14	0,35±0,08
Опухоль	22,90±2,42	22,20±3,42	16,70±3,52	26,70±1,87	25,20±5,13	26,80±3,98
Мышца бедра	0,010±0,002	0,025±0,006	0,046±0,012	0,038±0,011	0,033±0,005	0,025±0,004

Необходимо подчеркнуть, что из опухоли ^{188}Re -MCA выводились интенсивнее, чем из мышечной ткани при внутримышечном введении. За 3 ч концентрация ^{188}Re -MCA в опухоли снизилась с 73,60±8,59% до 51,00±1,40% от введённой дозы, тогда как в бедренной мышце содержание препарата в этот период практически не изменялось и оставалось близким к 100% от введённой дозы (рис. 1). После 3 ч содержание ^{188}Re -MCA в опухоли практически не менялось и сохранялось на уровне 50,80-52,30% от введённой дозы. В мышце, напротив, отмечалось снижение концентрации ^{188}Re -MCA до 63,70±6,84% и 52,80±0,90% от введённой дозы в сроки 24 и 72 ч соответственно (рис. 1). Такие различия в кинетике ^{188}Re -MCA можно объяснить тем, что метаболические процессы в опухоли протекают интенсивнее, чем в мышце, поэтому протеолиз ^{188}Re -MCA в опухолевой ткани начинается сразу после инъекции препарата.

Рис. 1. Общее содержание ^{188}Re -MCA в месте введения (опухоли и мышечной ткани) после внутриопухолевого и внутримышечного введения.

Высокое содержание ^{188}Re -МСА было отмечено в щитовидной железе (табл. 2). Начальная концентрация препарата составила $1,57 \pm 0,37\%/г$, возрастая через 1 ч до $8,25 \pm 1,23\%/г$ и достигая максимума ($27,00 \pm 4,28\%/г$) через 3 ч после введения.

В остальных органах и тканях при внутриопухолевом введении накопление ^{188}Re -МСА невелико. Так, в крови концентрация препарата составила $0,07-0,17\%/г$, в лёгких – $0,08-2,15\%/г$, в печени – $0,33-1,89\%/г$, в почках – $0,10-2,46\%/г$, в селезёнке – $0,014-0,29\%/г$, в желудке –

$0,21-0,76\%/г$ (табл. 2). В мышечной ткани содержание ^{188}Re -МСА варьировало от $0,010 \pm 0,002\%/г$ до $0,046 \pm 0,012\%/г$, что практически одинаково с концентрацией ^{188}Re -МСА в интактной мышце при внутримышечном способе введения.

При анализе коэффициентов дифференциального накопления (КДН) опухоль/внутренние органы было установлено, что практически для всех органов эти величины были значительно выше 1. Лишь значения КДН опухоль/щитовидная железа в некоторые сроки (3 ч и 48 ч) не превышали 1 (рис. 2).

Рис. 2. Величины КДН у мышей с аденокарциномой Льюиса при внутриопухолевом введении ^{188}Re -МСА.

Наиболее высокими были значения КДН опухоль/мышца бедра, достигавшие $2290,0 \pm 202,0$. Отношения опухоль/кровь варьировали от $179,1 \pm 39,6$ до $371,8 \pm 62,5$ (рис. 2).

Заключение

Таким образом, анализ биораспределения ^{188}Re -МСА диаметром 10-20 мкм в организме лабораторных животных продемонстрировал, что способ введения препарата оказывает значительное влияние на его поведение в организме. Показано, что при внутривенном введении ^{188}Re -МСА избирательно локализовались в лёгких, тогда как при внутримышечном и внутриопухолевом введении препарата происходило его депонирование в месте введения (опухоли и мышца бедра соответственно). Постепенное выведение ^{188}Re -МСА из места инъекции сопровождалось повышением их концентрации во внутренних органах и тканях. Однако при внутримышечном введении концентрация ^{188}Re -МСА во внутренних органах и тканях статистически значимо ниже, чем при внутривенном введении. При этом выведение препарата из опухолевой ткани осуществлялось более интенсивно по сравнению с мышцей бедра. В целом следует отметить, что ^{188}Re -МСА характеризуются высокой стабильностью *in vivo*, что позволяет рассматривать его в качестве потенциального препарата для радионуклидной терапии опухолей разной локализации.

Литература

1. **Bouvry C., Palard X., Edeline J., Ardisson V., Loyer P., Garin E., Lepareur N.** Transarterial radioembolization (TARE) agents beyond ^{90}Y -microspheres //BioMed. Res. Int. 2018. V. 2018. P. 1-14.
2. **Li R., Li D., Jia G., Li X., Sun G., Zuo C.** Diagnostic performance of theranostic radionuclides used in transarterial radioembolization for liver cancer //Front. Oncol. 2021. V. 10. P. 551622.
3. **Bozkurt M.F., Salanci B.V., Ugur Ö.** Intra-arterial radionuclide therapies for liver tumors //Semin. Nucl. Med. 2016. V. 46, N 4. P. 324-339.
4. **Reinders M.T.M., Smith M.J.L., van Roekel C., Braat A.J.A.** Holmium-166 microsphere radioembolization of hepatic malignancies //Semin. Nucl. Med. 2019. V. 49, N 3. P. 237-243.
5. **Зверев А.В., Клементьева О.Е., Жукова М.В., Красноперова А.С.** Доклиническая оценка терапевтического потенциала радиофармацевтического лекарственного препарата на основе микросфер альбумина 5-10 мкм с рением-188 //Русский медицинский журнал. 2018. № 4(1). С. 31-35.
6. **Vimalnath K.V., Chakraborty S., Rajesvari A., Sarma H.D., Nuwad J., Pandey U., Kamaleshwaran K., Shinto A., Dash A.** Radiochemistry, pre-clinical studies and first clinical investigation of ^{90}Y -labeled hydroxyapatite (HA) particles prepared utilizing ^{90}Y produced by (n, γ) route //Nucl. Med. Biol. 2015. V. 42, N 5. P. 455-464.
7. **Dong Z., Meng X., Yang W., Zhang J., Sun P., Zhang H., Fang X., Wang D.A., Fan C.** Progress of gelatin-based microspheres (GMSs) as delivery vehicles of drug and cell //Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl. 2021. V. 122. P. 111949.
8. **Петриев В.М., Ширяев В.К., Смахин Л.А., Скворцов В.Г.** Разработка метода получения ^{103}Pd -микросфер альбумина крови человека – потенциального радиофармпрепарата для лечения злокачественных опухолей //Радиохимия 2010. Т. 52, № 2. С. 177-180.
9. **Häfeli U.O., Casillas S., Dietz D.W., Pauer G.J., Rybicki L.A., Conzone S.D., Day D.E.** Hepatic tumor radioembolization in a rat model using radioactive rhenium ($^{186}\text{Re}/^{188}\text{Re}$) glass microspheres //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. V. 44, N 1. P. 189-199.
10. **Lin Y.C., Tsai S.C., Hung G.U., Lee J.C., Huang Y.S., Lin W.Y.** Direct injection of ^{188}Re -microspheres in the treatment of hepatocellular carcinoma. Compared with traditional percutaneous ethanol injection: an animal study //Nuklearmedizin. 2005. V. 44, N 3. P. 76-80.
11. **Wunderlich G., Pinkert J., Stintz M., Kotzerke J.** Labeling and biodistribution of different particle materials for radioembolization therapy with ^{188}Re //Appl. Radiat. Isot. 2005. V. 62, N 5. P. 745-750.
12. **Verger E., Drion P., Meffre G., Bernard C., Duwez L., Lepareur N., Couturier O., Hindré F., Hustinx R., Lacoeuille F.** ^{68}Ga and ^{188}Re starch-based microparticles as theranostic tool for the hepatocellular carcinoma radiolabeling and preliminary in vivo rat studies //PLoS One. 2016. V. 11, N 10. P. e0164626.
13. **Liepe K., Brogsitter C., Leonhard J., Wunderlich G., Hliscs R., Pinkrt J., Folprecht G., Kotzerke J.** Feasibility of high activity rhenium-188-microsphere in hepatic radioembolization //Jpn. J. Clin. Oncol. 2007. V. 37, N 12. P. 942-950.
14. **Nowicki M.L., Cwikla J.B., Sankowski A.J., Shcherbinin S., Grimmes J., Celle A., Buscombe J.R., Bator A., Pech M., Mikolajczak R., Pawlak D.** Initial study of radiological and clinical efficacy radioembolization using ^{188}Re -human serum albumin (HSA) microspheres in patients with progressive, unresectable primary or secondary liver cancers //Med. Sci. Monit. 2014. V. 20. P. 1353-1362.
15. Способ получения меченых радионуклидом микросфер. Патент RU2359702C2, 27.06.2009.
16. **Петриев В.М.** Закономерности образования комплексного соединения ^{188}Re с микросферами альбумина крови человека //Радиохимия. 2009. Т. 51, № 5. С. 446-451.

17. **Бесядовский Р.А., Иванов К.В., Козюра А.К.** Справочное руководство для радиобиологов. М.: Атомиздат, 1978. 128 с.
18. **Petrieve V.M., Siruk O.V., Bryukhanova A.A., Smoryzanova O.A., Skvortsov V.G.** Pharmacokinetic characteristics of the radiopharmaceutical « ^{188}Re -albumin microspheres» after intravenous administration to laboratory animals //Pharm. Chem. J. 2014. V. 47, N 11. P. 573-576.
19. **Zuckier L.S., Dohan O., Li Y., Chang C.J., Carrasco N., Dadachova E.** Kinetics of perrhenate uptake and comparative biodistribution of perrhenate, pertechnetate, and iodide by Nal symporter-expressing tissues in vivo //J. Nucl. Med. 2004. V. 45, N 3. P. 500-507.

Effect of administration route on the biodistribution of albumin microspheres labelled with ^{188}Re

Tishchenko V.K.¹, Petrieve V.M.^{1,2}, Vlasova O.P.¹, Stepchenkova E.D.¹

¹ A. Tsyb MRRC, Obninsk;

² National Research Nuclear University MEPhI, Moscow

Nowadays the radiolabeled microspheres are established tools for radioembolization of primary and metastatic liver cancer. Human serum albumin microspheres (HSA) are unique carriers for selective and controlled radionuclide delivery to malignant tumors. Rhenium-188 (^{188}Re), which decays with beta particles (2.12 MeV (71.1%) and 1.965 MeV (25.6%) and gamma emission (155 keV (15.1%)) is one of the most available and promising generator-based radionuclide for cancer therapy. The purpose of this work was to study the biodistribution of microspheres based on human serum albumin labeled with ^{188}Re (^{188}Re -HSA) in animals after different routes of administration. The size of more than 95% of microspheres was 10-20 μm . The studies were carried out on outbred white mice and inbred C57BL/6 mice with transplanted Lewis adenocarcinoma after intravenous, intramuscular and intratumoral administration. After intravenous injection the highest amount of ^{188}Re -HSA in organs and tissues was observed: up to 311.3%/g in lungs, up to 74.30%/g in thyroid gland, up to 12.70%/g in liver, up to 0.81%/g in blood. After the intramuscular injection of ^{188}Re -HSA, the concentration of ^{188}Re -HSA in organs and tissues was significantly lower and did not exceed 1%/g, except for thyroid gland (1.10-17.80%/g). After intratumoral injection the amount of ^{188}Re -HSA in tumor varied from 16.7 to 26.8%/g, that was higher as compared with other organs and tissues. Thus, the routes of ^{188}Re -HSA administration significantly affect its behavior in the body. The obtained results can be used to evaluate the ^{188}Re -HSA potential for radionuclide tumor therapy after intravascular or intratumoral administration.

Key words: *microspheres, human serum albumin, rhenium-188, radionuclide therapy, cancer diseases, intramuscular injection, intratumoral injection.*

References

1. **Bouvry C., Palard X., Edeline J., Ardisson V., Loyer P., Garin E., Lepareur N.** Transarterial radioembolization (TARE) agents beyond ^{90}Y -microspheres. *BioMed. Res. Int.*, 2018, vol. 2018, pp. 1-14.
2. **Li R., Li D., Jia G., Li X., Sun G., Zuo C.** Diagnostic performance of theranostic radionuclides used in transarterial radioembolization for liver cancer. *Front. Oncol.*, 2021, vol. 10, pp. 551622.
3. **Bozkurt M.F., Salanci B.V., Ugur Ö.** Intra-arterial radionuclide therapies for liver tumors. *Semin. Nucl. Med.*, 2016, vol. 46, no. 4, pp. 324-339.
4. **Reinders M.T.M., Smith M.J.L., van Roekel C., Braat A.J.A.** Holmium-166 microsphere radioembolization of hepatic malignancies. *Semin. Nucl. Med.*, 2019, vol. 49, no. 3. pp. 237-243.

Tishchenko V.K. – Lead. Researcher, C. Sc., Biol.; **Petrieve V.M.*** – Head of Lab., D. Sc., Biol., Prof. of MEPhI; **Vlasova O.P.** – Lead. Researcher, C. Sc., Biol.; **Stepchenkova E.D.** – Junior Researcher. A. Tsyb MRRC.

*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249035. Tel.: (484) 399-71-00; e-mail: petrieve@mrcc.obninsk.ru.

5. **Zverev A.V., Klement'eva O.E., Zhukova M.V., Krasnoperova A.S.** Preclinical evaluation of therapeutic potential of radiopharmaceutical based on albumin microspheres, 5-10 μm , labeled with rhenium-188. *Russkiy meditsinskiy zhurnal – Russian Medical Journal*, 2018, no. 4(I), pp. 31-35. (In Russian).
6. **Vimalnath K.V., Chakraborty S., Rajesvari A., Sarma H.D., Nuwad J., Pandey U., Kamaleshwaran K., Shinto A., Dash A.** Radiochemistry, pre-clinical studies and first clinical investigation of ^{90}Y -labeled hydroxyapatite (HA) particles prepared utilizing ^{90}Y produced by (n, γ) route. *Nucl. Med. Biol.*, 2015, vol. 42, no. 5, pp. 455-464.
7. **Dong Z., Meng X., Yang W., Zhang J., Sun P., Zhang H., Fang X., Wang D.A., Fan C.** Progress of gelatin-based microspheres (GMSs) as delivery vehicles of drug and cell. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.*, 2021, vol. 122, pp. 111949.
8. **Petrieve V.M., Stryaev V.K., Smakhtin L.A., Skvortsov V.G.** Development of a procedure for preparing ^{103}Pd -microspheres of human blood albumin, a potential radiopharmaceutical for treatment of malignant tumors. *Radiochemistry*, 2010, vol. 52, no. 2, pp. 207-211.
9. **Häfeli U.O., Casillas S., Dietz D.W., Pauer G.J., Rybicki L.A., Conzone S.D., Day D.E.** Hepatic tumor radioembolization in a rat model using radioactive rhenium ($^{186}\text{Re}/^{188}\text{Re}$) glass microspheres. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1999, vol. 44, no. 1, pp. 189-199.
10. **Lin Y.C., Tsai S.C., Hung G.U., Lee J.C., Huang Y.S., Lin W.Y.** Direct injection of ^{188}Re -microspheres in the treatment of hepatocellular carcinoma. Compared with traditional percutaneous ethanol injection: an animal study. *Nuklearmedizin*, 2005, vol. 44, no. 3, pp. 76-80.
11. **Wunderlich G., Pinkert J., Stintz M., Kotzerke J.** Labeling and biodistribution of different particle materials for radioembolization therapy with ^{188}Re . *Appl. Radiat. Isot.*, 2005, vol. 62, no. 5, pp. 745-750.
12. **Verger E., Drion P., Meffre G., Bernard C., Duwez L., Lepareur N., Couturier O., Hindré F., Hustinx R., Lacoëuille F.** ^{68}Ga and ^{188}Re starch-based microparticles as theranostic tool for the hepatocellular carcinoma: radiolabeling and preliminary in vivo rat studies. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 10, pp. e0164626.
13. **Liepe K., Brogsitter C., Leonhard J., Wunderlich G., Hliscs R., Pinkrt J., Folprecht G., Kotzerke J.** Feasibility of high activity rhenium-188-microsphere in hepatic radioembolization. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 2007, vol. 37, no. 12, pp. 942-950.
14. **Nowicki M.L., Cwikla J.B., Sankowski A.J., Shcherbinin S., Grimmes J., Celle A., Buscombe J.R., Bator A., Pech M., Mikolajczak R., Pawlak D.** Initial study of radiological and clinical efficacy radioembolization using ^{188}Re -human serum albumin (HSA) microspheres in patients with progressive, unresectable primary or secondary liver cancers. *Med. Sci. Monit.*, 2014, vol. 20, pp. 1353-1362.
15. Way of reception of microspheres labeled with radionuclide. Patent RU2359702C2, publication date 27.06.2009. (In Russian).
16. **Petrieve V.M.** Regular trends in complexation of ^{188}Re with human blood albumin microspheres. *Radiochemistry*, 2009, vol. 51, no. 5, pp. 510-516.
17. **Besyadovskiy R.A., Ivanov K.V., Kozyura A.K.** Reference guidance for radiobiologists. Moscow, Atomizdat, 1978. 128 p. (In Russian).
18. **Petrieve V.M., Siruk O.V., Bryukhanova A.A., Smoryzanova O.A., Skvortsov V.G.** Pharmacokinetic characteristics of the radiopharmaceutical « ^{188}Re -albumin microspheres» after intravenous administration to laboratory animals. *Pharm. Chem. J.*, 2014, vol. 47, no. 11, pp. 573-576.
19. **Zuckier L.S., Dohan O., Li Y., Chang C.J., Carrasco N., Dadachova E.** Kinetics of perrhenate uptake and comparative biodistribution of perrhenate, pertechnetate, and iodide by NaI symporter-expressing tissues in vivo. *J. Nucl. Med.*, 2004, vol. 45, no. 3, pp. 500-507.