

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЕ СВОЙСТВА ЭМУЛЬСИИ ПЕРФТОРОРГАНИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ ЛИПОБРОМА

Н. Л. Шимановский, Е. Н. Болотова, А. В. Жукоцкий, И. В. Шабунин,
А. Е. Табакова, В. В. Капцов, А. Н. Склифас, Н. И. Кукушкин¹

Показано, что новая перфторорганическая эмульсия - липобром обладает рентгеноконтрастными свойствами, которые количественно оценены в сравнении с используемыми в клинике рентгеноконтрастными средствами омнипаком и ультравистом, а также с перфтораном, применяемым как кровезаменитель. Цифровая оценка рентгенограмм проведена методом компьютерной морфоденситометрии.

Ключевые слова: рентгеноконтрастные средства, перфторорганические соединения

ВВЕДЕНИЕ

Рентгеновское исследование является самым распространенным и общедоступным методом диагностики, эффективность которого значительно возрастает при использовании рентгеноконтрастных средств (РКС). В настоящее время не существует абсолютно биологически инертного препарата данной группы, все они обладают побочными эффектами различной степени тяжести. Применяемые в настоящее время органические йодсодержащие РКС по физико-химическим характеристикам являются внеклеточными и не позволяют контрастировать ретикулоэндотелиальную систему.

В этой связи представляется перспективной разработка новых РКС на основе перфторорганических соединений, которые используются в клиниках многих стран как кровезаменители [1, 2, 5]. После введения в структуру брома у веществ усиливаются рентгеноконтрастные свойства. Бромированные перфторуглероды позволяют получить четкие рентгенограммы паренхиматозных органов, сосудистого русла и опухолей лабораторных животных и человека [6 – 9].

Целью настоящей работы было определение и количественная оценка специфической диагностической активности нового перфторорганического соединения липоброма на ранних этапах циркуляции в кровотоке в сравнении с известными РКС и перфтораном.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был использован метод рентгеноконтрастного исследования с помощью ангиографической системы Tridoros optimatics 1000 (“Siemens”, Германия) на базе

отделения рентгеноваскулярных методов лечения и диагностики в стационаре детской клинической больницы № 13 им. Н. Ф. Филатова (зав. — И. Е. Галибин) и метод компьютерной томографии в диагностическом отделении Главного военного госпиталя МВД РФ.

Изучение специфической диагностической активности липоброма *in vivo* проведено на белых беспородных крысах обоего пола массой 180 – 200 г, содержащихся на стандартной диете вивария. Наркоз проводили внутрибрюшинно этаминал-натрием (6 мг на 100 г массы). Липобром вводили внутривенно в дозе 0,4 мл на 100 г массы. Рентгеновские снимки делали через 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50 и 60 мин после введения препарата. Цифровую обработку рентгенограмм внутренних органов крыс (печень, селезенка, сердце) проводили по специально разработанной программе с использованием новой видеоконピューтерной технологии — морфоденситометрии, которая автоматизированно позволяет рассчитать оптическую плотность рентгеновских снимков и ее вариабельность, а также количественные показатели накопления рентгеноконтрастных веществ в тканях [3].

Липобром является эмульсией перфторорганических соединений (концентрация 40 об.%), стабилизированных яичным желтком; состоит из перфтороктилбромида (период полувыведения из организма — 4 сут) и перфтор-*n*-циклогексил-пиперидина (период полувыведения — 80 сут). Липобром обладает газотранспортными свойствами, нетоксичен (LD₅₀ для крыс и мышей — 20 мл/кг), создан для контрастирования органов ретикуло-эндотелиальной системы.

Препаратами сравнения были ультравист-370 (“Schering”, Германия), омнипак-350 (“Nycomed”, Норвегия), которые используются за рубежом для ангиографии, а также перфторан, предоставленный сотрудниками НИИ общей реаниматологии РАМН.

¹ Кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии медико-биологического факультета (зав. — акад. РАМН П. В. Сергеев) РГМУ, Москва, 119437, ул. Островитянова, 1. Лаборатория медицинской биофизики (зав. — проф. Н. И. Кукушкин) Института биофизики клетки РАН Пушкино.

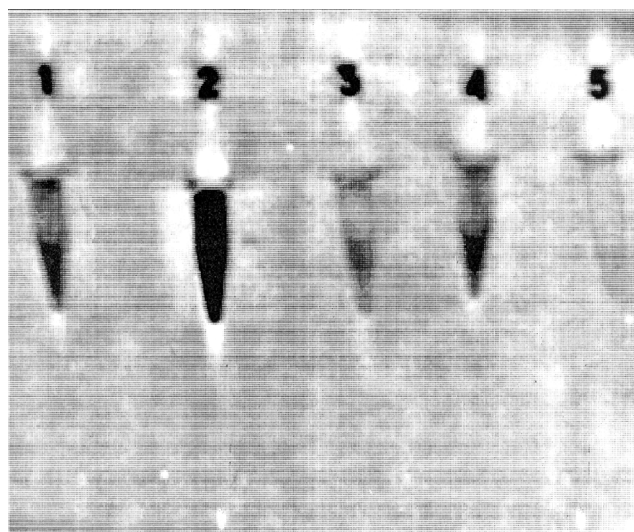


Рис. 1. Рентгенограмма контрастных агентов *in vitro*:

пробирка 1 — раствор липоброма (разведение 1:5); 2 — липобром; 3 — перфторан; 4 — раствор ультрависта-350 (разведение 1:5); 5 — пустая.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку липобром содержит бром и фтор (110 и 500 мг/мл соответственно), а ультравист и омнипак — йод (370 и 350 мг/мл соответственно), следовало ожидать, что контрастирующая способность липоброма меньше, чем у препаратов сравнения. С другой стороны, контрастность липоброма должна быть намного выше, чем у перфторана, не содержащего бром. Цифровая обработка оптической плотности рентгенограммы пробирок с контрастными веществами (рис. 1) показала, что рентгеноконтрастность липоброма соответствует разведенному 1:5 раствору ультрависта и более чем в 60 раз превышает контрастность перфторана (содержание фтора — 130 мг/мл).

Аналогичные результаты получены методом компьютерной томографии. В табл. 1 представлены параметры контрастности исследуемых веществ в единицах Хаусфилда. Расчеты показали, что контрастность

Таблица 1. Величина рентгеноконтрастности веществ *in vitro*

Исследуемое вещество	Величина контрастности (НУ)
Омнипак-350 (исходный раствор)	7513
Липобром (исходный раствор)	1091
Липобром (разведение 1:5)	123
Ультравист-370 (исходный раствор)	7871
Ультравист-370 (разведение 1:5)	1651
Перфторан (исходный раствор)	18,07
Перфторан (разведение 1:5)	-18,3
Воздух	-956
Кровь человека	63
Жировая ткань человека	-109

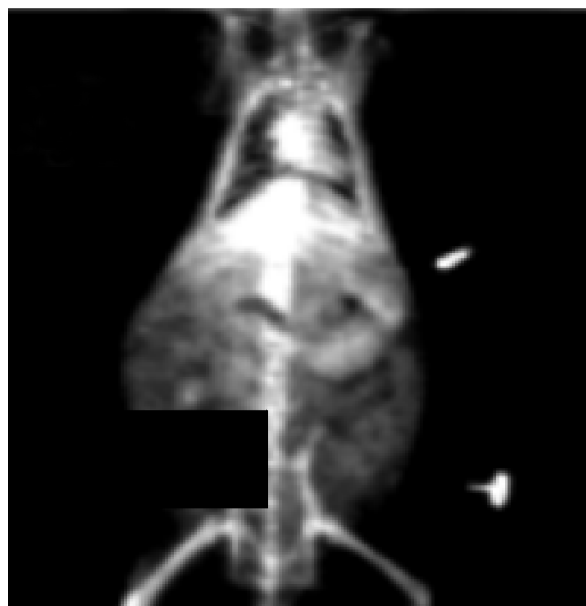


Рис. 2. Рентгенограмма крысы через 17 мин после введения липоброма.

липоброма в 7 раз меньше контрастности ультрависта и омнипака и в 60 раз выше контрастности перфторана.

Несмотря на то, что способность перфторорганических соединений поглощать рентгеновские лучи ниже, чем известных йодсодержащих РКС, они представляют интерес вследствие особенности их фармакокинетики [1, 2]: перфторорганические соединения длительно циркулируют в крови и поглощаются печенью и селезенкой, поэтому позволяют получить изображения этих органов и сосудистого русла. Напротив, ультравист и омнипак быстро выводятся из организма путем клубочковой фильтрации ($t_{1/2}$ первой фазы 2–3 мин, $t_{1/2}$ второй фазы — 2–3 ч) и не накапливаются в паренхиматозных органах, что позволяет получить изображение сосудистой системы только в течение нескольких минут после введения этих веществ [4].

При изучении специфической диагностической активности липоброма у крыс *in vivo* показано, что уже через 10 мин после введения препарата на снимках появляется изображение печени, селезенки и сердца, максимум которого для печени и селезенки отмечается через 1 ч наблюдения (рис. 2). Цифровая обработка рентгеновских снимков позволила количественно оце-

Таблица 2. Величина оптической плотности рентгенограмм органов крыс после введения липоброма ($M \pm m$, усл.ед.)

Орган	Время после введения липоброма, мин			
	0	17	30	60
Печень	120 ± 4	184 ± 6,3	221 ± 11	225 ± 5
Селезенка	162 ± 2	205 ± 2,9	243 ± 3	247 ± 2,5
Сердце	104 ± 6	241 ± 4,4	200 ± 4	150 ± 2,4

нить контрастирующую способность липоброма (табл. 2).

Как видно из табл. 2, контрастность печени со временем возрастает с 120 усл.ед. до 225 и селезенки — с 162 до 247. Для сердца этот параметр достигает максимума к 17-й минуте наблюдения и затем уменьшается с 241 до 150 усл.ед., что, видимо, связано с накоплением липоброма в других органах.

Цифровая обработка рентгенограмм, полученных при проведении компьютерной томографии, аналогично показала, что через 1 ч после введения липоброма контрастность печени увеличилась с $181 \pm 5,9$ усл.ед. до $206,2 \pm 3,2$ усл.ед., а селезенки — с $157 \pm 7,7$ усл.ед. до 196 ± 11 усл.ед.

Таким образом, липобром обладает рентгеноконтрастными свойствам и позволяет получить изображение печени, селезенки, сердца.

Сходные разработки контрастных средств на основе перфторорганических соединений ведутся за рубежом. R. F. Mattrey и соавт. одними из первых (1982 г.) обнаружили способность перфтороктилбромида контрастировать не только паренхиматозные органы, но и капсулу опухоли VX-2 у кроликов [9]. В 1993 г. они опубликовали данные о клинических испытаниях своего препарата, проведенные на больных с онкологическими заболеваниями [6]. Компьютерная томография, выполненная непосредственно после введения контрастного вещества (0,5–3 мл/кг) и через 1 ч позволила получить четкие рентгенограммы печени, селезенки, сосудистого русла и с большой точностью определить метастазы в печени.

Клинические испытания перфтороктилбромида доказали его безопасность и целесообразность применения в рентгенодиагностике [7]. Наименьшая диагностическая доза перфтороктилбромида для визуализации печени составляет 2 г/кг, а для селезенки — 1 г/кг [7].

Эксперименты на обезьянах показали, что перфторорганическое соединение, содержащее бром, способно контрастировать аорту, печень и селезенку. Визуализация органов наступала быстро и длилась не менее

5 ч, что предполагает более широкий временной интервал для контрастирования печени, чем при использовании йодсодержащих рентгеноконтрастных средств [8].

ВЫВОДЫ

1. Введение брома в структуру перфторорганических соединений усиливает рентгеноконтрастные свойства веществ в 7 раз.

2. Липобром имеет меньшую рентгенопоглощающую способность по сравнению с йодсодержащими рентгеноконтрастными веществами омнипаком и ультравистом, но, в отличие от них, накапливается в ретикулоэндотелиальной системе, длительное время циркулирует в крови и позволяет визуализировать печень, почки и сердце крыс *in vivo*, начиная с 10-й минуты после введения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ф. Ф. Белоярцев, А. Н. Кайдаш, Б. И. Исламов и др., *Медико-биологические аспекты применения эмульсий перфторуглеродов*, Пушино (1983), сс. 116–117.
2. В. В. Мороз, Н. А. Крылов, Г. Р. Иваницкий и др., *Анестезиол. и реаниматол.*, № 6, 12–17 (1995).
3. А. В. Жукоцкий, Э. М. Коган, Н. М. Якубова, *О проблеме объективизации морфологической диагностики с помощью оптоэлектронных систем (морфоденситометрический подход). Интеллектуальные системы.*, Москва, МГУ, 3, вып. 3–4, 233–250 (1998).
4. П. В. Сергеев, Н. К. Свиридов, Н. Л. Шимановский, *Контрастные средства.*, Медицина, Москва (1993).
5. Л. В. Усенко, сб. трудов: *Физиологическая активность фторсодержащих соединений*, С. И. Соловьев (ред.), Пушино (1995), сс. 167–172.
6. M. O. Behan, D. Connell, R. F. Mattrey, D. N. Carney, *AJR Am J Roentgenol*, **160**(2), 399–405 (1993).
7. J. N. Bruneton, M. N. Falewee, C. Balu-Maestro, et al., *Invest Radiol*, **23**, S306–307 (1988).
8. R. K. Harned, S. A. Fruman, R. S. Swenson, and M. E. Bernardino, *Acad Radiol Jan*, **2**(1), 38–42 (1995).
9. R. F. Mattrey, D. M. Long, F. Multer, et al., *Radiol.*, **145**(3), 755–758 (1982).

Поступила 25.03.02

X-RAY CONTRAST PROPERTIES OF AN EMULSION OF THE PERFLUOROORGANIC COMPOUND LIPOBROM

N. L. Shimanovskii, E. N. Bolotova, A. V. Zhukotskii, I. V. Shabunin, A. E. Tabakova, V. V. Kaptsov, A. N. Sklifas, and N. I. Kukushkin

Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology, Russian State Medical University, Ostrovityanova Str., 1, Moscow, 117437 Russia

X-ray contrast properties of the new perfluoroorganic emulsion lipobrom were studied in comparison to those of a traditional clinical Roentgen diagnostic agents omnipaque and ultravist and the well-known blood substitute perfortan. The x-ray patterns were evaluated by a computer morphodensitometry technique.