

УДК 51-76+57.087

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ ТРАНСПОРТА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ, МЕЧЕННЫХ ГАЛЛИЕМ-68

© 2022 г. А.С. Лунёв*., #, К.А. Лунёва*, **, Ф.И. Василевич**, М.Г. Рахимов*, А.А. Ларенков*

*ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России,
ул. Живописная, 46, Москва, 123098, Россия

**Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина,
ул. Академика Скрябина, 23, Москва, 109472, Россия

#E-mail: mr.alekslunev@gmail.com

Поступила в редакцию 07.06.2022 г.

После доработки 02.08.2022 г.

Принята к публикации 20.09.2022 г.

При внутривенном введении радиофармацевтического препарата происходит его встраивание в метаболические пути организма путем связывания с транспортными молекулами, от кинетики которых будет зависеть достижение конечного результата – терапевтического или диагностического эффекта. Создание математической модели кинетики транспорта радиофармацевтического препарата *in silico* позволяет количественно оценить его переход между органами – камерами или компартментами. Одними из перспективных агентов для диагностической визуализации злокачественных новообразований и ревматоидных патологий являются конъюгаты фолиевой кислоты, меченные галлием-68. Исследование кинетики радиофармацевтических препаратов на основе фолиевой кислоты, опирающееся на результаты экспериментальных данных, полученных на крысах линии Wistar с моделями воспалительных процессов различной этиологии, подтвердило, что дополнительное введение в молекулу аминокислотного фрагмента His-Glu-His-Glu (в составе конъюгата [⁶⁸Ga]Ga-FA-II) позволяет значительно снизить накопление радиоактивности в почках по сравнению с немодифицированным аналогом [⁶⁸Ga]Ga-FA-I. Изменение фармакокинетических параметров при введении аминокислотного фрагмента подразумевает значительное снижение лучевых нагрузок на критические органы и ткани и благоприятно скажется на возможности применения исследуемых соединений в визуализации патологических процессов методом позитронно-эмиссионной томографии.

Ключевые слова: фармакокинетика, камерная модель, фолаты, радиофармпрепарат, биораспределение, галлий-68.

DOI: 10.31857/S0006302922060199, EDN: LLXPGC

При внутривенном введении радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) происходит его встраивание в метаболические пути организма путем связывания с транспортными молекулами, от кинетики которых будет зависеть достижение конечного результата – терапевтического или диагностического эффекта [1]. Однако применение РФЛП в диагностических или терапевтических целях сопряжены с риском развития ряда осложнений, напрямую связанных с ионизирующим излучением радионуклида [2, 3]. Поэтому на этапе разработки РФЛП необходимо рассчитать прогностические значения по-

глощенных доз, создаваемых в органах и тканях, для анализа которых необходимо построить камерную модель для исследования кинетики РФЛП.

Создание математической модели кинетики транспорта РФЛП *in silico*, опираясь на экспериментальные данные, позволяет количественно оценить переход РФЛП между органами – камерами или компартментами [4]. Метод камерных моделей и построения экспоненциальных функций камерного накопления-выведения дает возможность строить индивидуальные модели для конкретных РФЛП и анализировать их поведение в критических органах и патологических очагах.

Одними из перспективных агентов для диагностической визуализации методом позитрон-

Сокращения: РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит.

но-эмиссионной томографии злокачественных новообразований и ревматоидных патологий являются производные фолиевой кислоты, меченных галлием-68 [5, 6].

Ранее нами были проведены эксперименты *in vitro* и *ex vivo*, доказывающие возможность диагностического применения синтезированных соединений на основе фолиевой кислоты, меченных галлием-68, для визуализации злокачественных новообразований методом позитронно-эмиссионной томографии. Причина, по которой радиоконъюгаты фолиевой кислоты до сих пор практически не используются в клинической практике, может быть связана с их нежелательным высоким накоплением в ткани почки, которое является наиболее сложным препятствием для их внедрения в клиническую практику радиофармпрепаратов на их основе [7]. Исследование кинетики транспорта ^{68}Ga -меченных производных фолиевой кислоты поможет количественно описать течение процесса *in vivo*, а также правильно и корректно интерпретировать выбор определенного конъюгата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все процедуры проведенного исследования соответствовали принципам надлежащей лабораторной практики [8].

Основное различие между [^{68}Ga]Ga-FA-I и [^{68}Ga]Ga-FA-II заключается в наличии аминокислотного фрагмента His-Glu-His-Glu в [^{68}Ga]Ga-FA-II, добавленного с целью уменьшения накопления в почках *in vivo*. Проведенные ранее эксперименты показали обнадеживающие результаты – при изучении биораспределения накопление (%/г от введенной активности) в почках [^{68}Ga]Ga-FA-II было в два-три раза ниже, чем [^{68}Ga]Ga-FA-I [7].

В качестве тест-систем были взяты крысы самки линии Wistar массой 234 ± 27 г, полученные из сертифицированного питомника лабораторных животных «Филиал «Андреевка» НЦБМТ ФМБА России». Экспериментальных животных содержали в требуемых условиях, на стандартной полнорационной диете, свободном доступе к питьевой воде и пище. Животные были включены в эксперимент после десятидневного карантина. Все манипуляции с животными, в том числе, связанные с их эвтаназией, выполняли согласно Европейской Конвенции по их защите, изложенной в директиве Европейского сообщества [9] и Директиве по охране животных, используемых в научных целях [10].

Методика моделирования системного ювенильного идиопатического артрита на крысах. Методика моделирования системного ювенильного

идиопатического артрита (ЮИА) изложена в патенте РФ «Способ создания биологической модели системного ювенильного идиопатического артрита в эксперименте» [11].

Крысам в ступню правой задней конечности вводили внутривожно 0.1 мл полного адьюванта Фрейнда (ThermoFisher Scientific, США). Затем внутривбрюшинно вводился препарат «Пирогенал» (Филиал «Медгамал» НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Россия) в концентрации 50 мкг/мл, из расчета 1 мкг на крысу, доведенный до 1 мл водой для инъекций. Контрольным животным внутривбрюшинно вводили 1 мл физиологического раствора. Внешнее состояние крыс после проведения инъекционных процедур сохранялось в норме. Наблюдение за состоянием животных проводили ежедневно.

На восемнадцатые сутки проводили повторную иммунизацию путем внутривбрюшинного введения препарата «Пирогенал» 50 мкг/мл, из расчета 2 мкг на крысу, доведенного до 1 мл водой для инъекций. Контрольным животным внутривбрюшинно вводился 1 мл физиологического раствора.

На 39 сутки была проведена очередная иммунизация путем внутривбрюшинного введения препарата Пирогенал (50 мкг/мл, из расчета 10 мкг на крысу), доведенного до 1 мл водой для инъекций. Контрольным животным внутривбрюшинно вводили 1 мл физиологического раствора.

Методика моделирования острого септического воспалительного процесса на крысах. Для моделирования септического воспаления мягких тканей использовали культуру клеток *E. coli*. Клетки культивировали в течение трех суток в термостате в среде LB (10 г бактотриптона, 5 г дрожжевого экстракта и 10 г хлорида натрия на 1 л среды). Микробные тела в количестве $4 \cdot 10^6$ в объеме 0.2 мл вводили крысам внутримышечно в двуглавую мышцу бедра, после чего на пятые сутки развивалась острая форма воспаления [12, 13].

Методика моделирования острого асептического воспалительного процесса на крысах. Традиционно для экспериментального воспроизведения гнойного асептического воспаления используют различные химические раздражающие агенты. Скипидарное воспаление было выбрано для настоящего исследования как легко воспроизводимая, точно дозируемая и безопасная для персонала классическая модель острого локального асептического воспаления с выраженной клеточной реакцией [14]. Асептическое воспаление вызывали путем внутримышечного введения 0.2 мл скипидара в двуглавую мышцу бедра. Рекомендуемый объем вводимого раствора скипидара был получен опытным путем при анализе зависимости введения различного объема ирританта от процента гибели животных, сроков формирова-

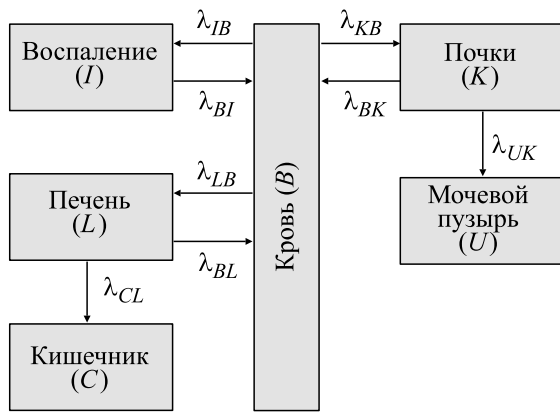


Рис. 1. Камерная модель кинетики транспорта исследуемых РФЛП.

ния и степени развития воспаления. Раствор скипидара стерилизовали фильтрованием через стерилизующий фильтр.

Исследование биораспределения *ex vivo*. Изучение биораспределения исследуемых радиофармацевтических соединений проводили на 42-е сутки от начала моделирования ЮИА и на 5-е сутки моделирования воспалительных процессов различной этиологии. Животные были разбиты на шесть групп, сформированных по критериям модели патологии и введения исследуемого радиофармацевтического соединения по пять крыс в каждой группе. $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FA-I}$ и $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FA-II}$ (0.5 нмоль, 100 мкл; 500 нМ), 10–12 МБк/100 мкл для каждого меченого конъюгата) вводили внутривенно в объеме 0.1 мл. Радиохимическая чистота всех препаратов $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FA-I}$ и $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FA-II}$, используемых для биологических исследований, составляла $\geq 98\%$. Изучение биораспределения *ex vivo* проводили через 30, 60, 120 и 240 мин после внутривенного введения. Животных подвергали эвтаназии, отбирали органы и ткани (кровь, почки, печень, кишечник, мочевой пузырь с содержимым, патологический очаг), взвешивали пробы. Радиоактивность в отобранных пробах органов и тканей измеряли методом прямой радиометрии на автоматическом гамма-счетчике Wizard 2480 (PerkinElmer, США) с последующим определением содержания в них радиоактивности и выражали в %/орг или %/г органа.

Моделирование камерного перехода. Если орган (для математической модели и далее по тексту – камера) является открытой системой, то, кроме физического распада со скоростью $\lambda_{\text{физ}}$, ч^{-1} , меченый препарат будет подвергаться биологическому выведению со скоростью $\lambda_{\text{биол}}$, ч^{-1} . Поэтому общая эффективная скорость выведения $\lambda_{\text{эфф}}$,

описывающая время, за которое радиоактивность в камере снижается в два раза, равна (формула 1):

$$\lambda_{\text{эфф}} = \lambda_{\text{физ}} + \lambda_{\text{биол}}. \quad (1)$$

На рис. 1 показана камерная модель, описывающая кинетику исследуемых препаратов. Отражены камеры с наиболее активным накоплением РФЛП. Модель разбита на шесть камер с эффективными константами скоростей накопления и выведения.

При внутривенном введении исследуемых РФЛП происходит их дальнейшая миграция по камерам, кинетика которой может быть описана системой дифференциальных уравнений (формула 2):

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dI}{dt} = \lambda_{IB}B - \lambda_{BI}I, \\ \frac{dL}{dt} = \lambda_{LB}B - (\lambda_{BL} + \lambda_{CL})L, \\ \frac{dK}{dt} = \lambda_{KB}B - (\lambda_{BK} + \lambda_{UK})K, \\ \frac{dU}{dt} = \lambda_{UK}K, \\ \frac{dC}{dt} = \lambda_{CL}L, \\ \frac{dB}{dt} = \lambda_{BI}I + \lambda_{BL}L + \lambda_{BK}K - (\lambda_{IB} + \lambda_{LB} + \lambda_{KB})B, \end{array} \right. \quad (2)$$

где эффективные константы скоростей накопления и выведения имеют вид $\lambda_{\text{куда/откуда}}$ (I – очаг воспаления, B – кровь, L – печень, K – почки, U – мочевой пузырь, C – кишечник).

Решением представленной системы дифференциальных уравнений является нахождение уравнений показательных функций с эффективными скоростями накопления-выведения.

Из решения уравнений (2) следует, что лишь экскрецию мочевым пузырем и кишечником можно описать моноэкспонентой, тогда как биологическое поведение других камер описывается полиэкспоненциальными функциями (с несколькими скоростями выведения). Следует отметить, что зачастую быструю аккумуляцию удобно описывать линейной функцией, что значительно упрощает процесс ее последующего интегрирования.

Расчет фармакокинетических параметров. Суммирование значений интегрированных частей (накопления и выведения) функции позволит определить общую площадь под кривой (AUC – area under curve), физическим смыслом которой является число ядерных распадов (формула 3) в каждой исследуемой камере:

$$AUC = \int_0^{t_{\text{max}}} F_1(t) dt + \int_{t_{\text{max}}}^{\infty} F_2(t) dt = S + \frac{C_{\text{max}}}{\lambda_{BI}}, \quad (3)$$

Таблица 1. Значения исследуемых биологических констант скоростей для камерной модели кинетики транспорта ^{68}Ga -меченных конъюгатов фолиевой кислоты

Константы скоростей для камерной модели	Перенос между камерами (куда → откуда)	$[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FA-I}$, ч^{-1}	$[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FA-II}$, ч^{-1}
IV	Воспаление → кровь	5.595*	5.853*
VI (ЮИА)	Кровь → воспаление	0.633	0.540
VI (СВ)	Кровь → воспаление	0.671	0.211
VI (АВ)	Кровь → воспаление	0.871	0.267
LB	Печень → кровь	0.078	0.012
BL	Кровь → печень	0.285	0.070
CL	Кишечник → печень	0.652	0.301
KB	Почки → кровь	6.252*	7.841*
BK	Кровь → почки	→0	→0
UK	М. пузырь → почки	0.620	0.088
B	Общая скорость для крови	0.692	0.835

Примечание. ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; СВ – септическое воспаление; АВ – асептическое воспаление. Физическая константа скорости ^{68}Ga – 0.613 ч^{-1} . * – Резкое накопление в течение 30 мин после введения.

где $F_1(t)$ – функция быстрой аккумуляции препарата в камере, ограниченной во времени $[0, t_{\max}]$; $F_2(t)$ – функция выведения препарата из камеры с константой скорости λ_B ; C_{\max} – угловой коэффициент, отражающий максимально возможное накопление препарата (или радиоактивности) в камере; S – площадь, отражающая резидентное время в отрезке быстрого накопления и ограниченная функцией $F_1(t)$.

Клиренс CL (формула 4) отражает элиминацию РФЛП путем его выведения из камеры или биотрансформации:

$$CL = \frac{IA}{AUC}, \quad (4)$$

где IA – значение введенной активности (injected activity), МБк или кБк.

Чем больше значение клиренса, тем меньше описанная площадь под кривой AUC и, как следствие, препарат быстрее покидает ту или иную камеру. Очевидно, что уменьшение числа ядерных распадов на единицу массы камеры снижает абсорбцию эмиссионной энергии и приводит к уменьшению лучевых нагрузок на пациента в будущем.

Зная клиренс, можно найти объем биораспределения V_d (формула 5), который показывает, какой объем займет введенный радиофармпрепарат с текущей концентрацией C в исследуемой камере (формула 6) – чем ниже концентрация, тем больше объем биораспределения

$$V_d = \frac{CL}{\lambda_{\text{эфф}}}, \quad (5)$$

$$C = \frac{IA}{V_d}, \quad (6)$$

где $\lambda_{\text{эфф}}$ – эффективная константа скорости крови, рассчитанная с помощью камерной модели и метода аппроксимации Рунге–Кутты.

Статистическая обработка полученных результатов. Все полученные данные обработаны методами математической статистики с применением компьютерной программы Statistica™ (TIBCO Data Science). При статистической обработке результатов исследования определяли показатели средних арифметических значений (M), стандартных ошибок с учетом отклонения значений выборки от средних арифметических ($\pm m$). Достоверность различий оценивали с использованием U -критерия Манна–Уитни. Частоты признаков сравнивали с использованием критерия χ^2 . Различия считали достоверными при $p \leq 0/05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При начальных условиях $B(0) = 1$; $I(0) = 0$; $L(0) = 0$; $K(0) = 0$; $C(0) = 0$; $U(0) = 0$ и далее экспериментальных данных накопления препарата во времени с помощью решения дифференциальных уравнений идентифицировали значения констант скоростей накопления и выведения для всех исследуемых камер (табл. 1). Следует отметить, что почти любая константа скорости явля-

Таблица 2. Значения фармакокинетических параметров для ^{68}Ga -меченных конъюгатов фолиевой кислоты

Камера	Введение ^{68}Ga]Ga-X	Площадь под кривой, кБк/мл·ч	Клиренс, мл/ч	Объем биораспределения, мл	Средняя концентрация, кБк/мл
Кровь	X = FA-I	11.0 ± 1.1	163.7 ± 17.2	125.5 ± 13.8	14.3 ± 1.3
	X = FA-II	7.2 ± 0.7	249.5 ± 26.2	172.3 ± 19.0	10.4 ± 0.9
ЮИА	X = FA-I	27.3 ± 2.8	65.9 ± 6.9	52.9 ± 5.8	34.0 ± 3.1
	X = FA-II	25.5 ± 2.6	70.6 ± 7.4	61.3 ± 6.7	29.4 ± 2.6
СВ	X = FA-I	18.4 ± 1.9	97.6 ± 10.2	76.0 ± 8.4	23.7 ± 2.1
	X = FA-II	19.0 ± 2.0	95.0 ± 10.0	115.2 ± 12.7	15.6 ± 1.4
АВ	X = FA-I	10.9 ± 1.1	165.7 ± 17.4	111.7 ± 12.3	16.1 ± 1.4
	X = FA-II	18.5 ± 1.9	97.3 ± 10.2	110.6 ± 12.2	16.3 ± 1.5
Печень	X = FA-I	13.4 ± 1.4	134.3 ± 14.1	106.2 ± 11.7	17.0 ± 1.5
	X = FA-II	9.8 ± 1.0	183.6 ± 19.3	200.9 ± 22.1	9.0 ± 0.8
Почки	X = FA-I	16.1 ± 1.7	111.7 ± 11.7	87.4 ± 9.6	20.6 ± 1.9
	X = FA-II	13.5 ± 1.4	133.7 ± 14.0	134.3 ± 14.8	13.4 ± 1.2
Легкие	X = FA-I	25.6 ± 2.6	70.2 ± 7.4	78.2 ± 8.6	23.0 ± 2.1
	X = FA-II	22.2 ± 2.3	81.0 ± 8.5	118.6 ± 13.0	15.2 ± 1.4
Кишечник	X = FA-I	11.0 ± 1.1	163.7 ± 17.2	125.5 ± 13.8	14.3 ± 1.3
	X = FA-II	7.2 ± 0.7	249.5 ± 26.2	172.3 ± 19.0	10.4 ± 0.9

Примечание. ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; СВ – септическое воспаление; АВ – асептическое воспаление.

ется одновременно для одной камеры константой накопления, а для другой выведения.

Анализ камерной модели кинетики транспорта на основе результатов, представленных в табл. 1, показал, что после внутривенного введения происходит максимально быстрая миграция препарата из крови в очаги воспаления и почки для обоих препаратов в течение первого часа.

Однако ^{68}Ga]Ga-FA-II заметно медленнее (в три-четыре раза) выводился из очагов септического и асептического воспаления по сравнению с ^{68}Ga]Ga-FA-I. Скорость миграции ^{68}Ga]Ga-FA-II в печень также была в шесть раз ниже, после чего лишь 20% попадало в общий кровоток, а 80% мигрировало в кишечник, напротив, для ^{68}Ga]Ga-FA-I эти значения составляли около 30 и 70% соответственно, с точки зрения скоростей переноса между камерами. Определить точную скорость транспорта РФЛП из почек обратно в кровь достоверно не представилось возможным в силу постоянной фильтрации крови через них, однако скорость выведения ^{68}Ga]Ga-FA-II из почек в сторону мочевого пузыря была в семь раз выше, чем для ^{68}Ga]Ga-FA-I.

Фармакокинетические параметры для исследуемых препаратов представлены в табл. 2.

При снижении площади под кривой (рис. 2) прямо пропорционально увеличивался клиренс введенного РФЛП из камеры (рис. 3). Для большинства органов и тканей нет статистически достоверной разницы между площадями под кривой для двух препаратов, за исключением крови, асептического воспаления и кишечника, что говорит о более контрастной визуализации очагов воспаления при применении ^{68}Ga]Ga-FA-II.

Увеличение клиренса определенных камер приводит к разбавлению радиоактивности и снижению лучевых нагрузок. Так, клиренс крови, печени и кишечника от галлия-68 для ^{68}Ga]Ga-FA-II статистически достоверно был выше по сравнению с ^{68}Ga]Ga-FA-I при сохранении более низких значений для очагов воспаления, что позитивно подтверждает эффективность использования таких РФЛП для контрастной визуализации методом позитронно-эмиссионной томографии. Клиренс почек от радиоактивности не различался для обоих препаратов.

Объем биораспределения (рис. 4) находится в обратном пропорциональной зависимости со сред-

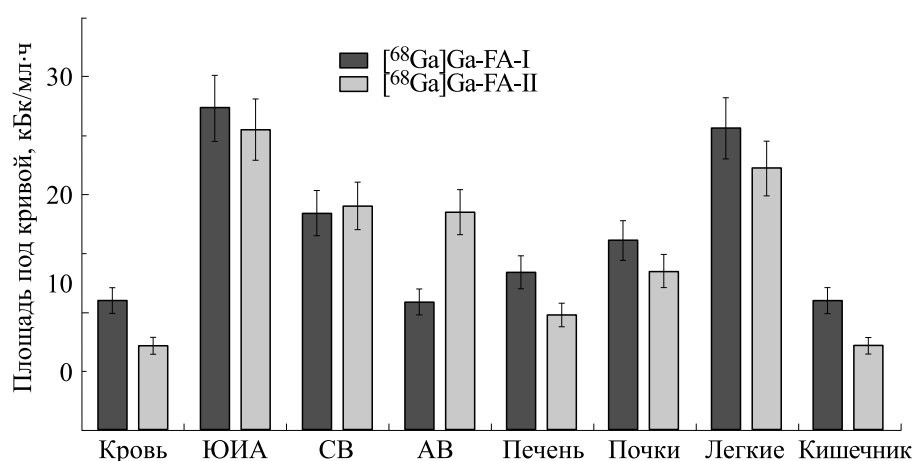


Рис. 2. Сравнение значений площади под кривой *AUC* для различных органов и тканей при введении ⁶⁸Ga-меченных конъюгатов фолиевой кислоты: ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, СВ – септическое воспаление, АВ – асептическое воспаление.

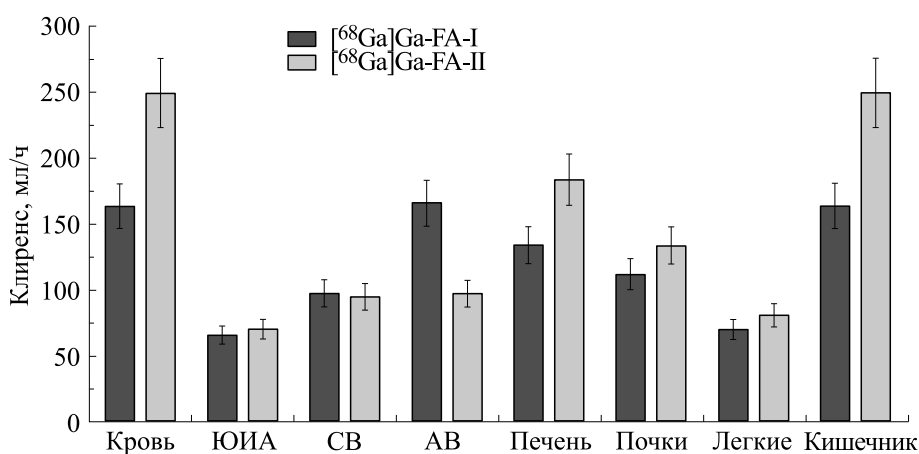


Рис. 3. Сравнение значений клиренса для различных органов и тканей от ⁶⁸Ga-меченных конъюгатов фолиевой кислоты: ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, СВ – септическое воспаление, АВ – асептическое воспаление.

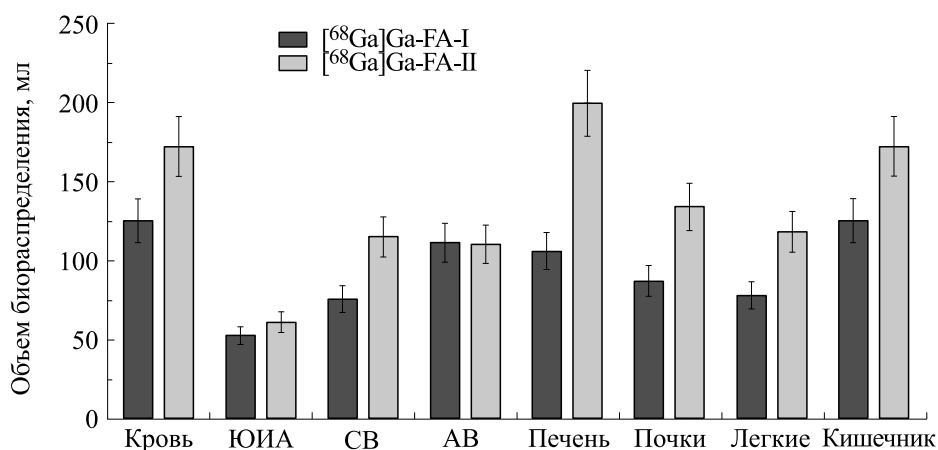


Рис. 4. Сравнение значений объема биораспределения для различных органов и тканей при введении ⁶⁸Ga-меченных конъюгатов фолиевой кислоты: ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, СВ – септическое воспаление, АВ – асептическое воспаление.

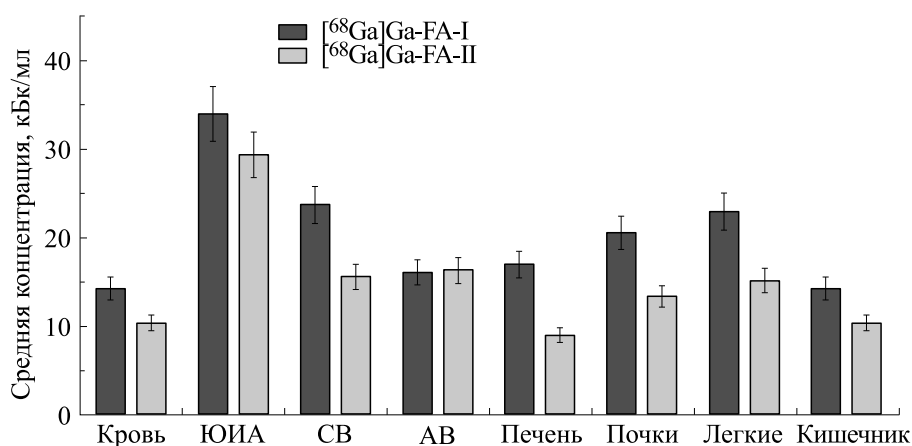


Рис. 5. Сравнение значений средней концентрации ^{68}Ga -меченных конъюгатов фолиевой кислоты для различных органов и тканей: ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, СВ – септическое воспаление, АВ – асептическое воспаление.

ней концентрацией препаратов для органов и тканей (рис. 5).

Статистически достоверное различие в объеме биораспределения для многих органов и тканей подчеркивает разницу в фармакокинетическом поведении исследуемых препаратов: ^{68}Ga -FA-II из большинства органов и тканей выводится быстрее, чем ^{68}Ga -FA-I, при этом суммарно сохраняются одинаковые характеристики для очагов воспаления.

Таким образом, исследование кинетики транспорта радиофармацевтических препаратов на основе фолиевой кислоты подтвердило, что дополнительное введение в молекулу аминокислотного фрагмента His-Glu-His-Glu позволяет значительно снизить среднюю концентрацию (кБк/мл) ^{68}Ga -FA-II в почках (в 1.5 раза ниже по сравнению с ^{68}Ga -FA-I) наряду со снижением накопления в три раза [7].

ВЫВОДЫ

Дополнительное введение в молекулу аминокислотного фрагмента His-Glu-His-Glu изменило динамику распределения соединения ^{68}Ga -FA-II по сравнению с ^{68}Ga -FA-I. Наблюдалось снижение накопления ^{68}Ga -FA-II в почках, что позволило положительно скорректировать кинетику транспорта, согласно созданной камерной математической модели.

Изменение при введении аминокислотного фрагмента фармакокинетических параметров также подразумевает значительное снижение лучевых нагрузок на критические органы и ткани (кровь, печень, кишечник).

Математические расчеты количественно подтвердили, что дополнительное введение в моле-

кулу фрагмента His-Glu-His-Glu благоприятно скажется на возможности применения в визуализации воспалительных процессов методом позитронно-эмиссионной томографии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и институциональные принципы ухода и использования животных при выполнении работы были соблюдены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. И. Скворцова, *Ядерная медицина: справочник для персонала отделений, лабораторий и центров ядерной медицины*, 2-е изд., доп. (ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, М., 2020).
2. M. G. Stabin and J. A. Siegel, *Health Physics*, **85** (3), 294 (2003).
3. А. Н. Клёпов, Ю. А. Кураченко, В. А. Левченко и др., *Применение методов математического моделирования в ядерной медицине* (Обнинск, 2006).
4. A. Ferreira, H. Martins, J. C. Oliveira, et al., *Current Drug Metabolism*, **22** (2), 150 (2021).
5. C. Müller, *Molecules*, **18**, 5005 (2013).
6. M. Fernandez, F. Javaid, V. Chudasama, *Chem. Sci.*, **9** (4), 790 (2018).
7. A. Larenkov, M. Rakhimov, K. Lunyova, et al., *Molecules*, **25**, 2712 (2020).
8. Государственный стандарт РФ ГОСТ 33044-2014. *Принципы надлежащей лабораторной практики* (Стандартинформ, М., 2019).

9. *Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей* (ЕЭС, Страсбург, 1986).
10. *Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях* (Rus-LASA, СПб, 2012).
11. Патент RU 2 612 843 С1, **8**, 2017.
12. A. N. Groll, C. E. Gonzalez, N. Giri, et al., *J. Antimicrob. Chemother.*, **43** (1), 95 (1999)..
13. А. С. Лунёв, Дис. ... канд. биол. наук (Моск. вет. академия им. К.И. Скрябина, М., 2016).
14. Е. И. Шишацкая, *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **144** (12), 635 (2007).

Kinetic Study of Folate-Based Radiopharmaceuticals Labeled by ^{68}Ga

A.S. Lunev*, K.A. Lunyova*, **, F.I. Vasilevich**, M.G. Rakhimov*, and A.A. Larenkov*

*A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Zhivopisnaya ul. 46, Moscow, 123098 Russia

**K.I. Skryabin Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology,
ul. Akademika Skryabina 23, Moscow, 109472 Russia

Radiopharmaceuticals that are given intravenously are moved into metabolic pathways in the organism by binding to carrier molecules, the kinetic schemes of which will be crucial in achieving the result (therapeutic or diagnostic effect). The development of *in silico* model of the transport kinetics of a radiopharmaceutical is important in that it can allow for extraction of quantitative information about transfer of a radiopharmaceutical between organs (cameras or compartments). Among promising agents for imaging purposes of malignant neoplasms and rheumatic pathologies is a ^{68}Ga labeled folic acid. The study of the kinetics of folic acid-based radiopharmaceuticals using experimental data obtained on a Wistar rat model of inflammation that has different causes confirmed that additional introduction of the amino acid fragment His-Glu-His-Glu to the molecule (as part of [^{68}Ga]Ga-FA-II conjugate) is useful to significantly reduce radioactivity uptake in the kidneys as opposed to unmodified analog [^{68}Ga]Ga-FA-I. Alterations in pharmacokinetic parameters after administration of the amino acid fragment imply a significant reduction in radiation doses on critical organs and tissues and will be associated with the possibility of using the studied compounds for imaging purposes of pathological processes during positron emission tomography.

Keywords: pharmacokinetics, camera model, folates, radiopharmaceuticals, biodistribution, gallium-68