



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 6/03 (2024.01); G09B 23/28 (2024.01); G01T 1/164 (2024.01)

(21)(22) Заявка: 2023126431, 16.10.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
16.10.2023

Дата регистрации:  
26.06.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 16.10.2023

(45) Опубликовано: 26.06.2024 Бюл. № 18

Адрес для переписки:

115522, Москва, Каширское ш., 24, Федеральное  
государственное бюджетное учреждение  
"Национальный медицинский  
исследовательский центр онкологии имени  
Н.Н. Блохина" Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, группа патентной и  
изобретательской работы

(72) Автор(ы):

Финогенова Юлия Андреевна (RU),  
Шпакова Кристина Евгеньевна (RU),  
Смирнова Анна Вячеславовна (RU),  
Липенгольд Алексей Андреевич (RU),  
Варакса Павел Олегович (RU),  
Скрибицкий Всеволод Андреевич (RU),  
Григорьева Елена Юрьевна (RU),  
Лагодзинская Юлия Сергеевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное  
учреждение "Национальный медицинский  
исследовательский центр онкологии имени  
Н.Н. Блохина" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н.  
Блохина" Минздрава России) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RU 2688801 C1, 22.05.2019. RU  
2533267 C1, 20.11.2014. ТЮТИН Л.А. и др.  
Современные подходы к экспериментальному  
моделированию злокачественных опухолей  
для оценки диагностических свойств  
туморотропных радиофармпрепаратов с  
помощью метода позитронной эмиссионной  
томографии. Лучевая диагностика и терапия.  
2012, номер 4(3), стр. 22-30. ФИНОГЕНОВА  
(см. прод.)

(54) Способ определения топографического положения поджелудочной железы у лабораторных мышей методом прижизненной лучевой визуализации в трехмодальной системе

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к экспериментальной онкологии и лучевой визуализации, и может быть использовано для определения топографического положения поджелудочной железы лабораторной мыши методом прижизненной лучевой визуализации. Экспериментальным мышам за 2 суток до проведения исследования внутривенно вводят

200 мкл препарата наночастиц золота с концентрацией золота 110 мг/мл и средним размером наночастиц золота 9 нм, покрытых биосовместимым полимером. В желудок экспериментальным мышам перорально через зонд вводят рентгеноконтрастное средство, для приготовления которого рентгенконтрастный йодсодержащий препарат разводят водой так,

чтобы концентрация йода в растворе составила 150 мг/мл, на основе полученного раствора изготавливают препарат киселеобразной консистенции на основе крахмала кукурузного с 1% концентрацией по сухому веществу. Рентгеноконтрастное средство вводят в несколько этапов в дозировках: 100 мкл за одни сутки, 150 мкл за 2 часа, 60 мкл за 15 мин до начала исследования. За 10 минут до исследования внутривенно вводят 100 мкл рентгеноконтрастного йодсодержащего препарата с концентрацией йода 300 мг/мл. Непосредственно перед исследованием вводят радиофармацевтический лекарственный препарат, обладающий тропностью к ткани поджелудочной железы в дозе 16,6 МБк. Выполняют последовательно компьютерную томографию (КТ) и позитронно-эмиссионную томографию

(ПЭТ), состоящую из 8 временных фреймов длительностью 15 мин в трехмодальной системе. На совмещенных ПЭТ/КТ-изображениях получают изображение поджелудочной железы в виде зоны гиперфиксации радиофармацевтического лекарственного препарата, а органы, топографически прилежащие к поджелудочной железе, накапливают рентгеноконтрастные лекарственные средства. Способ обеспечивает возможность установить особенности топографии поджелудочной железы, выявить и оконтурить орган для дальнейшего анализа за счет последовательного исключения из области интерпретации синтопичных органов брюшной полости, изображение которых получается с помощью введения рентгеноконтрастных препаратов. 3 ил., 1 пр.

(56) (продолжение):

Ю.А. и др. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ IN VIVO МЕТОДОВ РАДИОНУКЛИДНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ. Сибирский онкологический журнал. 2020, том 19, номер 3, стр. 137-145. ФИНОГЕНОВА Ю.А. и др. Возможность IN VIVO лучевой визуализации поджелудочной железы лабораторной мыши для экспериментальной онкологии и гастроэнтерологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;(9):131-137. SOBOL N.B. et al. ImmunoPET Imaging of Pancreatic Tumors with <sup>89</sup>Zr-Labeled Gold Nanoparticle-Antibody Conjugates. Mol Imaging Biol (2021) 23:84Y94, DOI: 10.1007/s11307-020-01535-3. FENDRICH V. et al. Detection of Precursor Lesions of Pancreatic Adenocarcinoma in PET-CT in a Genetically Engineered Mouse Model of Pancreatic Cancer. Neoplasia. 2011, Vol. 13, Issue 2, pp. 180-186.

RU 2821746 C1

RU 2821746 C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61B 6/03 (2006.01)

G09B 23/28 (2006.01)

G01T 1/164 (2006.01)

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61B 6/03 (2024.01); G09B 23/28 (2024.01); G01T 1/164 (2024.01)

(21)(22) Application: 2023126431, 16.10.2023

(24) Effective date for property rights:  
16.10.2023Registration date:  
26.06.2024

Priority:

(22) Date of filing: 16.10.2023

(45) Date of publication: 26.06.2024 Bull. № 18

Mail address:

115522, Moskva, Kashirskoe sh., 24, Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe uchrezhdenie "Natsionalnyj meditsinskij issledovatel'skij tsentr onkologii imeni N.N. Blokhina" Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii, gruppa patentnoj i izobretatel'skoj raboty

(72) Inventor(s):

Finogenova Yuliya Andreevna (RU),  
Shpakova Kristina Evgenevna (RU),  
Smirnova Anna Vyacheslavovna (RU),  
Lipengolts Aleksej Andreevich (RU),  
Varaksa Pavel Olegovich (RU),  
Skribitskij Vsevolod Andreevich (RU),  
Grigoreva Elena Yurevna (RU),  
Lagodzinskaya Yuliya Sergeevna (RU)

(73) Proprietor(s):

Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe uchrezhdenie "Natsionalnyj meditsinskij issledovatel'skij tsentr onkologii imeni N.N. Blokhina" Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (FGBU "NMITS onkologii im. N.N. Blokhina" Minzdrava Rossii) (RU)

## (54) METHOD FOR DETERMINING TOPOGRAPHIC POSITION OF PANCREAS IN LABORATORY MICE BY LIFETIME RADIATION IMAGING IN THREE-MODAL SYSTEM

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to experimental oncology and radiation imaging, and can be used to determine the topographic position of the pancreas of a laboratory mouse by lifetime radiation imaging. Two days before the study, experimental mice are intravenously injected with 200 mcl of a preparation of gold nanoparticles with a gold concentration of 110 mg/ml and an average size of gold nanoparticles of 9 nm, coated with a biocompatible polymer. In the stomach of experimental mice, a radiopaque agent is orally introduced through a probe, for the preparation of which the radiopaque iodine-containing preparation is diluted with water so that the iodine concentration in solution is 150 mg/ml, based on the obtained solution, a preparation of a jelly-like consistency based on corn starch with 1% dry substance concentration is prepared. Radiopaque agent is introduced in several stages in dosages: 100 mcl for

one day, 150 mcl for 2 hours, 60 mcl for 15 minutes before the beginning of the study. 10 minutes before the examination, 100 mcl of a radiopaque iodine-containing preparation with iodine concentration of 300 mg/ml is administered intravenously. Immediately before the examination, a radiopharmaceutical preparation having pancreatic tissue tropism is administered in dose of 16.6 MBq. Computed tomography (CT) and positron emission tomography (PET) consisting of 8 time frames with duration of 15 min in a three-modal system are performed successively. On the combined PET/CT images, an image of the pancreas is obtained in the form of a hyperfixation zone of the radiopharmaceutical drug, and the organs topographically adjacent to the pancreas accumulate radiopaque drugs.

EFFECT: method enables to establish the pancreas topography features, identify and delineate the organ for further analysis by successively excluding syntopic

abdominal organs from the interpretation area, image  
of which is obtained by introducing radiopaque

preparations.  
1 cl, 3 dwg, 1 ex

R U 2 8 2 1 7 4 6 C 1 9 4 7 1 2 8 2

R U 2 8 2 1 7 4 6 C 1

Изобретение относится к медицине, а именно к экспериментальной онкологии и лучевой визуализации, и может быть использовано для прижизненной лучевой визуализации поджелудочной железы лабораторной мыши.

Востребованность методов лучевой визуализации внутренних органов лабораторных животных определяется активным внедрением в биомедицинские исследования препаратов с направленной доставкой [Mittra ES. Neuroendocrine Tumor Therapy: 177Lu-DOTATATE. AJR Am J Roentgenol. 2018; 211(2): 278-285. doi: 10.2214/AJR.18.19953. Romer A, Seiler D, Marincek N, et al. Somatostatin-based radiopeptide therapy with [177Lu-DOTA]-TOC versus [90Y-DOTA]-TOC in neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 41(2): 214-222. doi: 10.1007/s00259-013-2559-8]. Особенностью данных препаратов является то, что они селективно накапливаются в определенных органах мыши, которые невозможно визуализировать рутинными методами лучевой диагностики ввиду особенностей их синтопического положения. В частности, к таким органам относятся поджелудочная железа, селезенка и определенные отделы кишечного канала [INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Guidance for Preclinical Studies with Radiopharmaceuticals, IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 8, IAEA, Vienna (2023); Dupont P, Warwick J. Kinetic modelling in small animal imaging with PET. Methods. 2009; 48(2): 98-103. doi: 10.1016/j.ymeth.2009.03.008; Kuntner C. Kinetic modeling in pre-clinical positron emission tomography. Z Med Phys. 2014; 24(4): 274-285. doi: 10.1016/j.zemedi.2014.02.003].

Одной из сложностей при выборе метода исследования и последующей интерпретации результатов, получаемых в процессе лучевой визуализации, является то, что существующие методы [Чернов В.И., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., и др. Экспериментальное изучение возможности использования 99mTc-Нанотеха для визуализации лимфатических узлов. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2011; 56(1): 36-42. URL: <https://istina.cemi-ras.ru/publications/article/578907506/> (дата обращения: 18.09.2023); Истомина М.С. Флуоресцентная визуализация биологических объектов, меченных наночастицами. Наука настоящего и будущего. 2020; 1: 92-95; Беляева Е.В., Гушин Я.А. Методы визуализации и исследования кишечнорастворимой лимфоидной ткани лабораторных животных. Лабораторные животные для научных исследований. 2020; 3: 68-74. doi: 10.29296/2618723X-2020-03-09.] имеют ряд ограничений технического характера для использования у мелких лабораторных животных в эксперименте.

В частности, при применении ультразвукового исследования у мышей определить границы поджелудочной железы нельзя, а средств, усиливающих изображение нет (это не целесообразно). Кроме того, существующие в настоящее время УЗИ аппараты не могут обеспечить достаточно высокое качество получаемых изображений лабораторных мышей. Животное с наименьшим размером, которое можно исследовать данным способом - крыса весом от 300 г.

При исследовании рентгеном область поджелудочной железы у мыши не будет давать возможность проведения дифференциации ее от прилегающих органов и тканей. В случае с компьютерной томографией эксклюзивная визуализация поджелудочной железы невозможна ввиду особенностей анатомии органа.

Изображения с наилучшей контрастностью мягких тканей обеспечивает модальность магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако применение данной технологии может быть ограничено по различным причинам в условиях конкретного эксперимента. Одним из ограничений МРТ для лабораторных мышей является использование инородных металлических предметов (например, проводники для миографии, клипсы

для лигирования, чипы для мечения животных). Аналогичное ограничение может возникнуть при установке неметаллических зондов для введения лекарственных средств, в том числе на основе парамагнетиков и платины [Котляров П.М, Гамова Е.В, Нуднов Н.В, и др. Магнитно-резонансная томография в визуализации органов дыхания, средостения и при некоторых патологических состояниях. Пульмонология. 1999; 4: 26-30; Устенко Ж.Ю, Гушин Я.А. Методы визуализации лимфатических сосудов и узлов крысы. Лабораторные животные для научных исследований. 2020; 4: 56-64. doi: 10.29296/2618723X-2020-04-06]. В ситуации с использованием МРТ получить изображение поджелудочной железы можно, но провести оценку биологического распределения радиофармацевтического соединения не представляется возможным.

Таким образом, количество возможных методов лучевой визуализации органов брюшной полости лабораторной мыши сокращается. Однако исследователь может провести визуализацию в различных модальностях, дополнительно расширяя возможности методов с помощью применения рентгеноконтрастных средств. Например, в настоящее время доступно использование сразу 3 модальностей: компьютерная томография (КТ) + позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) + однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ).

При использовании позитронно эмиссионной томографии возможно получить не изображение самого органа, а того сигнала, который от нее исходит после попадания в ткани органа специфических радиофармацевтических средств. Аналогичная ситуация возникает и с однофотонной эмиссионной томографией. То есть мы видим не сам орган, а радиоактивный сигнал, который от него исходит. Применение нескольких модальностей сразу, прежде всего компьютерной томографии с позитронно-эмиссионной или однофотонной эмиссионной томографией, позволяет определить и анатомию органа, и количество радиации, который он излучает после попадания в него радиофармацевтического средства. Однако, органы и ткани, находящиеся рядом с железой могут изменять картину на сканах - например, от почки или петли кишки, селезенки, желчного пузыря.

Поскольку позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) не предоставляют исследователю информации об анатомической структуре органа, в доклинических исследованиях используют комбинированные модальности ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ. В этом случае компьютерная томография (КТ) используется для того, чтобы найти анатомическое положение органа, и далее, наложив его на данные ПЭТ и/или ОФЭКТ-исследования увидеть зоны высокой или низкой интенсивности сигнала от радионуклидного трейсера. При этом исследователь для проведения КТ может использовать рентгеноконтрастные средства, которые выпускаются промышленным методом и/или разрабатываются в лаборатории. Такой сочетанный подход позволяет исследовать органы брюшной полости.

КТ-исследование позволяет определить анатомическую структуру органа без эффекта суммации, т.е. без наложения изображения одного органа на другой. Исследователь получает изображение органов животного, но с учетом низкого контрастного разрешения органы брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочная железа, отдельные участки кишечника) не могут быть разграничены. Таким образом, получение информации о зоне интереса становится труднодостижимой целью.

Для решения вопроса о визуализации органов брюшной полости мелких лабораторных животных (мыши, крысы массой тела до 300 г) ранее были предложены методы, основанные на применении принципа «исключения пустоты». Были разработаны системы визуализации внутренних органов брюшной полости с применением

флюоресцентных меток [Tuchina DK, Meerovich IG, Sindeeva OA, et al. (2021). Prospects for multimodal visualisation of biological tissues using fluorescence imaging. *Quantum Electronics*. 2021; 51(2): 104. doi: 10.1070/QEL17512], а также метод одномоментного внутривенного

5 введения радиоактивного изотопа  $^{18}\text{F}$  и распечатанных биосовместимых частиц в желудок крыс, разработанный группой Goyanes, A. et al (2018) [Goyanes A, Fernández-Ferreiro A, Majeed A, et al. PET/CT imaging of 3D printed devices in the gastrointestinal tract of rodents. *Int J Pharm*. 2018; 536(1): 158-164. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.11.055].

10 Кроме таких подходов использовали постмортальное определение положения поджелудочной железы. Это классические методы анатомирования, которые предполагают эвтаназию животного и осмотр трупа специалистом.

15 При помощи соединений, применяемых для МРТ-контрастирования и усиления сосудистого рисунка у мышей возможно получить изображение органов брюшной полости и, используя знания об их анатомии, вычислить место нахождения поджелудочной железы. Авторы исследования использовали метод определения расположения органов брюшной полости друг относительно друга, ориентируясь на усиленный сосудистый рисунок, однако работа была выполнена на трупном материале и носила скорее фундаментальный результат, так как метод оказался не пригоден для дальнейшего исследования в доклинических практических исследованиях.

20 Исследования, проведенные на мышах, показали возможность визуализации области поджелудочной железы в толще тела животного, так как вводимый ими препарат был высокоспецифичен к бетта-клеткам островков Лангерганса. Это исследование показало принципиальную возможность рассмотреть область нахождения поджелудочной железы в теле животного, но не дало никакого понимания о его пространственном размещении относительно иных органов, так как не позволяло определить их взаиморасположения

25 [Kuss M, Crawford AJ, Alimi OA, et al. Three-Dimensional Printed Abdominal Imaging Windows for In Vivo Imaging of Deep-Lying Tissues. *Machines*. 2022; 10(8): 697. doi: 10.3390/machines10080697; Faintuch BL, Faintuch S. Progress in Noninvasive Beta-Cell Mass Imaging. 2020: 631-639. In: Faintuch, J., Faintuch, S. (eds) *Obesity and Diabetes*. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-030-53370-0\_46.].

30 Ранние исследования, проведенные группой Ishiwata, K. et al (1991) на мышах [Ishiwata K, Ido T, Kawamura M, et al. 4-Borono-2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-D,L-phenylalanine as a target compound for boron neutron capture therapy: tumor imaging potential with positron emission tomography. *Int J Rad Appl Instrum B*. 1991; 18(7): 745-751. doi: 10.1016/0883-2897(91)90013-b] показали, что для уточнения положения и расположения поджелудочной железы относительно

35 других органов брюшной полости, в том числе селезенки, можно использовать метод прямой рентген-аутографии. Единственной проблемой этого метода является то, что животное перед ним должно быть убито. Таким образом, задача прижизненной визуализации решена не была.

40 В работе Grimm, J. et al (2003) [Grimm J, Potthast A, Wunder A, Moore A. Magnetic resonance imaging of the pancreas and pancreatic tumors in a mouse orthotopic model of human cancer. *Int J Cancer*. 2003; 106(5): 806-811. doi: 10.1002/ijc.11281] было продемонстрировано, что использование Gd-DTPA позволяет визуализировать поджелудочную железу мыши методом МРТ. Данный метод не очень доступен для рутинной работы в доклинических исследованиях, так как требует специализированной лаборатории с отсеком для

45 содержания животных длительное время и приборной базы.

Таким образом, существует необходимость получения принципиально нового метода одновременной визуализации органов брюшной полости грызунов, в том числе мышей и крыс массой тела до 300 г, т.к. известные методы визуализации не предполагают

возможности дальнейшего наблюдения за живым животным.

Задачей заявляемого изобретения является создание способа определения топографического положения поджелудочной железы у лабораторных мышей путем прижизненной лучевой визуализации.

5 Техническим результатом применения заявляемого изобретения является возможность определения топографического положения поджелудочной железы живой лабораторной мыши методом прижизненной лучевой визуализации.

10 Технический результат достигается тем, что предложен способ определения топографического положения поджелудочной железы живой лабораторной мыши методом прижизненной лучевой визуализации, основанный на последовательном исключении из области интерпретации синтопичных органов брюшной полости, изображение которых получается с помощью введения рентгеноконтрастных препаратов.

Заявляемый способ иллюстрируется фиг. 1-3.

15 На фиг. 1 представлена схема и последовательность применяемых методов визуализации поджелудочной железы у живой мыши, которая осуществляют следующим образом:

1. Животное взвешивают;
2. Внутривенно вводят контрастное средство на основе наночастиц золота для
- 20 обнаружения селезенки и печени на КТ-сканах;
3. Перорально вводят эмульсию «Ультравист-Кисель» для обнаружения желудка и петель кишки методом КТ;
4. Внутривенно вводят «Ультравист-300» для обнаружения почек методом КТ;
5. Внутривенно вводят 18Р-борфенилаланин для обнаружения поджелудочной железы
- 25 методом ПЭТ;
6. Проводят компьютерную обработку изображений для вычисления истинной топографии поджелудочной железы.

На фиг. 2 (А-Д) представлены этапы визуализации органов брюшной полости и забрюшинного пространства мыши.

30 На фиг. 3 (А1-В3) - процесс лучевой визуализации поджелудочной железы мыши.

Учитывая особенности анатомического положения поджелудочной железы грызунов, и, в частности, мышей, в целях визуализации поджелудочной железы необходимо установить синтопические границы органов, которые анатомически интимно к ней прилегают и мешают ее идентификации на получаемых томограммах. К таким органам

35 относятся печень (одна из долей), селезенка, желудок и петли кишки. Для того чтобы визуализировать в теле животного желудок, маркировали рентгеноконтрастным средством, которое вводили через зонд перорально. При прохождении контрастного средства через желудок и петли кишки динамически определяли их положение в брюшной полости. Для визуализации всей толщи селезенки мы использовали

40 наночастицы золота с диаметром до 10 нм, покрытые биосовместимым полимером, которые активно накапливает селезенка и печень.

Далее, используя данные анатомических атласов, секционного материала и данные изображений, получаемых в разных модальностях методами лучевой визуализации, было получено изображение мыши, у которой можно четко установить анатомо-

45 топографическое положение и расположение поджелудочной железы в брюшной полости (фиг. 2 и 3).

Пример заявляемого способа

Лучевая визуализация органов брюшной полости лабораторной мыши проводилась

с помощью томографа MiLabs VECTOR 6. Исследование состояло из двух последовательно выполненных этапов сканирования: первый этап - микроКТ, второй этап - ПЭТ. Во время сканирования животные находились в состоянии наркоза, вызванном воздушной смесью 2% изофлурана. Контроль состояния животных осуществляли по частоте дыхания при помощи встроенного оборудования и программы Bio Vet.

Для контрастного усиления печени и селезенки за 2 суток до начала сканирования мышам внутривенно вводили 200 мкл препарата наночастиц золота с концентрацией золота ПО мг/мл. Средний размер наночастиц составлял 9 нм, покрытие - полиэтиленгликоль 2 кДа.

За сутки до сканирования для контрастного усиления всех отделов кишечника мышам перорально вводили приготовленное ex tempore йодсодержащее рентгеноконтрастное средство в виде взвеси кукурузного крахмала и рентгеноконтрастного средства «Ультравист-300» - «Ультравист-кисель». Для приготовления контрастного средства официальный препарат «Ультравист-300» разводили водой в соотношении 1:1 так, чтобы концентрация йода в растворе составила 150 мг/мл. На основе полученного раствора изготавливали препарат киселеобразной консистенции на основе крахмала кукурузного с 1% концентрацией по сухому веществу. Приготовленный препарат вводили мышам перорально через зонд в следующей дозировке: 100 мкл за 1 сутки, 150 мкл за 2 ч и 60 мкл за 15 мин до начала сканирования.

Для контрастного усиления почек за 10 мин до начала сканирования мышам внутривенно вводили 100 мкл официального рентгеноконтрастного препарата «Ультравист 300».

Для выполнения ПЭТ-исследования мышам внутривенно вводили борфенилаланин, меченный фтором-18 (18F-БФА), в объеме 600 мкл. Введенная активность составляла 16,6 МБк на экспериментальную мышь, с учетом расчета на массу тела. Область сканирования выбирали по КТ-топограмме так, чтобы выбранная область включала все органы брюшной полости и забрюшинного пространства. Проводили последовательно КТ-сканирование и ПЭТ-сканирование, состоящее из 8 временных фреймов длительностью по 15 мин.

Реконструкция ПЭТ и КТ-изображений проводилась с помощью программы MiLabs Res 12.00. Энергетическое окно при реконструкции составляло  $511 \pm 10\%$  кэВ. Также была использована опция коррекции распада радионуклида на начало исследования. Постобработка и анализ изображений выполнены в программе PMod.

В дальнейшем проводили сравнение данных анатомических секционных материалов и данных атласов лучевой визуализации, анатомических атласов мелких лабораторных животных с полученными изображениями.

На получаемых совмещенных ПЭТ/КТ-изображениях поджелудочная железа визуализируется в виде зоны гиперфиксации радиофармацевтического лекарственного препарата, а органы, топографически прилежащие к поджелудочной железе, накапливают рентгеноконтрастные лекарственные средства, что позволяет исключить их из зоны рассмотрения.

Результаты исследования, выполненные с использованием предлагаемого метода, представлены на фиг. 2 (изображения А-Д) и фиг. 3 (изображения А-1-В-3).

Таким образом, предложенный способ прижизненной лучевой визуализации поджелудочной железы мыши позволяет определить анатомические и динамические характеристики, охарактеризовать области накопления препарата с контрастными свойствами. Предложенный способ позволяет решить следующие задачи: установить

особенности топографии поджелудочной железы; выявить и оконтурить орган для дальнейшего анализа. Данные возможно получать без выведения животных из экспериментальной работы, что актуально для отработки методик в области экспериментальной онкологии и изучения новых радиофармацевтических лекарственных средств.

#### (57) Формула изобретения

Способ определения топографического положения поджелудочной железы лабораторной мыши методом прижизненной лучевой визуализации, отличающийся тем, что экспериментальным мышам за 2 суток до проведения исследования внутривенно вводят 200 мкл препарата наночастиц золота с концентрацией золота 110 мг/мл и средним размером наночастиц золота 9 нм, покрытых биосовместимым полимером; затем в желудок экспериментальным мышам перорально через зонд вводят рентгеноконтрастное средство, для приготовления которого рентгенконтрастный йодсодержащий препарат разводят водой так, чтобы концентрация йода в растворе составила 150 мг/мл, на основе полученного раствора изготавливают препарат киселеобразной консистенции на основе крахмала кукурузного с 1% концентрацией по сухому веществу, рентгеноконтрастное средство вводят в несколько этапов в дозировках: 100 мкл за одни сутки, 150 мкл за 2 часа, 60 мкл за 15 мин до начала исследования; за 10 минут до исследования внутривенно вводят 100 мкл рентгенконтрастного йодсодержащего препарата с концентрацией йода 300 мг/мл; непосредственно перед исследованием вводят радиофармацевтический лекарственный препарат, обладающий тропностью к ткани поджелудочной железы в дозе 16,6 МБк, после чего выполняют последовательно компьютерную томографию (КТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), состоящую из 8 временных фреймов длительностью 15 мин в трехмодальной системе; на совмещенных ПЭТ/КТ-изображениях получают изображение поджелудочной железы в виде зоны гиперфиксации радиофармацевтического лекарственного препарата, а органы, топографически прилежащие к поджелудочной железе, накапливают рентгеноконтрастные лекарственные средства.

35

40

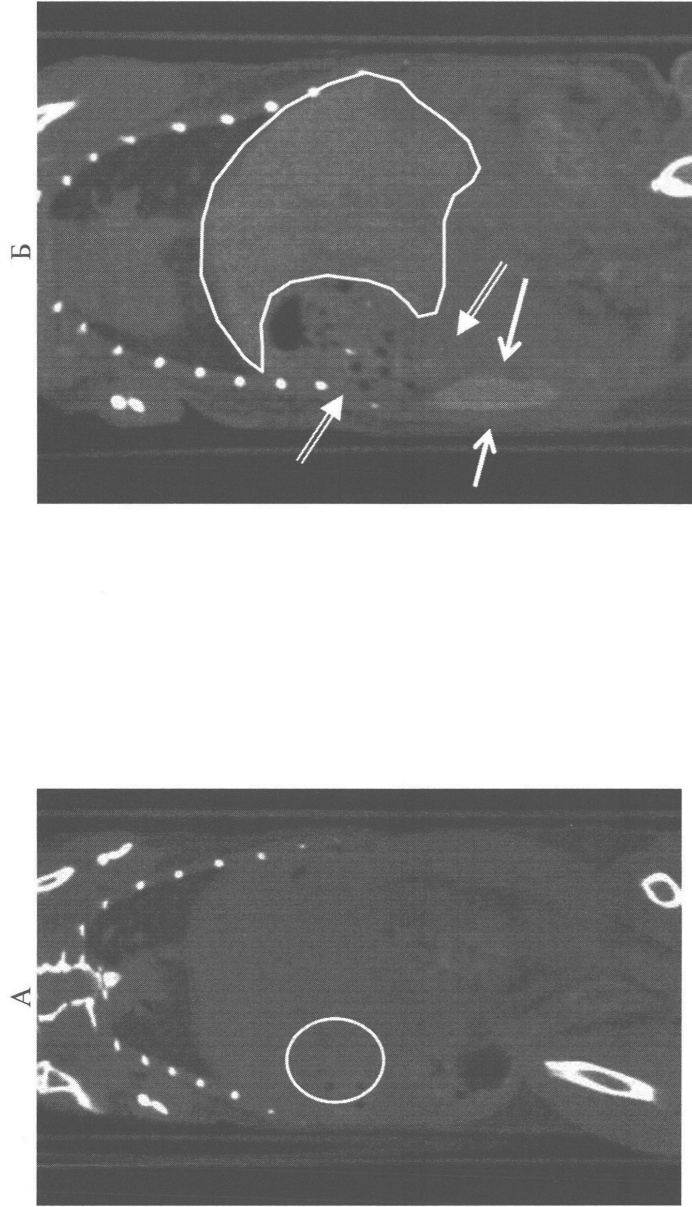
45

1



Фиг 1. Принципиальная схема исследования

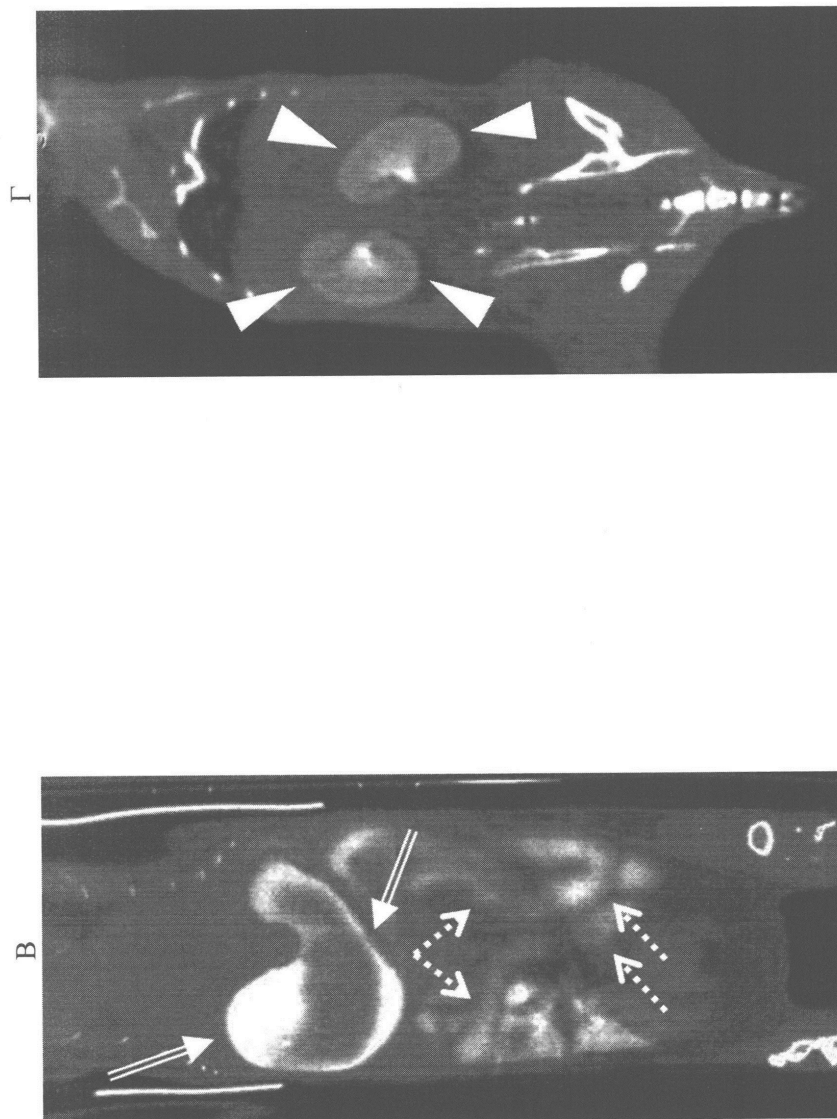
2



КТ-изображение мышц до введения контрастных средств, корональный срез. Белый круг – ориентировочное положение поджелудочной железы. Отчетливо визуализировать органы брюшной полости невозможно

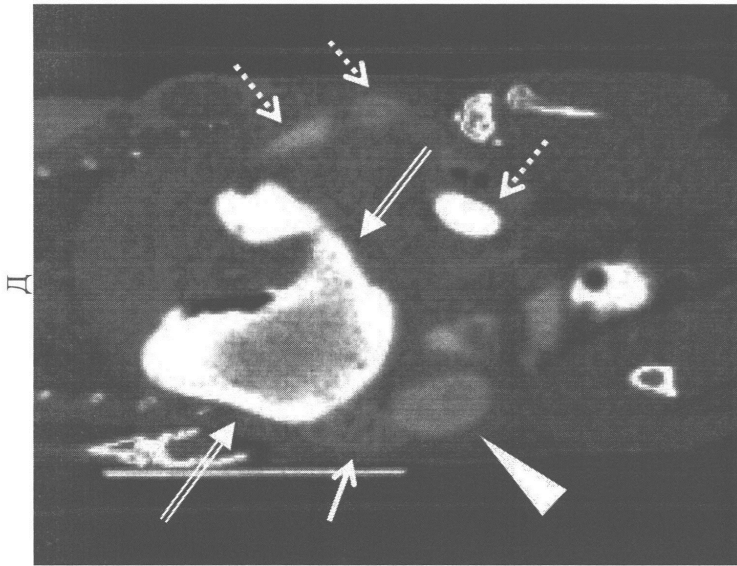
КТ-изображение мышц после введения наночастиц золота, корональный срез. Контуром выделена печень. Двойные стрелки указывают на желудок, сплошные – на селезенку

Фиг. 2



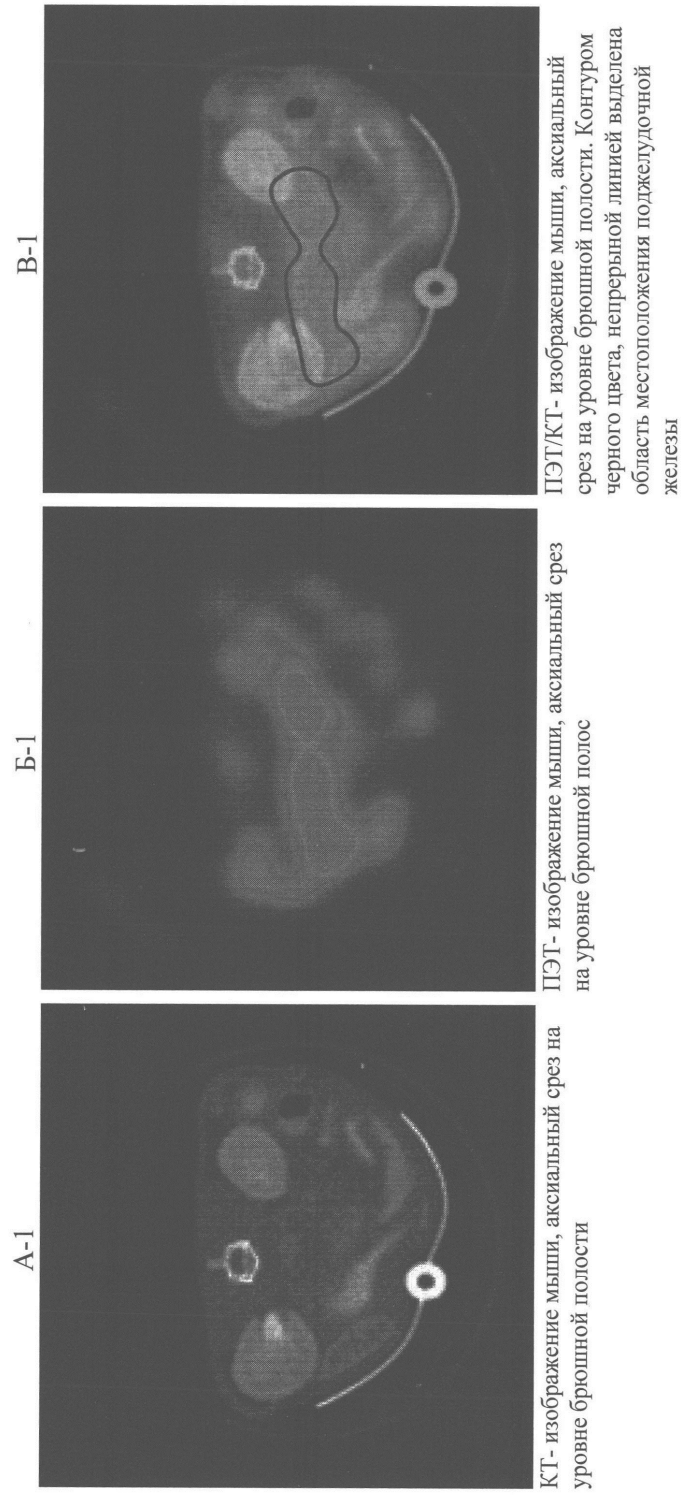
КТ-изображение мышц после перорального введения смеси «Кисель-Ультравист», корональный срез. Двойные стрелки указывают на желудок, 300», корональный срез. Вершины треугольников указывают на почки

Фиг. 2 (продолжение)

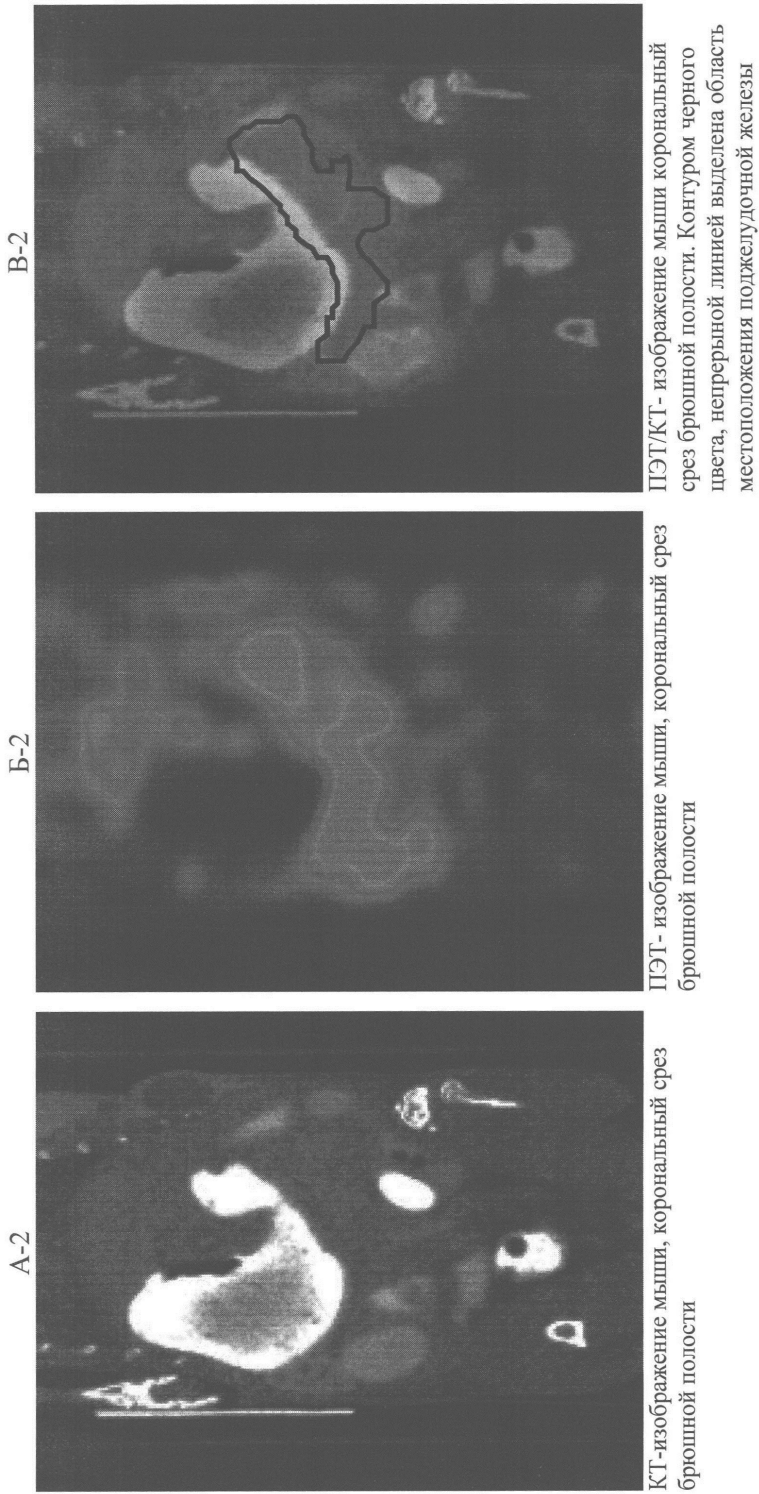


КТ-изображение мыши после перорального и внутривенного введения рентгеноконтрастных средств, корональный срез. Двойные стрелки указывают на желудок, сплошная – на селезенку, пунктирные – на контрастированные петли кишки, вершина треугольника – на левую почку

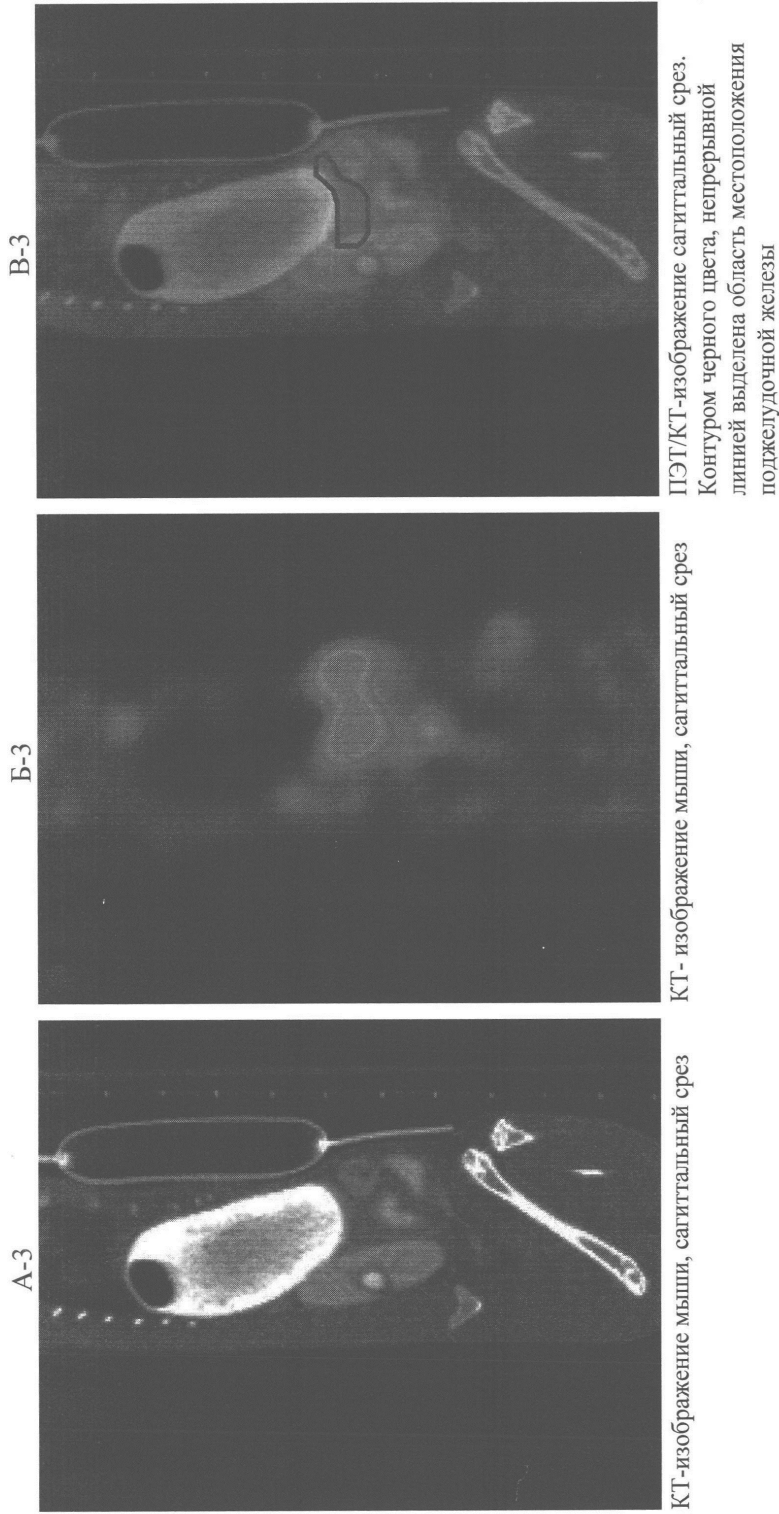
Фиг. 2 (продолжение)



Фиг.3



Фиг.3 (продолжение)



Фиг. 3 (продолжение)