

УДК 541.15:615.40:54

**ПОЛУЧЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ  
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ  
МЕЧЕННОГО ТЕХНЕЦИЕМ-99М  
ПРОТИВОМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА  
НОРФЛОКСАЦИНА ГИДРОХЛОРИДА**

В.С. Скуридин, Н.В. Варламова, Л.А. Ларионова

Томский политехнический университет  
E-mail: svvs1946@rambler.ru

Проведены исследования по созданию стандартного реагента для получения меченного  $^{99m}\text{Tc}$  норфлоксацина гидрохлорида (НФГ). Оценку влияния компонентов реакционной смеси на радиохимическую чистоту получаемого препарата проводили методом тонкослойной хроматографии. На экспериментальных животных (кроликах) с моделью воспаления различной локализации показана функциональная пригодность меченого антибиотика для диагностики воспалительных процессов.

**Ключевые слова:**Реагент, антибиотик, изотоп  $^{99m}\text{Tc}$ , хроматография.**Key words:**Reagent, antibiotic,  $^{99m}\text{Tc}$  isotope, chromatography.**Введение**

Диагностика инфекционно-воспалительных заболеваний остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины и требует разработки новых подходов, поскольку даже такие современные лучевые методы исследования как компьютерная, магнитно-резонансная томография не позволяют выявить воспалительный процесс до появления анатомических изменений в ткани, то есть на ранней стадии развития процесса. С использованием этих методов не может быть решена и другая, не менее важная проблема, связанная с трудностью в разграничении бактериальной и асептической форм воспаления. Это обусловлено тем, что патофизиологические различия в том и другом случаях незначительны (увеличивается проницаемость капилляров, высвобождаются медиаторы воспаления, происходит миграция клеток воспаления (как гранулоцитов, так и лимфоцитов)). При этом единственным достоверным дифференциальным признаком был и остаётся факт наличия патогенных микроорганизмов в воспалительном очаге.

Решением этой проблемы может служить использование радионуклидных методов индикации, которые во многих случаях позволяют сделать оценку патофизиологических изменений в поврежденных органах и тканях методом гамма-сцинтиграфии.

Возможность использования фторхинолонов (ФХ) в ядерной медицине была впервые продемонстрирована на ципрофлоксацине гидрохлориде (ЦФГ). Введение изотопной метки ( $^{99m}\text{Tc}$ ) в его структуру явилось новым подходом к проблеме визуализации воспалительных очагов [1]. Кроме того, ФХ связывают и ингибируют фермент ДНК-гиразу, присутствующий в делящихся бактериях. Вследствие этого нарушается репликация ДНК и синтез клеточных белков микроорганизмов [2]. Считается, что ФХ не связываются с мёртвыми бактериями и не накапливаются в участках асептического воспаления [3], за счёт этого обеспечивается высокая специфичность радиофармпрепарата (РФП) к воспалительным очагам. Первые испытания

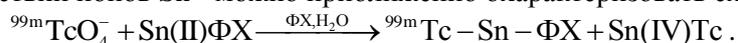
показали высокую точность сцинтиграфии с ЦФГ, меченным  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -ЦФГ) в диагностике септических процессов. Так в исследовании A.V. Hall и соавт. [4] чувствительность сцинтиграфии с данным РФП составила 70 %, а специфичность – 93 %. Особенности физиологического распределения  $^{99m}\text{Tc}$ -ЦФГ, в частности низкая аккумуляция его костным мозгом, определяют спектр его клинического применения: наиболее успешно РФП используется для диагностики воспалительных заболеваний костей [5, 6] и септических осложнений после ортопедического протезирования [3]. Существуют также отдельные публикации, свидетельствующие о возможности использования данного РФП для диагностики бактериального эндокардита [9], которая обусловлена низкой физиологической аккумуляцией  $^{99m}\text{Tc}$ -ЦФГ в грудине и лёгких.

Наряду с этим, следует также отметить, что в литературе отсутствуют какие-либо сведения о попытках получения норфлоксацина гидрохлорида (НФГ), меченного  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -НФГ), который по своим характеристикам близок с  $^{99m}\text{Tc}$ -ЦФГ и тоже имеет все предпосылки для использования в диагностике воспалительных процессов.

В этой связи цель работы состояла в проведении исследований, направленных на разработку радиофармпрепарата «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ », проведение экспериментальных исследований его безопасности и эффективности использования для сцинтиграфической диагностики очагов бактериального воспаления.

### Материалы и методы

Поскольку сам по себе  $^{99m}\text{Tc(VII)}$ , содержащийся в элюате, не склонен к комплексообразованию, в состав стандартных наборов, как правило, входит восстановитель для перевода радионуклида в более низкую степень окисления (+IV или +V), что способствует получению его различных агрегированных структур [7]. Чаще всего для восстановления пертехнетата в таких наборах употребляется двухвалентное олово ( $\text{SnCl}_2$ ). Процесс получения  $^{99m}\text{Tc}$ -ФХ в присутствии ионов  $\text{Sn}^{2+}$  можно приближенно охарактеризовать схемой [8]:



ФХ – используемый фторхинолон.

Для проведения исследований в работе использовался НФГ, синтезированный в Институте органического синтеза УрО РАН, олово двухлористое, производитель ICN Biomedicals'Inc; аммиак водный, этилацетат, изопропиловый спирт, ацетон. Раствор натрия пертехнетата,  $^{99m}\text{Tc}$  с РХЧ > 99 % получали из хроматографического генератора технеция « $^{99m}\text{Tc}$ -ГТ-ТОМ» производства Томского политехнического университета. Хроматографирование полученных смесей реагентов проводили на пластинах силикагеля для тонкослойной хроматографии «Sorbfil», ПТСХ–А–АФ–УФ с подложкой из алюминиевой фольги, сорбент содержал флуоресцентный индикатор ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ).

Исходные реагенты для получения препарата готовились в виде смесей НФГ и восстановителя  $\text{SnCl}_2$ . Флаконы укупоривали резиновой пробкой с алюминиевым колпачком и стерилизовали в автоклаве. В полученные таким образом реагенты вводили раствор натрия пертехнетата,  $^{99m}\text{Tc}$  с активностью 2...3 ГБк с последующей инкубацией смесей при комнатной температуре в течение 20 мин до полного растворения смесей.

Для оценки влияния компонентов набора на радиохимическую чистоту (РХЧ) получаемых препаратов использовался метод тонкослойной хроматографии в различных средах. Методика хроматографирования состояла в следующем. На полоску пластины силикагеля, предварительно очищенную концентрированным раствором аммиака, размером 20×100 мм, отступив от одного из краев на 10 мм, наносили испытуемый раствор объемом 5 мкл. После подсушивания на воздухе в течение 1 мин полоски помещали в камеру, предварительно насыщенную парами соответствующего растворителя. Продолжительность хроматографирования составляла 10...40 мин в зависимости от используемой смеси. Полученные радиохроматограммы после просушивания на воздухе и обклеивания с обеих сторон полиэтиленовой лентой с липким слоем разрезали, начиная от линии старта, на полоски длиной 10 мм и измеряли их радиоактивность (скорость счета) на одноканальном анализаторе импульсов – радиометре 20046.

Для определения местоположения на хроматограммах немеченого НФГ использовали раствор Драгендорфа. После обработки хроматограмм этим раствором определяли местоположение пятна аминокруппы.

В биологических испытаниях было использовано 10 кроликов-самцов породы «Шиншилла серебристая» массой 2,9...3,5 кг, 120 белых крыс линии «Вистар» массой 140...180 г обоего пола и 10 беспородных собаках обоего пола массой 12,2...14,6 кг. Экспериментальные животные были получены из вивария НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск). Содержание и участие в эксперименте животных осуществляли в соответствии с правилами, принятыми «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986). Вещества вводили животным в виде водных растворов.

Возможность специфичной визуализации очагов бактериального воспаления с помощью полученного РФП изучали на кроликах. Основная группы включала 5 кроликов, у которых в области правой лопатки моделировали стафилококковый абсцесс по методу Л.А. Мамедова с соавт. [9]. Процесс формирования подкожного инфильтрата оценивали методом клинического наблюдения. К 7 суткам эксперимента в месте инъекции флогогенного агента формируется характерный абсцесс. Группа сравнения была представлена 5 кроликами, у которых вызывали асептическое воспаление той же локализации путём подкожной инъекции 4 мл скипидара [10]. В соответствии с используемой методикой, раствор РФП кроликам вводили в краевую вену уха в дозе 5,3 МБк/кг. Кинетику распределения «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ » в организме животного фиксировали покадровой записью каждые 15 мин в течение 4 ч (16 кадров по 1 мин). Сцинтиграфию тела кроликов выполняли на гамма-камере «ГСК-301Т» («ВНИИМП», Россия). Обработку сцинтиграфических данных проводили с помощью автоматизированной системы «Сцинти» (ООО «Гелмос», Россия).

Фармакокинетику РФП в организме экспериментальных животных изучали на 70 белых крысах обоего пола линии «Вистар» массой 140...180 г, которым в бедренную вену однократно вводили РФП в диагностической дозе (5,3 МБк/кг). Животных декапитировали группами по 5 особей через 1, 3, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150 и 180 мин после инъекции РФП для последующей радиометрии (содержание РФП в процентах от введённого количества на 1 мл или 1 г органа или ткани). Радиометрию органов и тканей (кровь, сердце, печень, лёгкие, почки, желудок, кишечник) проводили на гамма-спектрометре «Tracor Analytic».

Оценку токсичности РФП «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ » исследовали согласно «Методическим указаниям по изучению общетоксического действия фармакологических средств».

Гематологические исследования включали в себя анализ периферической крови крыс (содержание гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов) через 1, 3, 7, 15 и 30 суток после однократного внутривенного введения РФП в 10-кратно завышенной диагностической дозе (53 МБк/кг), по сравнению с диагностической дозой.

Определение гемолитического действия «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ » в дозе ( $\approx 53$  МБк) проводили, используя цитратную кровь трёх доноров. Для этого, кровь стабилизировали трёхзамещённым цитратом натрия в соотношении 9:1 (концентрация цитрата 0,38 %). Фотометрирование проводили с помощью фотоэлектроколориметра по оптической плотности раствора, с использованием зелёного светофильтра в кювете, с расстоянием между рабочими гранями 0,5 см. Степень гемолиза выражали в единицах оптической плотности раствора по сравнению с контролем [11, 12].

Реакцию организма на однократное внутривенное введение РФП изучали на 10 собаках, по 5 в группе. При этом учитывали параметры артериального давления (АД), определяли частоту дыхательных движений (ЧДД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). АД измеряли прямым способом при помощи электроманометра, соединённого с катетером, введённым в сонную артерию, на отечественном полиграфе «Салют» до введения, и через 1, 5, 20, 60 и 120 мин после инъекций РФП в 10-кратно завышенной диагностической дозе (53 МБк/кг).

### Методы статистической обработки результатов

Статистическую обработку результатов, полученных при экспериментальном изучении состава комплексов, образующихся при взаимодействии реагентов с раствором натрия пертехнетата,  $^{99m}\text{Tc}$ , а также распределение  $^{99m}\text{Tc}$  по длине радиохромограмм проводили с использованием критерия Стьюдента при доверительной вероятности 0,95 и доверительном интервале  $\pm 1\%$  от среднего значения. Измерения проводили не менее 5 раз с последующим внесением поправки на время распада радионуклида. Статистическую обработку результатов биологических исследований, функциональной пригодности и специфичности РФП «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ » осуществляли с использованием пакетов программ статистической обработки «Атом», «Statistica-6.0», а также методами вариационной статистики с использованием показателя Вилкоксона–Манна–Уитни (непараметрическими критериями Манна–Уитни и Вилкоксона) для оценки отличий количественных признаков между группами [13].

### Экспериментальные результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены результаты хроматографирования исходного элюата  $^{99m}\text{Tc}$  и продуктов его взаимодействия отдельно с НФГ и Sn (II) в объёме элюата 5 мл, а также тройной смеси [НФГ + Sn (II) + NaTcO<sub>4</sub>] в том же объёме элюата. В качестве подвижной фазы использовалась смесь «этилацетат:изопропиловый спирт:концентрированный аммиак».

Из радиохромограммы «чистого» элюата  $^{99m}\text{Tc}$  следует, что пертехнетат-ионам  $^{99m}\text{Tc}$  (VII) соответствует пик, расположенный на 9 см ( $R_f = 0,9$ ). В том же месте пик наблюдается и на хромограммах смеси НФГ с элюатом, что свидетельствует об отсутствии его взаимодействия с  $^{99m}\text{Tc}$  (VII). При смешивании элюата с Sn (II) пик на хромограмме смещается в область 2 см ( $R_f = 0,2$ ), что говорит об образовании восстановленного  $^{99m}\text{Tc}$  (предположительно  $^{99m}\text{Tc}$  (IV)) или его комплекса с оловом.

В отличие от них, на хромограмме тройных смесей [НФГ + Sn (II) + NaTcO<sub>4</sub>] проявляются три пика. С учётом того, что в этой подвижной фазе пятно аминогруппы, после обработки хромограммы реактивом «Драгендорфа», просматривается на 5 см, можно предполагать, что 2 и 3 пики относятся к НФГ, меченному  $^{99m}\text{Tc}$ , возможно, к двум различным комплексам с  $^{99m}\text{Tc}$ : [НФГ-Sn (IV)- $^{99m}\text{Tc}$  (IV)] и [НФГ- $^{99m}\text{Tc}$  (IV)]. При этом 1 пик соответствует комплексу  $^{99m}\text{Tc}$  (VI) с оловом.

**Таблица 1.** Результаты хроматографирования смеси [НФГ + Sn(II) + NaTcO<sub>4</sub>] и отдельных её компонентов. Подвижная фаза: этилацетат:изопропиловый спирт:аммиак

Исследуемая смесь	Расстояние от линии старта, L, см									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Активность, имп/с									
Раствор NaTcO <sub>4</sub>	59	85	49	121	75	77	78	11 416	<b>187959</b>	82
НФГ + NaTcO <sub>4</sub>	318	352	315	321	414 •	600	901	11 546	<b>181213</b>	115
Sn (II) + NaTcO <sub>4</sub>	10512	<b>184846</b>	262	497	418	397	556	807	<b>100</b>	89
НФГ + Sn(II) + NaTcO <sub>4</sub>	6486	<b>92884</b>	1568	1536	<b>8688 •</b>	1500	1545	<b>3 916</b>	3016	375

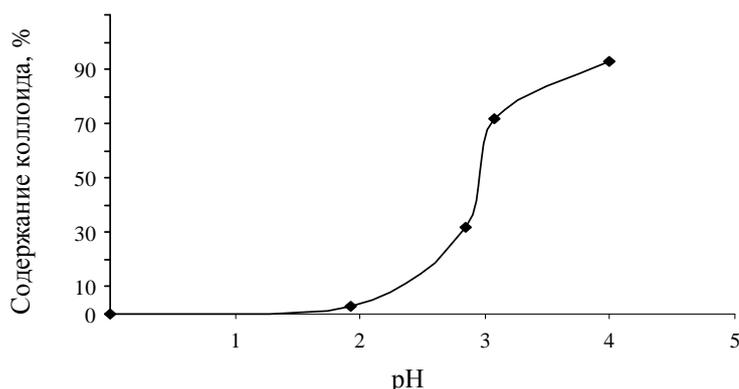
(•) – местоположение пятна аминогруппы.

Предварительные испытания РФП на экспериментальных животных показали, что основное накопление изотопной метки происходит в печени, что свойственно препаратам, имеющим коллоидную структуру. При этом с учётом достаточно хорошей растворимости ФХ в водных средах, мы пришли к выводу, что основной причиной образования коллоида является гидролиз комплекса олова с  $^{99m}\text{Tc}$ .

С целью снижения количества коллоида в получаемом РФП были проведены исследования в двух направлениях. Первый путь состоял в смещении величины pH среды при смешивании реагентов с элюатом  $^{99m}\text{Tc}$  в более кислую область, второй – в изменении общего количества Sn (II) в составе реагента, для нахождения оптимальной концентрации восстановителя.

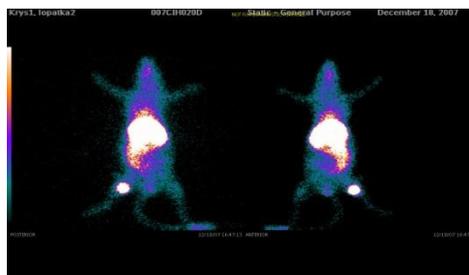
Количество коллоида в приготавливаемом РФП, помимо хроматографирования, определяли методом фильтрации через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, с последующим проведением расчётов его количества по разнице измеренных активностей  $^{99m}\text{Tc}$  до и после фильтрации РФП, отнесённой к исходной его активности. Из данных, представленных на рис. 1, следует, что, по мере изменения pH от 4 до 1,9, количество коллоида в РФП снижается от 93 до 0,7 %, соответственно. Следовательно, для получения РФП с предельно низким содержанием коллоида величина его pH не должна превышать 2, что ограничивает возможность его использование для внутривенного введения.

В этом плане предпочтительным оказался путь снижения коллоида за счёт уменьшения в составе исходного реагента количества Sn (II).

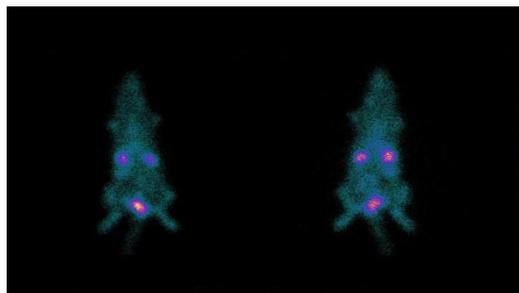


**Рис. 1.** Изменение содержания радиоактивного коллоида в РФП «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ » в зависимости от pH среды

После проведения ряда экспериментов выяснили, что при снижении в исходном реагенте концентрации Sn (II) минимальное количество коллоида в РФП составляет около 5 %, что, в принципе, позволяет его использовать без дополнительной фильтрации. Об этом же говорят представленные сцинтиграммы (рис. 2 и 3).



**Рис. 2.** Сцинтиграмма крысы через 1,5 ч после введения РФП «Норрофлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ », приготовленного на основе реагента, содержащего максимально допустимое количество Sn (II). Основное накопление препарата происходит в печени

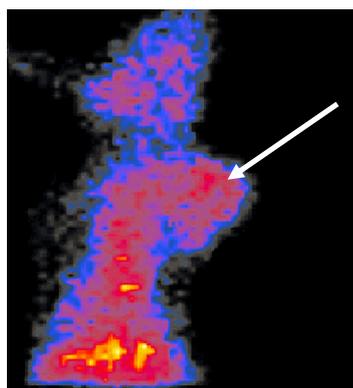


**Рис. 3.** Сцинтиграмма крысы через 1,5 ч после введения РФП «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ », приготовленного на основе реагента, содержащего минимально допустимое количество Sn (II). Основное накопление препарата происходит в почках

Кроме приведённых исследований по коллоидообразованию были проведены эксперименты по оптимизации условий, обеспечивающих в РФП минимальную величину радиохимической примеси невосстановленных ионов  $^{99m}\text{Tc(VII)}$ . По существующим нормам, она не должна превышать 1 % от общей активности введённого  $^{99m}\text{Tc}$ . Также была проведена оптимизация исходного состава реагента по содержанию НФГ. Таким образом, в результате проведённых исследований был определен оптимальный состав исходного реагента для получения НФГ меченного технецием-99м. После введения во флаконы с такими реагентами раствора натрия пертехнетата,  $^{99m}\text{Tc}$  из генератора и инкубации при комнатной температуре в течение 20 мин получается РФП «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ ».

Изучение биологических свойств РФП «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ » проводилось по следующей программе: изучение диагностической пригодности для специфической визуализации очагов бактериального воспаления, фармакокинетику РФП в организме экспериментальных животных, оценка степени их безвредности (влияния на состояние периферической крови и функциональное состояния внутренних органов), определение срока годности и срока хранения.

Для изучения диагностической пригодности РФП у экспериментальных животных был смоделирован абсцесс путём введения в область лопатки культуры «St. Aureus». Для сравнения использовали группу животных, у которых вызывали асептическое воспаление той же локализации, путём подкожной инъекции 4 мл скипидара. После инфузии РФП, в первом случае абсцесс наилучшим образом визуализировался через 1,5...2 ч (рис. 4), во втором случае – патологической гиперфиксации зарегистрировано не было (рис. 5).



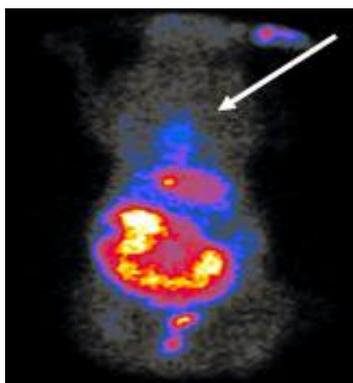
**Рис. 4.** Сцинтифото тела кролика с абсцессом, полученное через 1,5 ч после внутривенной инъекции «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ ». Накопление РФП в области абсцесса

Это свидетельствует о том, что РФП «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ » способен избирательно накапливаться в очаге бактериального воспаления и, следовательно, является пригодным для диагностики данной патологии.

В результате изучения фармакокинетики РФП на крысах было выявлено, что аккумуляция РФП «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ » в почках начинается сразу же после введения, достигает максимума на 30 мин и составляет  $32,7 \pm 1,3$  % от введённой активности. На 180 мин в почках регистрировалось  $25,5 \pm 1,2$  % от введённой дозы. Выведение  $^{99m}\text{Tc}$ -ФХ из сосудистого русла было достаточно быстрым – к 5 мин исследования в 1 мл крови оставалось не более 4 % от активности введённого радионуклида. В ткани печени к 60 мин сохранялось  $7,1 \pm 1,2$  % от введённой дозы РФП «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ », что составило около 50 % максимального содержания, зафиксированного на 10 мин после инъекции. В других внутренних органах на всех сроках опыта отмечен низкий процент аккумуляции РФП: от  $1,2 \pm 0,3$  % в лёгких до  $3,5 \pm 1,3$  % в тонком кишечнике.

Таким образом, для физиологического распределения исследуемого РФП характерна преимущественная аккумуляция в почках и печени, при малом накоплении в органах средостения и костном мозге.

При изучении влияния РФП «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ » на состояние периферической крови было установлено отсутствие токсического воздействия на клетки крови. В течение всего периода наблюдения (30 суток) однократное внутривенное введение раствора РФП «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ » в дозе, 10-кратно превышающей диагностическую ( $5,3$  МБк/кг), не вызывало существенных изменений со стороны показателей белой крови крыс. Так, общее количество лейкоцитов оставалось в пределах исходных значений на протяжении всего эксперимента, а содержание их отдельных форм не отличалось от контрольного. Абсолютное количество эритроцитов на всех сроках исследования также существенно не изменялось и варьировало в пределах исходных значений.



**Рис. 5.** Сцинтифото тела кролика с очагом асептического воспаления в области лопатки, полученное через 1,5 ч после внутривенной инъекции «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ ». Отсутствие накопления РФП в зоне скипидарного воспаления

Об отсутствии токсического влияния РФП на клетки крови свидетельствует также тот факт, что при его инфузии в периферической крови не наблюдалось появления деструктивно изменённых форм лейкоцитов и патологических включений в эритроциты.

Опыты, проведённые по изучению влияния РФП «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ » на осмотическую резистентность эритроцитов здоровых доноров, показали, что РФП не обладает гемолитическим действием.

#### Функционально-структурные изменения внутренних органов:

На протяжении 30 мин после введения животным 10-кратно завышенной дозы РФП ( $53$  МБк/мл) мы не наблюдали изменения основных физиологических констант дыхания и кровообращения. Так, АД у животных существенно не изменялось. При этом максимальная величина этого показателя была зафиксирована на 1 мин после введения РФП, а минимальные – на 20 и 120 мин после инъекции. ЧДД и ЧСС также существенно не изменялись на протяжении всего периода наблюдения. Максимальные показатели ЧДД были зарегистрированы на 5 мин, а минимальные – на 60 мин эксперимента.

Исследование стабильности реагентов в процессе хранения в течение 3 месяцев показало их высокую стабильность, что создаёт перспективы для последующего

приготовления реагентов в виде лиофилизатов. Установлен срок годности РФП «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ », который составил 3 ч от времени его приготовления.

На основе проведённых исследований разработана схема аналитического контроля качества РФП и спецификация. Представлены результаты анализов 5 серий РФП по основным показателям: описание, подлинность, объёмная активность, радиохимическая примесь, химические примеси, стерильность, бактериальные эндотоксины в течение срока годности.

### Заключение

В результате проведенных исследований по созданию нового РФП «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ » получены следующие результаты:

1. Основным фактором, отрицательно влияющим на качество РФП «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ » является коллоид олова, образующийся в результате гидролиза Sn (II) и Sn (IV) хлоридов, и, поглощающий до 70 % активности  $^{99m}\text{Tc}$ . Снижение коллоидообразования путём изменения pH среды и за счёт уменьшения концентрации Sn (II) в исходном реагенте повышает биодоступность РФП.
2. Сцинтиграфические исследования на животных, инфицированных «St. Aureus», показали диагностическую пригодность РФП «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ » для обнаружения воспалительных процессов. После внутривенной инъекции РФП селективно накапливается в очаге бактериального воспаления с интенсивностью, достаточной для получения качественных сцинтиграфических изображений.
3. Для физиологического распределения исследуемого РФП характерна преимущественная аккумуляция в почках и печени с последующим элиминированием мочевыводящей системой. РФП в малом количестве накапливается в органах средостения и костном мозге. Эта особенность открывает перспективы его использования в ортопедической, пульмонологической и кардиологической практике.
4. Показано, что на фоне введения 10-кратно превышенных диагностических доз РФП «Норфлоксацин,  $^{99m}\text{Tc}$ » не выявляется структурных изменений со стороны периферической крови и функциональных нарушений сердечно-сосудистой и дыхательной систем, свидетельствующих о наличии у данного РФП токсического действия.

*Работа выполнена по проекту № 11-03-98009-р\_сибирь\_а «Разработка методов получения меченых технецием-99м фторхинолонов для диагностики воспалительных процессов», финансируемому в 2011 г.*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Britton K., Vinjamuri S., Hall A.V., et al. Clinical evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$  infection for the localization of bacterial infection // Eur. J. Nucl. Med. – 1997. – V. 24. – P. 553–556.
2. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Справочник. – М: АстраФармСервис, 1996. – С. 791–792.
3. Vinjamuri S., Hall A.V., Solanki K.K., et al. Comparison of  $^{99m}\text{Tc}$ -Infection imaging with radiolabelled white-cell imaging in the evaluation of bacterial infection // Lancet. – 1996. – V. 347. – P. 233–235.
4. Hall A.V., Solanki K.K., Vinjamuri S. et al. Evaluation of the efficacy of  $^{99m}\text{Tc}$ -Infecton, a novel agent detecting sites of infection // J. Clin. Pathol. – 1998. – V. 51. – P. 215–219.
5. Prandini N., Feggi L., Panareo S., et al. The study of bone infections with  $^{99m}\text{Tc}$ -ciprofloxacin // Eur. J. Nucl. Med. – 2001. – V. 28. – P. 1217.
6. Soroa V.E., Cabrejas R.C., Alonso C., et al. Five year experience with ciprofloxacin- $^{99m}\text{Tc}$  (Infecton) in the bone infected patients // Eur. J. Nucl. Med. – 2001. – V. 28. – P. 1216.
7. Зайцева Л.Л., Величко А.В., Виноградов И.В. Итоги науки и техники. – М.: ВИНТИ. – 1984. – Т. 9. – С. 180.
8. Кодина Г.Е. Изотопы: свойства, получение, применение / под ред. В.Ю. Баранова. В 2 т. – М.: Физматлит, 2005. – Т. 2. – С. 311–483.

9. Мамедов Л.А., Николаев А.В., Юнусходжаев Э. и др. Способ создания модели абсцесса в эксперименте // Архив патологии. – 1988. – № 8. – С. 82–83.
10. Чернух А.М. Воспаление. – М.: Медицина, 1979. – С. 290–376.
11. Алексеева Г.А., Петкевич А.И. К методике определения алергогенных свойств химических веществ // Санитария и гигиена. – 1972. – № 3. – С. 64–67.
12. Арзамасцев Е.В., Гуськова Т.А., Либрман С.С. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств // Ведомости фармакологического комитета. – 1998. – № 1. – С. 27–32.
13. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика. – М.: Высшая школа, 2000. – 479 с.

Поступила 28.11.2011 г.