

## ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА – ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616-073.755.4-092.9

**Гранов А.М.<sup>1</sup>, Якунина М.Н.<sup>2</sup>, Фадеев А.Ю.<sup>2</sup>, Трещалина Е.М.<sup>2</sup>, Молчанов Г.В.<sup>2</sup>, Долгушин Б.И.<sup>2</sup>,  
Маковецкая К.Н.<sup>1</sup>**

### КОНТРАСТИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА НОВОГО МАСЛЯНОГО ЙОДСОДЕРЖАЩЕГО РЕНТГЕНКОНТРАСТЕРА ЛИНОЙОДОЛА *IN VITRO* И *IN VIVO*

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, 197758, г. Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

*Исследование посвящено изучению с помощью рентгена и КТ контрастирующих свойств нового йодсодержащего масляного препарата Линойодол (100% раствор) in vitro (контроли контрастера Омнипак и физиологический раствор) и in vivo при введении 0,1–1,0 мл в бедренную артерию крысам с внутримышечной опухолью (n = 18). Показано, что in vitro контрастирование менее интенсивно, чем у Омнипака, а in vivo проявляется в смертельной дозе 1,0 мл высоковязкого раствора. Сделан вывод о невысоком контрастировании Линойодола in vitro при лимитировании введения вязкого раствора в артерию крыс с относительно малым сечением. Следует использовать более крупных лабораторных животных с артерией достаточного сечения для изучения Линойодола и уменьшения вязкости инъекционного раствора.*

**Ключевые слова:** контрастирование; йодсодержащий масляный препарат Линойодол; крысы; опухоль; внутриартериальное введение; рентген; КТ.

**Для цитирования:** Гранов А.М., Якунина М.Н., Фадеев А.Ю., Трещалина Е.М., Молчанов Г.В., Долгушин Б.И., Маковецкая К.Н. Контрастирующие свойства нового масляного йодсодержащего рентгенконтрастера линойодола *in vitro* и *in vivo*. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (5): 277–280. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-5-277-280>

**Для корреспонденции:** Якунина Марина Николаевна, д-р ветеринарных наук, старший научный сотрудник Лаборатории комбинированной терапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. E-mail: [irsovet@yandex.ru](mailto:irsovet@yandex.ru).

**Granov A.M.<sup>1</sup>, Yakunina M.N.<sup>2</sup>, Fadeev A.Ju.<sup>2</sup>, Treshalina H.M.<sup>2</sup>, Molchanov G.V.<sup>2</sup>, Dolgushin B.I.<sup>2</sup>, Makovetskaja K.N.<sup>1</sup>**

### THE CONTRASTING PROPERTIES OF A NEW OIL IODINATED PREPARATION LINOYODOL *IN VITRO* AND *IN VIVO*

<sup>1</sup>Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, 197758, Russian Federation;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, 115478, Russian Federation

*The research is devoted to the study of the contrasting properties of new iodinated oil drug Linoyodol (100% solution) by in vitro (monitoring: well-known contractor Omnipak and saline) and in vivo under intraarterial injection of 0.1–1.0 ml to a femoralis of rats with a intramuscular tumor (n = 18) with the aid of X-ray and CT. In vitro contrasting was shown to be less intensive, than in Omnipak, and in vivo is manifested in a lethal dose of 1.0 ml of highly viscid solution. The conclusion was drawn concerning low contrasting of Linoyodol in vitro with the limitation of its administration of the viscid solution to rats into artery of rather small size. The last demands the use of larger laboratory animals with an artery of sufficient size and decrease of the viscosity of the injection solution.*

**Key words:** contrasting; iodinated oil preparation Linoyodol; rats; tumor; intra-arterial injection; X-ray; CT.

**For citation:** Гранов А.М., Якунина М.Н., Фадеев А.Ю., Трещалина Е.М., Молчанов Г.В., Долгушин Б.И., Маковецкая К.Н. The contrasting properties of a new oil iodinated preparation linoyodol *in vitro* and *in vivo*. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22 (5): 277–280. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-5-277-280>

**For correspondence:** Marina N. Yakunina, MD, PhD, DSc, Senior Researcher of the Laboratory of Combination Therapy of Tumors of the Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, Moscow, 115478, Russian Federation; E-mail: [irsovet@yandex.ru](mailto:irsovet@yandex.ru).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The work has no sponsorship.

Received 24 April 2017

Accepted 25 May 2017

Оригинальный отечественный йодсодержащий масляный препарат Линойодол [1] – структурный аналог рентгеноконтрастера Липиодола ультра-флю-

ид («Guerbet», Франция), предназначенного для эндолимфатического введения при лимфо-, сиало- или фистулографии. В рамках интервенционной радио-

логии злокачественных поражений Линоидол применяют также для трансартериальной (внутриартериальной, в/а) масляной эмболизации (ТАЕ) или химиэмболизации (ТАСЕ) регионарных опухолевых артерий в органах с магистральным кровоснабжением (печень, поджелудочная железа, молочная железа, почки) [2–4]. ТАСЕ высокоэффективна у пациентов с неоперабельными метастазами карцинома в печени: медиана выживаемости 25,4 мес, особенно неоднократная с достоверным увеличением 3- и 5-летней выживаемости ( $p = 0,038$ ) [4]. Техника в/а катетеризации бедренной и печёночной артерий печени выполняется под контролем ангиографии с введением контрастера одного или с последующим введением противоопухолевого препарата. В первом случае достигается эмболизация мелких артерий, а во втором еще и селективное накопление цитостатика в опухоли с удержанием до суток [5]. Настоящее исследование посвящено изучению контрастирующих свойств препарата Линоидол в диапазоне доз (по объёму) *in vitro* и *in vivo* с помощью рентгеновского (R-) и/или КТ-контроля. Цель настоящего исследования – экспериментальное изучение контрастирующих свойств нового отечественного масляного йодсодержащего препарата Линоидол с оценкой контрастирующих свойств *in vitro* и *in vivo* в диапазоне доз при в/а введении (в бедренную артерию) крысам с гепатоцеллюлярным раком РС-1, развившимся в бедренных мышцах – в бассейне бедренной артерии.

## Материал и методы

Для исследований взят препарат Линоидол (химическое название НЮ ПАК: этиловые эфиры йодидодоктадекановых кислот), предназначенный для селективного транскатетерного введения в сосуды опухолей паренхиматозных органов. Препарат содержали в стерильных флаконах по 10 мл в обычных условиях. В качестве препарата сравнения в опыте *in vitro* взят аптечный препарат «Омнипак» («ДжиИ Хелкса», Ирландия) во флаконах по 100 мл (350 мг йода/мл) для внутрисосудистого введения. Для отрицательного контроля *in vitro* и *in vivo* использован аптечный физиологический раствор (0,9% раствор NaCl) («ПанЭко», Москва) во флаконах по 450 мл. Исследование контрастирующих свойств *in vitro* проведено методом простого рентгенологического исследования на аппарате Philips Practics 400 («Philips», Нидерланды) со 100% масляным раствором Линоидола разных объемов (доз), набранным в шприц из флакона 10 мл. Количественную характеристику контраста определяли по резкости (плотности) изображений, рассчитанной в пикселях. Об уровне контрастирования судили по сравнительной рентгенологической картине интенсивности теней испытанных образцов.

Исследование *in vivo* проведено на 8-недельных половозрелых крысах-самцах ( $n = 18$ ) массой тела 80–100 г из разведения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (РОНЦ) с трансплантированным внутримышечно (в/м) гепатоцеллюлярным раком печени крыс РС1 из Банка РОНЦ [6]. Для поддержания штамма опухоли использованы 3 крысы, для эксперимента – 15 особей. Трансплантацию РС1 выполняли в заднюю группу мышц бедра (бассейн кровоснабжения бедренной артерии, *a. femoralis*) по 0,25 мл 20% взвеси опухолевой ткани в растворе

Хенкса [7]. Препарат Линоидол (100% масляный раствор) в диапазоне доз от 0,5 до 1,0 мл (по объёму) вводили однократно в/а крысам с развившимся опухолевым узлом  $V_{op} = 4,5 \text{ см}^3$ . Крыс с опухолью делили на 5 групп соответственно дозам с учётом доз, рекомендованных для мелких сосудов. Группа отрицательного контроля получала в/а 1,0 мл физиологического раствора. Хирургический доступ к бедренной артерии крыс выполняли под наркозом с помощью препарата Золетил-100 («Virbac», Франция) при использовании соответствующего инструментария. Введение осуществляли струйно с помощью инфузионной системы, составленной из внутривенного периферического катетера «бабочка» G27 («Troge», Германия) и пластикового шприца объёмом 2 мл без иглы [8]. Оценку контрастирования проводили через 30 мин и 7 дней после введения на основании R- и КТ-исследования, выполненных в отделении лучевой диагностики РОНЦ. Количественную характеристику контрастирования определяли по плотности изображений, рассчитанной в пикселях. После окончания исследований крыс умерщвляли путём передозировки эфирного наркоза с соблюдением норм гуманного обращения с лабораторными животными [9].

## Результаты

Показано, что *in vitro* 100% раствор препарата Линоидол в R-лучах в отличие от отрицательного контроля проявляет выраженное контрастирование, степень которого незначительно меньше стандартного контрастера Омнипак (рис. 1).

По данным R- и КТ-исследования *in vivo* установлено, что Линоидол в дозах 0,1 и 0,5 мл при однократном введении в бедренную артерию крыс не вызывает значимого контрастирования сосудистого русла в/м развившегося РС-1 аналогично физиологическому раствору (рис. 2). R-плотность ткани опухоли и здоровых мышц лапки у всех крыс была одинаковой и составила 28–60 пикселей (рис. 3).

Поиск контрастирующего эффекта был продолжен при однократном в/а введении крысам в дозе 1,0 мл на лапку. Оказалось, что эта доза Линоидола вызывает гибель непосредственно после окончания

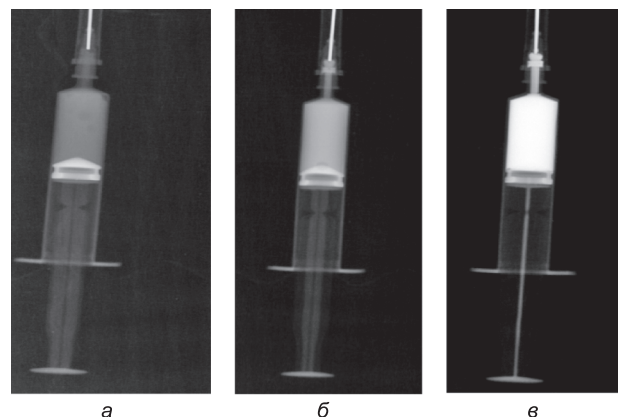


Рис. 1. Сравнительный R-контроль контрастирующей способности 100% раствора препарата Линоидола.

а – контроль, физиологический раствор, б – 100% Линоидол; в – Омнипак.

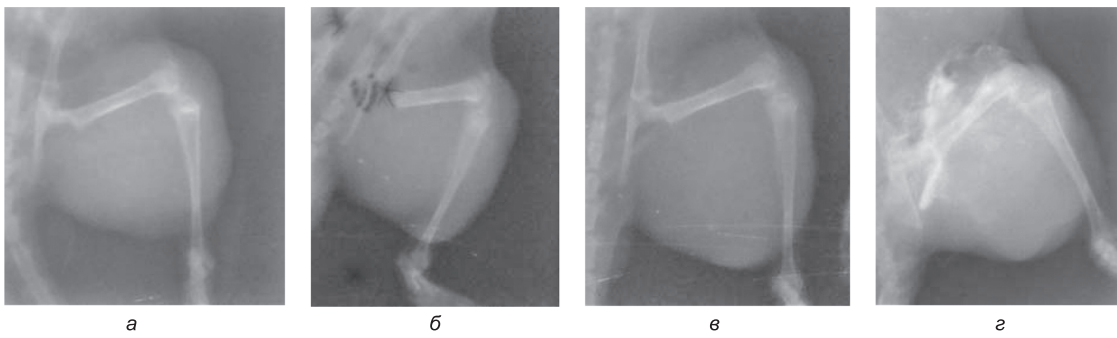


Рис. 2. Отсутствие R-контрастирования сосудистого рисунка в ткани в/м РС-1 через 30 мин и 7 дней после однократного введения Линододла в бедренную артерию в дозах 0,1 мл и 0,5 мл. *а* – физиологический раствор, 30 мин после в/а введения; *б* – препарат Линододол 0,1 мл, 30 мин после в/а введения; *в* – препарат Линододол 0,1 мл, 7 дней после в/а введения; *г* – препарат Линододол 0,5 мл, 30 мин после в/а введения.

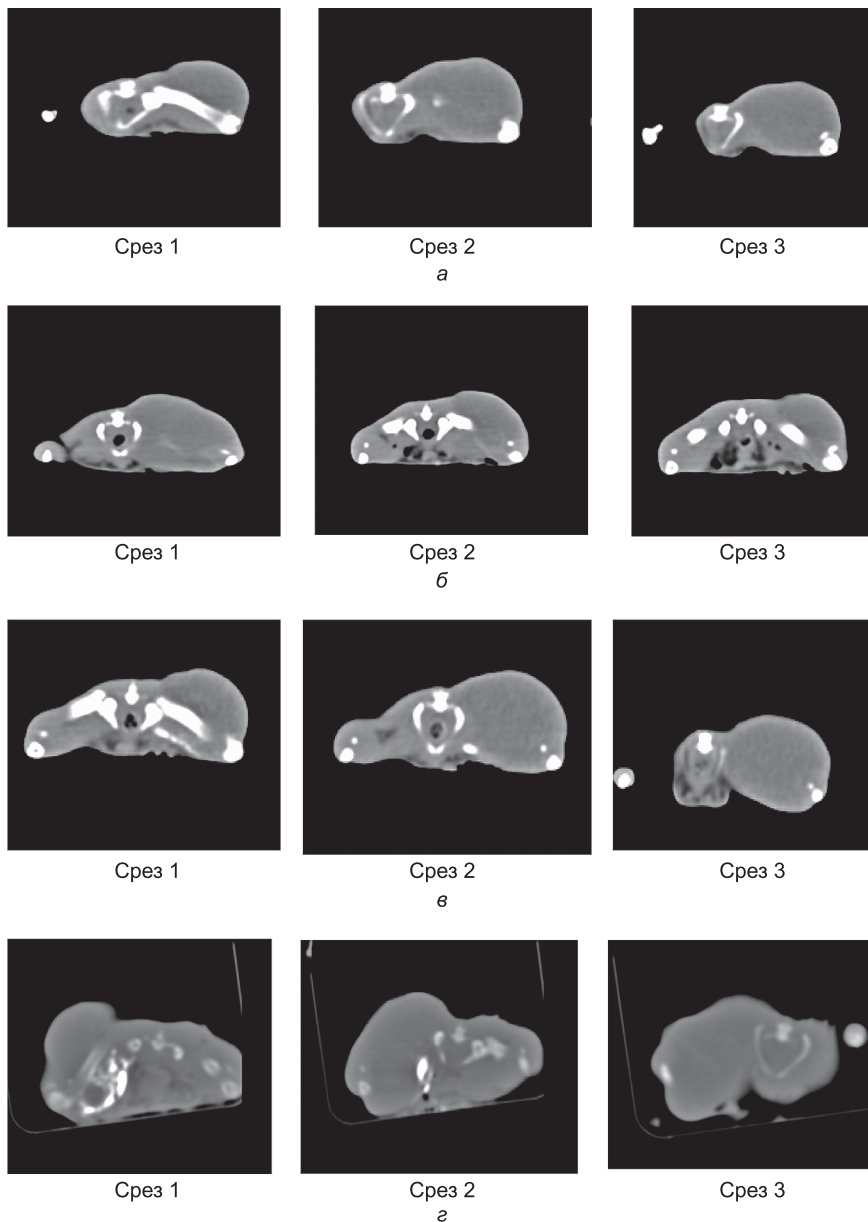


Рис. 3. Результаты КТ-контрастирования сосудистого рисунка в ткани в/м РС-1 после введения препарата Линододол в бедренную артерию в дозах 0,1 мл и 0,5 мл на лапку в сравнении с физиологическим раствором.

*а* – физиологический раствор, однократно в/а, через 30 мин после введения; *б* – 100% раствор Линододла в/а однократно в дозе 0,1 мл на лапку, 30 мин после введения; *в* – 100% раствор Линододла в/а однократно в дозе 0,1 мл, 7 дней после введения; *г* – 100% раствор Линододла в/а однократно в дозе 0,5 мл через 30 минут после введения.

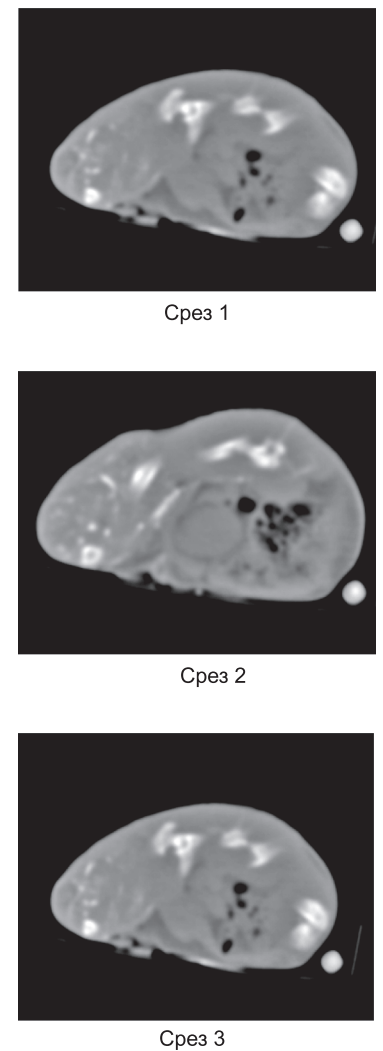


Рис. 4. Контрастирование сосудистого рисунка во в/м опухолевом узле РС-1 у павшей крысы через 30 мин после однократного в/а введения Линододла в дозе 1,0 мл.



Рис. 5. Томограмма сосудистого рисунка в ткани в/м РС-1 после введения в бедренную артерию крысы препарата Линойдол в дозе 1,0 мл

введения и соответственно является смертельной для крыс. Выполненное у павшей крысы через 30 мин после гибели R-исследование показало значимое контрастирование сосудистого русла опухоли (рис. 4).

Выполненное через 30 мин у павшей крысы КТ-исследование подтвердило наличие контрастирования, интенсивность которого по плотности ткани опухоли на томограммах срезов составила 170–300 пикселей, что почти в 6 раз превышает плотность нормальной мышечной ткани (28–60 пикселей) (рис. 5).

Сделан вывод об умеренном контрастировании Линойдола *in vitro* при лимитировании введения вязкого раствора в артерию крыс с относительно малым сечением. Последнее требует использования более крупных лабораторных животных с артерией достаточного сечения для изучения Линойдола и уменьшения вязкости инъекционного раствора.

#### Заключение

Исследование, посвящённое изучению с помощью рентгена и КТ контрастирующих свойств нового йодсодержащего масляного препарата Линойдол (100% раствор) *in vitro* (контроли контрастера Омнипак и физиологический раствор) и *in vivo* при в/а введении 0,1–1,0 мл в бедренную артерию крысам с внутримышечной опухолью ( $n = 18$ ), показало, что *in vitro* контрастирование менее интенсивно, чем у Омнипака, а *in vivo* проявляется в смертельной дозе 1,0 мл высоковязкого раствора.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гранов А.М., Маковецкая К.Н., Карелин М.И., Гранов Д.А., Таразов П.Г. Рентгеноконтрастное средство. Патент РФ, №2448732; 2012.
2. Таразов П.Г. Эмболизация печеночной артерии при нетипичных анатомических вариантах ее строения у больных злокачественными опухолями печени. *Вестник рентгенологии*. 1990; (2): 28–32.
3. Павловский А.В. Масляная химиоэмболизация артерий поджелудочной железы при местнораспространенном раке. *Практическая онкология*. 2004; 5(2):108–14.
4. Вишке Э.Р., Долгушин Б.И., Кучинский Г.А., Рошин Е.М., Мкртчян Г.С. Чрескатетерная артериальная химиоэмболизация неоперабельного гепатоцеллюлярного рака. *Медицинская визуализация*. 2007; (5): 68–75.
5. Таразов П.Г. Рентгеноэндovasкулярные вмешательства в лечении первичного рака печени. *Практическая онкология*. 2008; 9(4): 210–5.
6. Райхлин Н.Т., Андропова Н.А., Герасимова Г.К. Морфологическая и биохимическая характеристика холангиоцеллюлярного рака РС-1 при подкожной и внутрипеченочной трансплантации. *Экспериментальная онкология*. 2001; (2): 126–30.
7. Трещалина, Е.М., Андропова Н.В., Гарин А.М. Доклиническое изучение противоопухолевых препаратов. В кн. Хабриева Р.У. ред. *Рациональная фармакотерапия*. М.: Littera; 2015: 75–82.
8. Якунина М.Н., Фадеев А.С., Калишьян М.С., Трещалина Е.М. Особенности проведения эмболизации крупными микросферами бедренной артерии крыс и кроликов. *Российский онкологический журнал*. 2015;20(5): 40–3.
9. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей. ЕЭС. Страсбург. 1985. *Ланималогия*. 1993; 1: 29.

#### REFERENCES

1. Granov A.M., Makovetskaya K.N., Karelin M.I., Granov D.A., Tarazov P.G. X-ray contrast medium. Patent RF. №2448732; 2012. (in Russian)
2. Tarazov P.G. Embolization of the hepatic artery with atypical anatomical variants of its structure in patients with malignant liver tumors. *Vestnik rentgenologii*. 1990; 2: 28–32. (in Russian)
3. Pavlovskiy A.V. Oily chemoembolization of pancreatic arteries with locally advanced cancer. *Prakticheskaya onkologiya*. 2004; 5(2): 108–14. (in Russian)
4. Virshke Ae.R., Dolgushin B.I, Kuchinskiy G., Roshchin E.M., Mkrтчan G.S. Arterial Embolization of an Inoperable Hepatocellular Cancer. *Meditinskaya vizualizatsiya*. 2007; 5: 68–75. (in Russian)
5. Tarazov P.G. X-ray endovascular interventions in the treatment of primary liver cancer. *Prakticheskaya onkologiya*. 2008; 9(4): 210–5. (in Russian)
6. Raichlin N.T., Andronova N.A., Gerasimova G.K. Morphological and biochemical characteristics of cholangiocellular carcinoma RS-1 in subcutaneous and intrahepatic transplantation. *Ekspperimental'naya onkologiya*. 2001; 2: 126–30. (in Russian)
7. Treschalina E.M., Andronova N.V., Garin A.M. Preclinical study of antitumor drugs. In: Khabrieva R.U. *Racional'naya farmakoterapiya*. Moscow: Littera. 2015; 75–82. (in Russian)
8. Yakunina M.N., Fadeev A.S., Kalishyan M.S., Treschalina E.M. Features of embolization with large microspheres of the femoral artery of rats and rabbits. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. 2015; 5: 40–3. (in Russian)
9. European Convention for the Protection of Vertebrates used for experimental and other scientific purposes. EEC. Strasbourg. 1985. *Lanimalogiya*. 1993; (1): 29. (in Russian)

Поступила 24.04.17

Принята к печати 25.05.17