

Стабильно-и-зотопная диагностика в России

1. ^{13}C -ПРЕПАРАТЫ, ПРИБОРЫ, МЕДИЦИНСКИЕ МЕТОДИКИ
2. ПЕРСПЕКТИВЫ ^{13}C -МАГНИТОРЕЗОНАНСНЫХ МЕТОДОВ

«Ростхим»

ГНЦ «НИОПИК»

МГАТХТ им. М.В. Ломоносова (МИТХТ)

ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН

МФТИ, МГУ им. М.В. Ломоносова

ИОФ РАН, ИАП РАН, ЭЗАН

«РН-ЦИР»

ГНЦ РФ – ИМБП РАН

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

МНИОИ им. П.А. Герцена

ЦНИИ гастроэнтерологии

НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

«ИЗОКАРБ», «Изотопмедцентр»

Применение ^{13}C -соединений

Медицинская диагностика

Панкреатит

$^{13}\text{C}_3$ -Триглицериды

^{13}C -Крахмал

*Мониторинг печени,
диагностика
активности P-450*

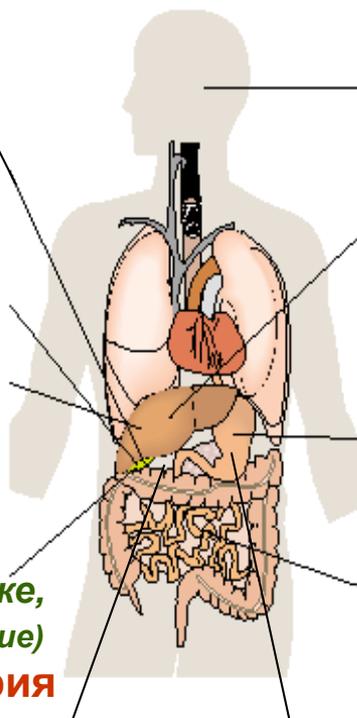
^{13}C -Метацетин

$^{13}\text{C}_2$ -Аминопирин

^{13}C -Кофеин

^{13}C -Фенилаланин

^{13}C -Тирозин



*Кислотность в желудке,
обмен веществ (питание)*

^{13}C -Бикарбонат натрия

Диагностика желчных кислот

^{13}C -Гликолевая кислота

*Метаболизм
аминокислот,
эндокринология*

^{13}C -Лейцин

^{13}C -Формиаты

^{13}C -Ацетаты

$^{13}\text{C}_n$ -Глюкоза

H. pylori

^{13}C -Мочевина

*Нарушение
бактериального
состава*

^{13}C -Лактоза

^{13}C -Ксилоза

Перистальтика желудка

$1\text{-}^{13}\text{C}$ -Каприловая кислота

Другие области

Судебная экспертиза,
криминалистика

Антидопинговый
контроль

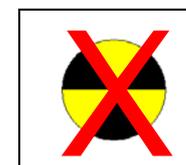
Фундаментальные
исследования в медицине

Экология

Геология, геофизика

Научные исследования
и стандарты

Стабильные изотопы не опасны



¹³C-Дыхательные тесты

- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ,

- ОНКОЛОГИЯ,

- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ,

- ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН,

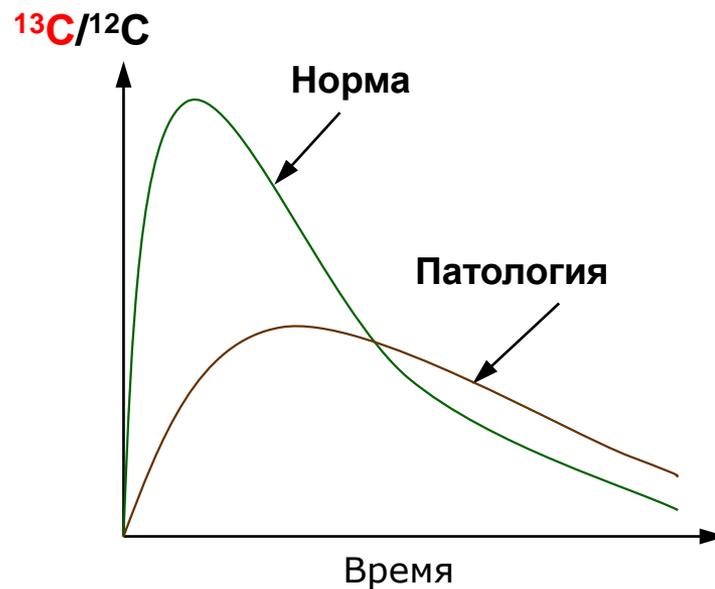
- ПОДБОР ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ДОЗИРОВКИ ЛЕКАРСТВ

Принцип ^{13}C -дыхательных тестов

^{13}C -Препарат
(раствор/«завтрак»)

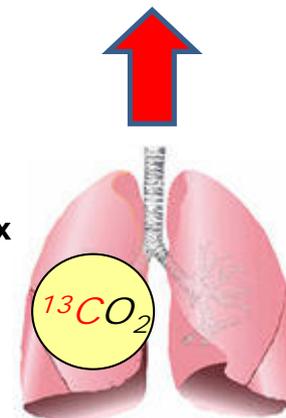


Выпить раствор
 ^{13}C -препарата

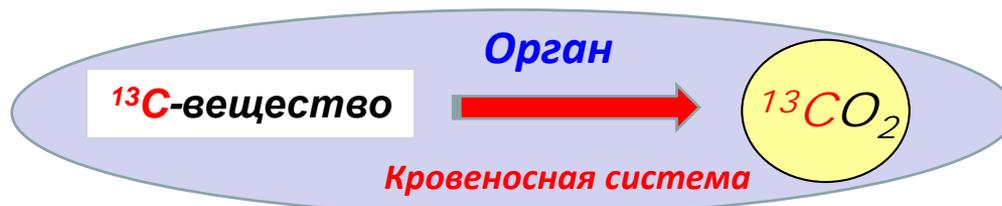


Выдохнуть воздух
в приемник

$^{13}\text{C}\text{O}_2$ (выдох)



метаболизм

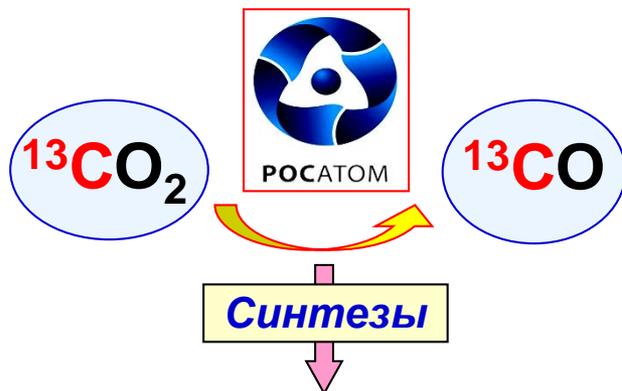


Направления работ

С 2007 по 2012 г.г. созданы основы стабильно-изотопной диагностики в РФ

5

¹³C-Препараты



¹³C-Мочевина

¹³C-Метацетин

¹³C₃-Триоктаноин

¹³C-Бикарбонат натрия

1-¹³C-Каприлат натрия

¹³C_n-D-Глюкоза

¹³C-Тимидин

¹³C₃-Аминолевулиновая кислота

¹³C₂-Янтарная кислота

и др., всего 30 наименов.

Приборы



ИК-Анализаторы



Масс-спектрометры

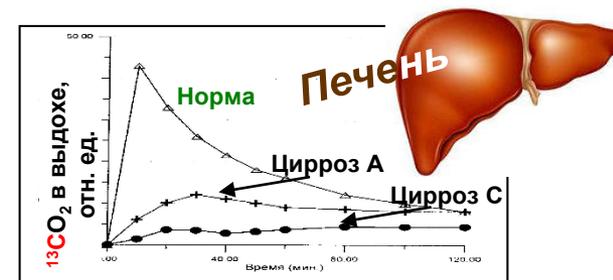
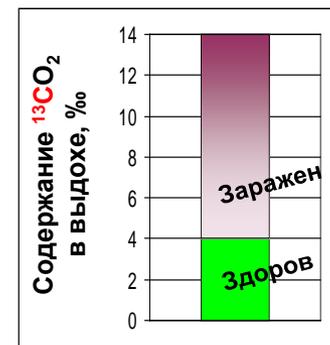


Диодные ИК-лазеры

Методы диагностики



Желудок



Печень

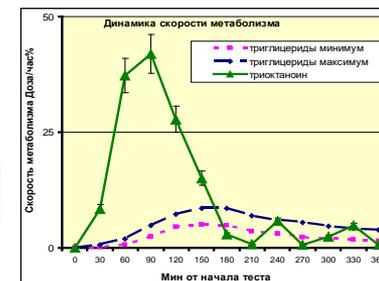


Кишечник



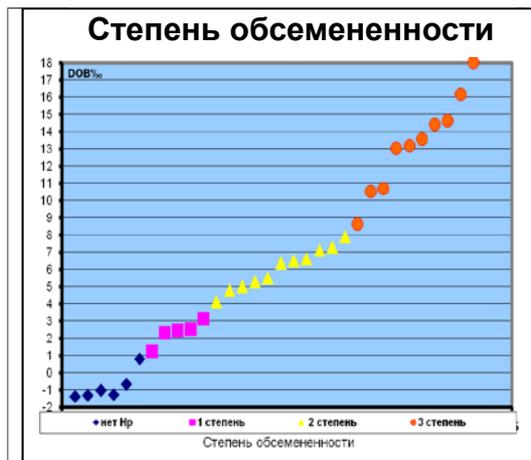
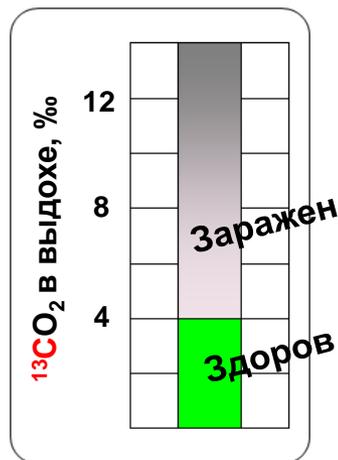
Поджелуд. железа

$$LRI = (1 - PHRR) * \frac{CPDR}{CPDR_n}$$

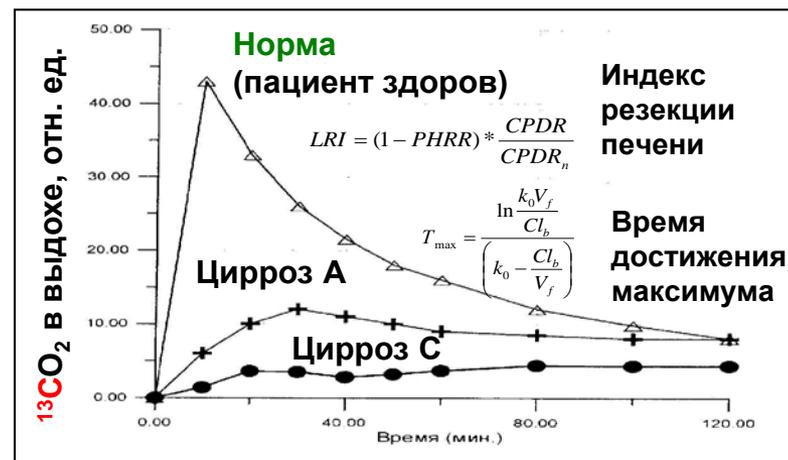


Отечественные дыхательные ^{13}C -тесты

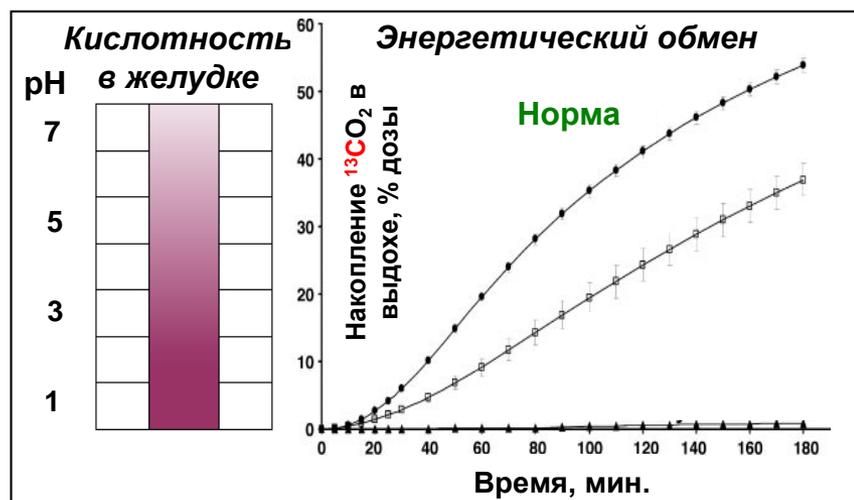
Диагностика *H. pylori*: ^{13}C -мочевина



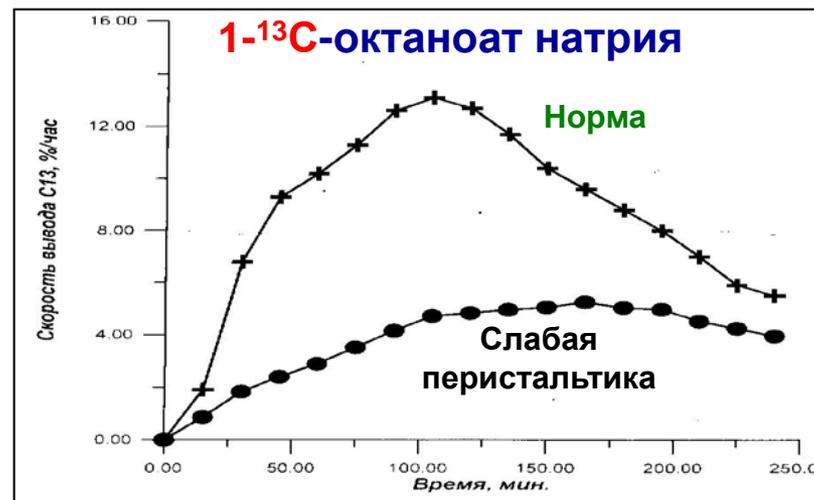
Тест функции печени: ^{13}C -метацетин



Тесты с ^{13}C -бикарбонатом Na



Тест перистальтики желудка (тв. пища)



Результаты и экономика

Преимущества:

- неинвазивность;
- точность и специфичность - до 100 %;
- безопасность;
- простота

Задача: массовая диагностика населения
(диспансеризация).

УДТ: потребность – до 10 млн. тестов в год



ВНЕДРЕНИЕ (2016 г.)

Получено рег. удостоверение
на тест-набор «ХЕЛИКАРБ»,
50 мг ^{13}C -мочевины (99 % ат.)

Началось производство
 ^{13}C -мочевины (99 %)
и тест-набора «ХЕЛИКАРБ».

К 2019 г. – рост объемов до 1 млн. шт. в год
на базе предприятий ГК «РОСАТОМ»

Еще 3 ^{13}C -препарата готовы к внедрению

Сравнение стоимости наших синтезов и зарубежных цен

Продукт	Стоим. синтеза, \$/г	Цена по каталогу, \$/г
$^{13}\text{C}_3$ -Триоктаноин	45	286
1- ^{13}C -Каприлат натрия	18	320
2- ^{13}C -D-Глюкоза	120	990
1- ^{13}C -Фенилаланин	26	1200
(1,4- $^{13}\text{C}_2$)- Сукцинат	77	1286
(^{13}C)-Кетоизокапроновая кислота	47	1470
2- ^{13}C -Урацил	38	1950
5 α -(^{13}C)-Тимидин	42	3080
1- ^{13}C -Аспартамовая кислота	56	3136
(2,2'- $^{13}\text{C}_2$ -Карбонил)-фталевая кислота	55	7250

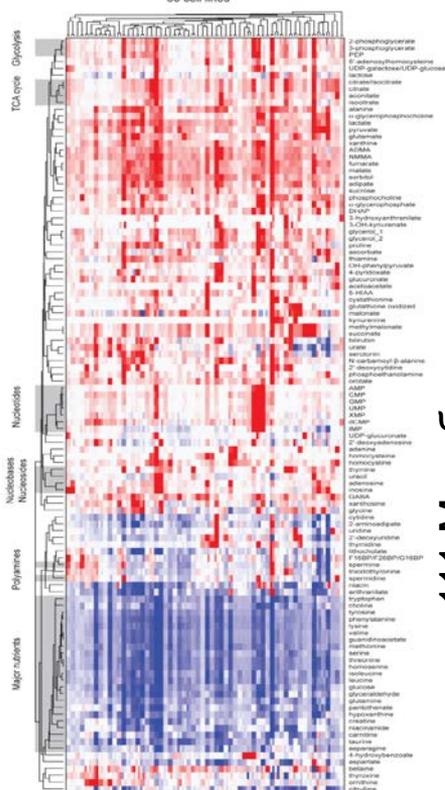
ЯМР диагностика с ¹³C-биомаркерами

- ОНКОЛОГИЯ,
 - НЕВРОЛОГИЯ,
 - ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
 - СОСУДИСТАЯ МЕДИЦИНА

Биохимия

Определены профили метаболитов (SIDMAP) для разных опухолей

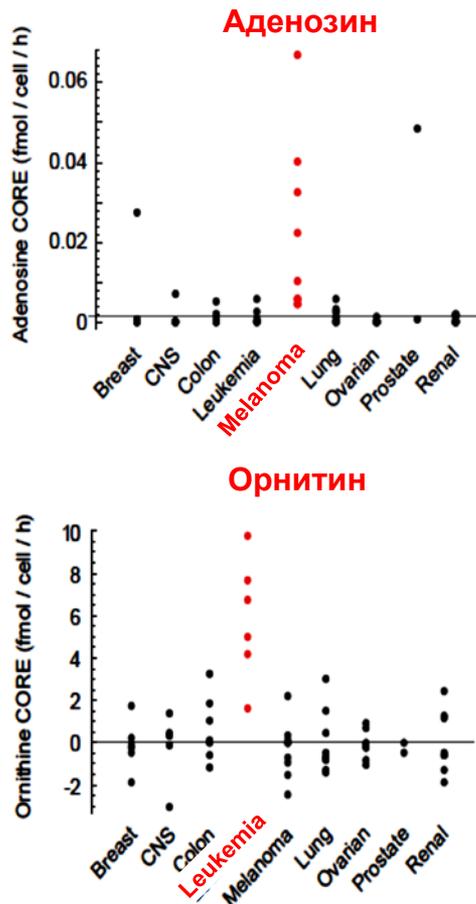
60 Типов опухолей



Поглощение Выделение

Биомаркеры – специфичны

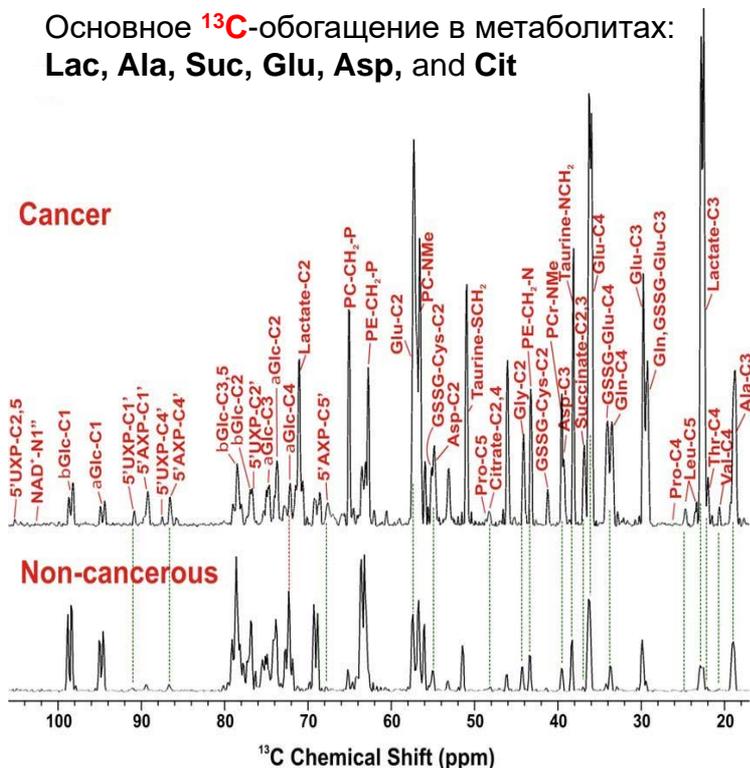
111 Метаболитов



¹³C-ЯМР: уровни ¹³C-метаболитов в раковых и нормальных клетках

В раковых клетках – более высокий уровень метаболитов, чем в обычных

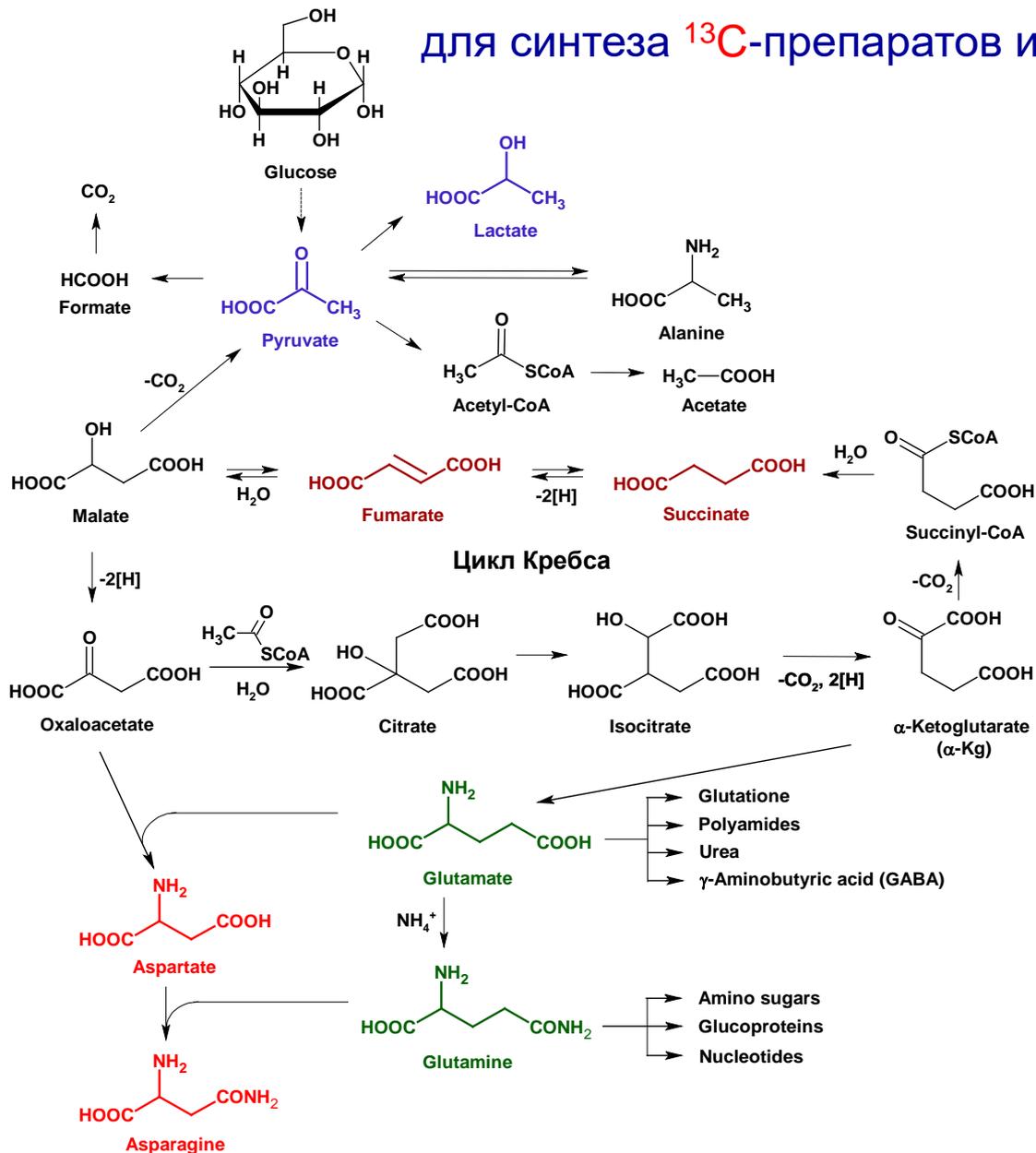
Основное ¹³C-обогащение в метаболитах: Lac, Ala, Suc, Glu, Asp, and Cit



Впервые разные уровни метаболитов обнаружены для рака легкого у человека (*in vivo*) методом ¹³C-ЯМР

Биохимия: выбор ^{13}C -биомаркеров

для синтеза ^{13}C -препаратов и диагностики методом ЯМР



• **Метка ^{13}C биомаркера** перераспределяется между компонентами биохимических процессов и выявляет определенные метаболиты в спектре ^{13}C ЯМР

• **Скорость метаболизма** в опухолях очень высока. Поэтому ^{13}C -метаболиты «проявляются» быстро.

• **Различным заболеваниям** присущи определенные соотношения концентраций некоторых пар метаболитов.

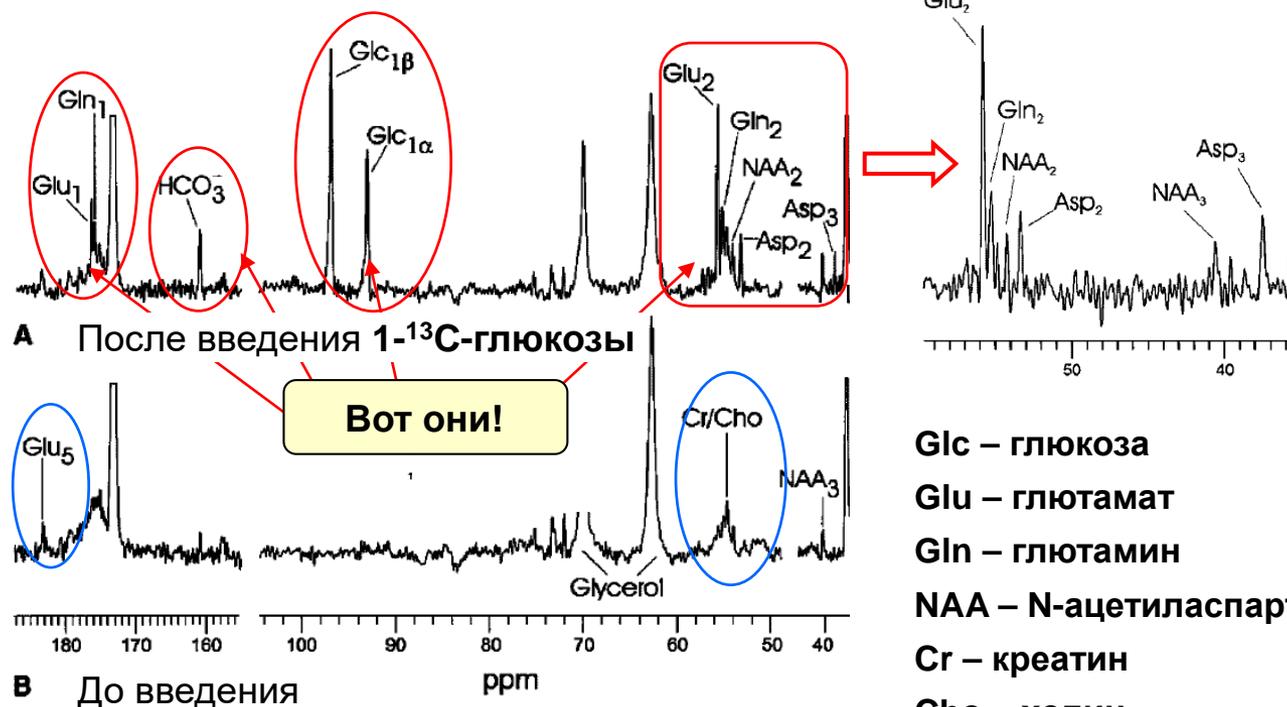
^{13}C -ЯМР спектроскопия

Цель: клиническая диагностика опухолей и других опасных заболеваний *in vivo* ЯМР.

Применяются **обычные** клинические МР сканеры (!)

^{13}C -Субстраты вводят внутривенно или перорально (!)

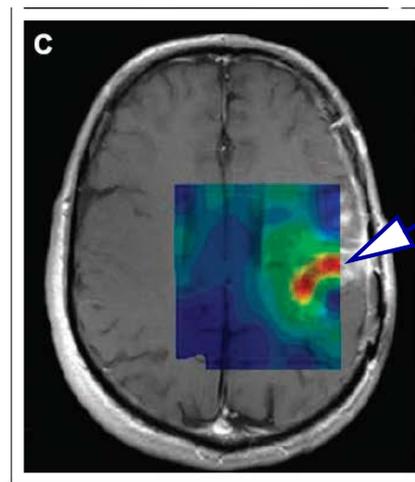
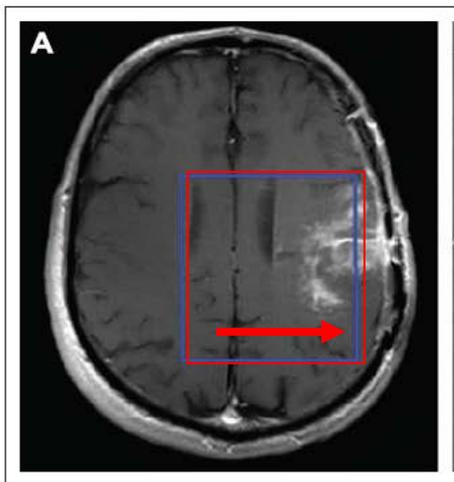
Введение ^{13}C -маркеров выявляет метаболиты



Glc – глюкоза
 Glu – глутамат
 Gln – глутамин
 NAA – N-ацетиласпарат
 Cr – креатин
 Cho – холин
 Asp – аспарат

^{13}C -ЯМР спектроскопия

Использование $1\text{-}^{13}\text{C}$ -глюкозы и $1\text{-}^{13}\text{C}$ -ацетата для ^{13}C -обогащения метаболитов (в т.ч. Asp, Glu, Gln)

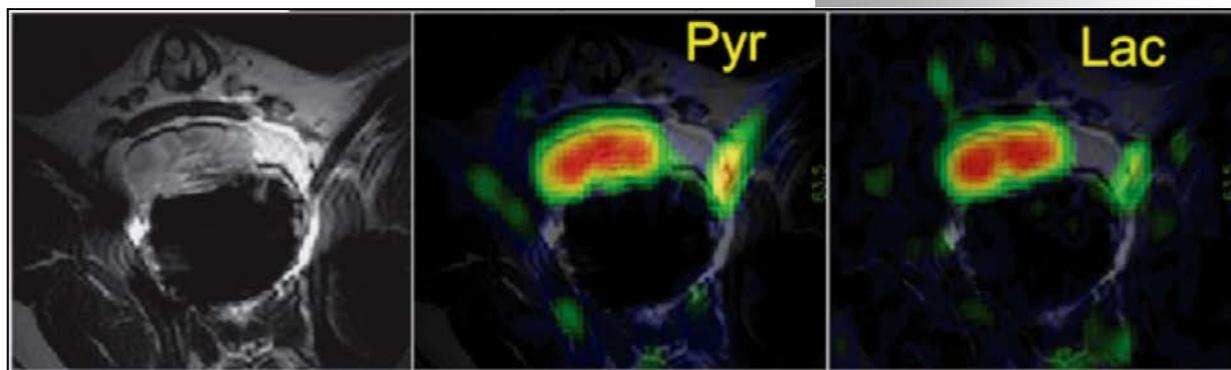
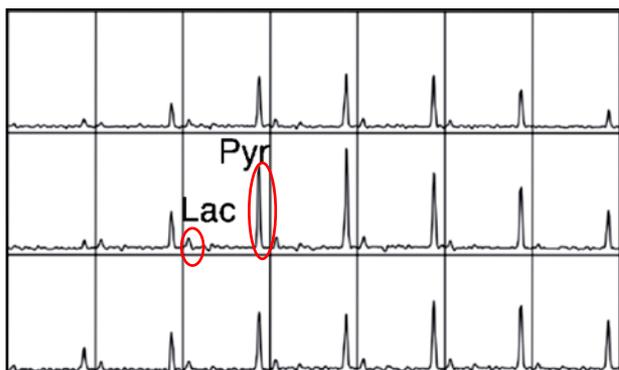


Cr/Cho - max,
NAA - min:
глиобластома

A. G. Sorensen.
J. Clin. Oncol., 2006,
24, 3274-3281

В направлении стрелки креатин/холин (**Cr/Cho**) растет, **NAA** падает

J. Kurhanewicz. *Neoplasia*,
2011, 13, 81-97.



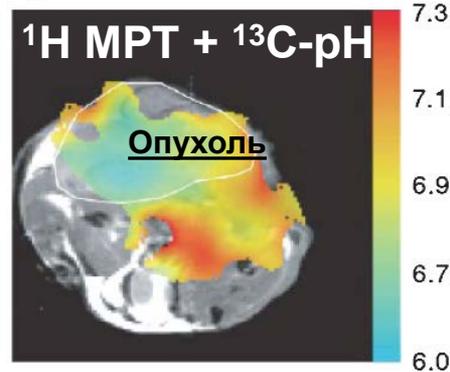
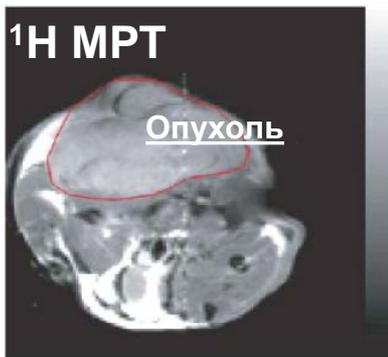
Визуализация опухоли у собаки (**рак простаты**) с помощью ^{13}C -ЯМР спектров ^{13}C -Pyr и ^{13}C -Lac

^{13}C -ЯМР с гиперполяризацией (^{13}C -МРТ)

Гиперполяризация ^{13}C -биомаркера повышает чувствительность ЯМР в 10 000 – 100 000 раз !

Обнаружение опухоли

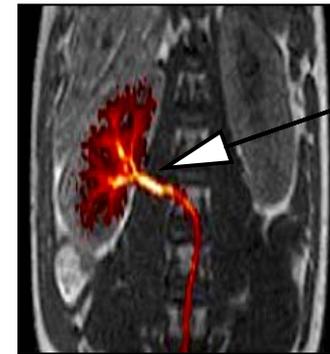
pH



Опухоль (лимфома), введенная мыши, выявлена ^{13}C -бикарбонатом натрия

J. Kurhanewicz. *Neoplasia*, 2011, 13, 81-97.

Диагностика сосудов

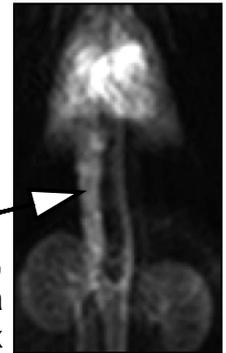


Катетер с ^{13}C -гидрокси-этилакрилатом

Почечная артерия

^{13}C -МРТ !

Полая вена, сосуды сердца и легких



^{13}C -Мочевина, 0,7 мМ/кг

S. Månsson. *Eur. Radiol.*, 2006, 16, 57-67.

K. Golman. *PNAS*, 2003, 100, 10435-10439.

ПРИМЕНЕНИЕ

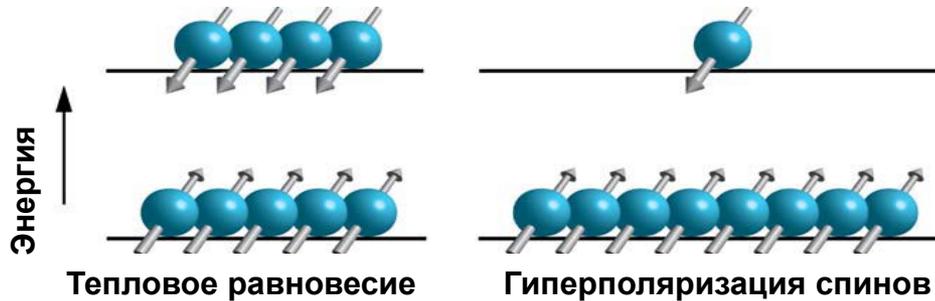
- Онкология
- Ангиография
- Снимки перфузии и кровотока

- Неврология
- Хирургия
- «Карты» распределения метаболитов

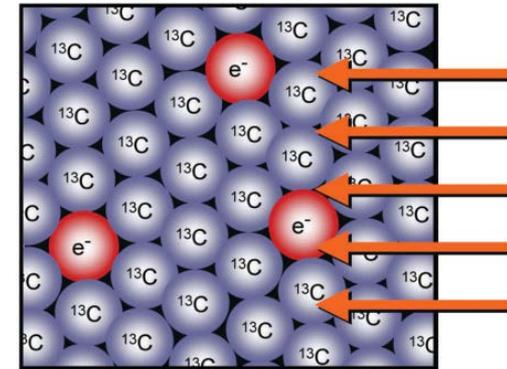
Качество ^{13}C -МРТ сравнимо с обычным МРТ

Принцип ^{13}C -ЯМР гиперполяризацией

Магнитный момент ядер ^{13}C



Магнитный момент электронов переносится на ядра ^{13}C



Микроволновое облучение

S. Månsson. *Eur. Radiol.*, 2006, 16, 57-67.

Гиперполяризатор



ПРЕИМУЩЕСТВА

- Используют серийные томографы
- Нет радиоактивности (как в ПЭТ)
- Не требуется синхротрон и синтез радиопрепарата в мед. учреждении
- Молекулярная специфичность – это **дополнительная диагностика** (в отличие от ПЭТ)
- Можно вводить препараты как в/в, так и перорально

Краткие итоги

1. Внедрение дыхательной диагностики с изотопом ^{13}C в медицинскую практику.

Идет освоение производства ^{13}C -препаратов.

2. Разработка диагностики заболеваний методом ^{13}C -ЯМР с помощью ^{13}C -биомаркеров.

Подготовлен инвестиционный проект.



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ГОСУДАРСТВЕННАЯ КОРПОРАЦИЯ ПО КОСМИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
РОСКОСМОС



Российская Академия Наук



Минобороны России