

В.И. Кобылянский¹, Т.В. Кудашева², М.Г. Березина², Т.М. Магомедов³

ИЗУЧЕНИЕ АЭРОДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК МАКРОТЕХА И ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ АЭРОЗОЛЬНОЙ СЦИНТИГРАФИИ

¹ Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва

² Федеральный научно-клинический центр ФМБА России, Москва

³ Всероссийский научно-исследовательский институт физико-технических и радиотехнических измерений, Зеленоград, Московская область

Контактное лицо: Вячеслав Иванович Кобылянский, e-mail: kobylyansky@mail.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность: Ведущим защитным механизмом легких являются процессы отложения ингалированных веществ и мукоцилиарный клиренс (МЦК), оптимальным методом исследования которых является динамическая радиоаэрозольная сцинтиграфия. Наиболее подходящим радиофармпрепаратом (РФЛП) в этом плане определены были микросферы альбумина из наборов ТСК-5 (Франция), которые последние годы отсутствуют на рынке. Претендентом в этом плане по ряду характеристик является РФЛП из альбумина, выпускаемого в РФ под торговой маркой Макротех (М). Он применяется для перфузионной сцинтиграфии легких и его возможности для оценки отложения ингалированных веществ и МЦК не изучались.

Цель: Исследование аэродинамических свойств М и определение возможностей его использования в аэрозольном виде для динамической аэрозольной сцинтиграфии легких в целях оценки процессов отложения ингалированных веществ и МЦК.

Материал и методы: Для изучения аэродинамических свойств М, от которых значительно зависит оценка отложения ингалированных веществ и МЦК, исследовали дисперсность его частиц, находящихся в разном состоянии, а также изучали их по форме и морфологии. Аэрозоль из взвеси М в дистиллированной воде генерировался ультразвуковым ингалятором TuR USI-50 (Германия). Дисперсность в воздушной среде исследовалась лазерной спектрометрией (система Spraytec Malvern Instruments, Великобритания). Содержание белка в исходной взвеси и диспергируемом аэрозоле, собранном в виде конденсата, определяли иммунохимическим анализатором Immulite 2000 XPi (Siemens, США). Форма и морфология частиц исследовалась с помощью светового микроскопа и сканирующей электронной микроскопии.

Результаты: Исследование аэродинамических свойств дисперсности М свидетельствовало о том, что частицы его вовлекаются в динамику движения воздушного потока и полета генерируемых ингалятором частиц воды. Дисперсность аэрозоля, генерируемого из взвеси М, составляла в среднем около 5 мкм и незначительно зависела от концентрации РФЛП и не зависела от исследуемых интенсивности диспергирования и скорости воздушного потока, задаваемых с помощью ингалятора. Морфология частиц М характеризовалась сложной формой и шероховатостью.

Заключение: Аэродинамические характеристики М не являются оптимальными для исследования процессов отложения и МЦК. Однако для окончательного вердикта требуется прямая оценка отложения ингалированного радиоаэрозоля, генерируемого из данного препарата.

Ключевые слова: динамическая аэрозольная сцинтиграфия, макроагрегаты альбумина, макротех, дисперсность аэрозоля, форма и морфология частиц, отложение ингалянта, мукоцилиарный клиренс

Для цитирования: Кобылянский В.И., Кудашева Т.В., Березина М.Г., Магомедов Т.М. Изучение аэродинамических характеристик макротеха и оценка возможностей его использования для динамической аэрозольной сцинтиграфии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 4. С. 75–80. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-4-75-80

V.I. Kobylyansky¹, T.V. Kudasheva², M.G. Berezina², T.M. Magomedov³

Studying the Aerodynamic Characteristics of the Macrotech and Evaluation of the Possibilities of Its Use for Dynamic Aerosol Scintigraphy

¹ Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

² Federal Scientific and Clinical Center, Moscow, Russia

³ Russian Research Institute of Physical, Technical and Radio Engineering Measurements, Zelenograd, Moscow region, Russia

Contact person: V.I. Kobylyansky, e-mail: kobylyansky@mail.ru

ABSTRACT

Introduction: The leading protective mechanism of the lungs is the processes of deposition of inhaled substances and mucociliary clearance (MCC), the optimal method for studying which is dynamic radioaerosol scintigraphy. are not available on the market. The applicant in this regard for a number of characteristics is the radiopharmaceutical from albumin, produced in the Russian Federation under the brand name Macrotech (M). It is used for perfusion scintigraphy to verify primarily pulmonary embolism and its ability to study deposition of inhalants and MCC has not been studied.

Purpose: To study the aerodynamic properties of M dispersion and to determine the possibilities of its use for dynamic radioaerosol scintigraphy of the lungs in order to assess the processes of deposition of inhaled substances and MCC.

Material and methods: To study the aerodynamic properties of M, on which the assessment of the deposition of inhaled substances and MCC significantly depends, we studied the dispersion of its particles in different states, and studied them in shape and morphology. An ultrasonic

inhaler TuR USI-50 (Germany) generated an aerosol from a suspension of M in distilled water. To study the dispersion in air, laser spectrometry was used using the Spraytec Malvern Instruments system (Great Britain). The protein content in the initial suspension and dispersible aerosol, collected in the form of a condensate, was determined using an Immulite 2000 XPi immunochemical analyzer (Siemens, USA). The shape and morphology of the particles were studied using scanning electron microscopy using.

Results: The study of the aerodynamic properties of the dispersion of M indicated that its particles are involved in the dynamics of the movement of the airflow and the flight of water particles generated by the inhaler. The dispersity of the aerosol generated from the suspension M averaged about 5 μm and did not significantly depend on the concentration of the radiopharmaceutical and did not depend on the studied dispersion intensity and airflow rate set using an inhaler. The morphology of M particles was characterized by a complex shape and roughness.

Conclusion: The aerodynamic characteristics of M are not optimal for studying the processes of deposition and MCC. However, a final verdict requires a direct assessment of the deposition of the inhaled radioaerosol generated from this preparation.

Keywords: dynamic aerosol scintigraphy, albumin macroaggregates, macrotech, dispersion aerosol, shape and morphology of particles, inhalant deposition, mucociliary clearance

For citation: Kobylansky VI, Kudasheva TV, Berezina MG, Magomedov TM. Studying the Aerodynamic Characteristics of the Macrotech and Evaluation of the Possibilities of Its Use for Dynamic Aerosol Scintigraphy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(4):75–80. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-4-75-80

Радиофармпрепараты (РФЛП), основанные на использовании в качестве носителя изотопа альбумина, меченного $^{99\text{m}}\text{Tc}$, широко используются в радионуклидной диагностике. В первую очередь, это касается перфузионной сцинтиграфии с целью верификации тромбоэмболии легочных артерий. Однако его применение может иметь место для исследований и другого плана [1, 2]. В частности, они могут касаться и динамической вентилиционной сцинтиграфии с целью количественной оценки процессов отложения ингалированных веществ и их выведения из легких или мукоцилиарного клиренса (МЦК) – ведущих защитных механизмов органов дыхания [3]. Их оценка является важной как в плане диагностики заболеваний бронхолегочной системы, так и контроля за эффективностью лечения. Наиболее подходящими в этом плане РФЛП были микросферы альбумина фирмы CEA-SORIN (Франция) из наборов ТСК-5 [4]. Однако в силу сложившихся обстоятельств на мировом рынке и отсутствия их производства на данный период времени, требуется изыскание других РФЛП, которые могли бы удовлетворить требования к такого рода исследованиям. Препаратом, сходным по физико-химическим свойствам выше указанным, включая и стабильность его соединения, являются макроагрегаты альбумина (МАО), в частности М, в силу чего теоретически он является претендентом в этом плане [5]. Однако его физические свойства с позиции аэродинамических свойств, являющихся принципиально важными для исследования процессов отложения ингалированных веществ и их выведения, не изучены и требуют уточнения.

Целью работы является исследование аэродинамических свойств дисперсности М на предмет оценки возможностей его использования в аэрозольном виде для динамической аэрозольной сцинтиграфии легких в целях оценки процессов отложения ингалированных веществ и МЦК.

Материал и методы

Производилась комплексная оценка аэродинамических свойств М, от которых значительно зависит оценка отложения ингалированных веществ и МЦК [6], с помощью исследования дисперсности его частиц, находящихся в разном состоянии и подверженных разным влияниям, а также изучения их по форме и морфологии.

Исследование дисперсности РФЛП предусматривало изучение размера частиц аэрозоля, генерируемого из взвеси М в дистиллированной воде, с помощью лазерной спектрометрии с использованием системы лазерного дифракционного анализатора (Spraytec Malvern Instruments, Великобритания) (рис. 1).

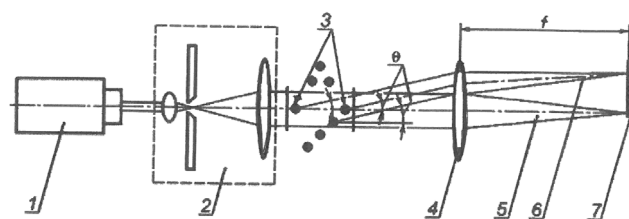


Рис. 1 Типичная схема лазерного дифракционного анализатора
1 – лазерный источник света; 2 – формирователь луча; 3 – дисперсные частицы в образце; 4 – линза; 5 – нерассеянный луч; 6 – рассеянное излучение; 7 – фотоприёмный детектор; θ – угол рассеяния; f – фокусное расстояние линзы

Fig. 1. Typical layout of a laser diffraction analyzer
1 – laser light source; 2 – beamformer; 3 – dispersed particles in the sample; 4 – lens; 5 – unscattered beam; 6 – scattered radiation; 7 – photo receiving detector; θ – the scattering angle; f – the focal length of the lens

Используемый спектрометр позволяет в реальном времени проводить измерения распределения частиц генерируемого аэрозоля в динамике в пределах 0,1–1000 мкм методом лазерной дифракции, обеспечивая точные и воспроизводимые данные. Для измерения дисперсности генерируемого аэрозоля, находящегося в воздушном потоке, лиофилизированный порошок МАО заливался 2 мл дистиллированной воды и вводился в распылительную камеру ультразвукового ингалятора TUR USI-50, используемого на протяжении десятилетий для аэрозольтерапии [3], с частотой ультразвука 2,7 кГц, а затем генерировался аэрозоль, дисперсность которого измерялась лазерным спектрометром. Дисперсность находится под влиянием разных скоростей воздушного потока, задаваемых с помощью ингалятора. В качестве контроля использовалась дистиллированная вода (проба 1), а затем исследовалась взвесь М массой 2 мг (проба 2) и массой 4 мг (проба 3). Кроме этого при исследовании каждой пробы применялись разные режимы работы ингалятора по скорости воздушного потока, включая 1-ю (минимальная) и 6-ю (максимальная), и производительности диспергирования, включая 1-ю (минимальная) и 4-ю (максимальная). Результаты анализировались и регистрировались с помощью компьютера, сопряженного с прибором.

Проводились исследования аэрозоля, генерируемого из М, на предмет качественного и количественного определения альбумина с помощью иммунохимического анализатора Immulite 2000 XPi (Siemens, США) и наличия его частиц, оценки дисперсности последних в аэрозоле и результирующей взвеси после диспергирования её из исходного состояния путем использования микроскопии (МИКМЕД-6 ЛОМО, Россия, $\times 100$; 400). Для

этого использовался конденсат аэрозоля, сбор которого осуществлялся с помощью предметных стекол и специальной сконструированной для этого системы сбора конденсата аэрозоля.

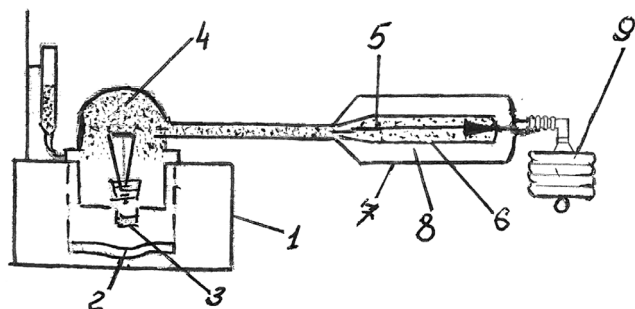


Рис. 2. Схема системы по сбору конденсата диспергируемого аэрозоля из взвеси М

1 – ингалятор, 3 – пьезокристалл, 3 – мембрана, 4 – аэрозоль, 5 – воздушный поток, 6 – полость для конденсации аэрозоля, 7 – наружная оболочка устройства для сбора конденсата, 8 – хладоматериал, 9 – реанимационная гармошка для создания воздушного потока

Fig. 2. Scheme of the system for collecting dispersible aerosol condensate from cock M

1 – inhaler, 3 – piezocrystal, 3 – membrane, 4 – aerosol, 5 – air flow, 6 – cavity for aerosol condensation, 7 – outer shell of the device for collecting condensate, 8 – cold material, 9 – resuscitation harmonica for creating air flow

Струю аэрозоля фокусировали в систему сбора конденсата и на предметные стекла, на которых он высушивался для последующего микроскопического исследования. Данный подход обеспечивал возможность избежать использования более дорогостоящих и менее информативных методов исследования аэродинамических свойств производимого аэрозоля и более точную их оценку. Это, в свою очередь, существенно повышало возможности целевого применения аэродисперсии РФЛП, генерируемой путем использования РФЛП из альбумина, а, следовательно, увеличивало точность оценки процессов отложения ингалированных веществ и МЦК.

Наличие, форма и морфология генерируемых частиц определялась с применением простой и сканирующей электронной микроскопии с применением светового микроскопа и сканирующего электронного микроскопа соответственно путем использования стандартных методик, включая применение напыления МАА с золотом во втором случае.

Результаты и обсуждение

Как видно из рис. 3 (рис. 3а), дисперсность аэрозоля, генерируемого в 1-й пробе (контроле), составляла в среднем по аэродинамическому диаметру около 4,54 мкм и соответствовала заявленной в техническом паспорте ингалятора. При этом она менялась незначительно в зависимости от наращивания концентрации взвеси, включая пробы 2 и 3 (от 5,31 мкм до 3,74 мкм соответственно) (рис. 3б, 3в), и не менялась при использовании разных режимов работы ингалятора по производительности диспергации и скорости воздушного потока, задаваемых с помощью ингалятора.

Исходя из того, что размер частиц М согласно его паспорту составляет преимущественно 30–50 мкм (при диапазоне в целом 10–100 мкм) и учитывая возможную его вовлеченность в генерируемую ингалятором дисперсию, а также разные коэффициенты преломления света у воды и белка (1,33 и 1,45, соответственно) следовало

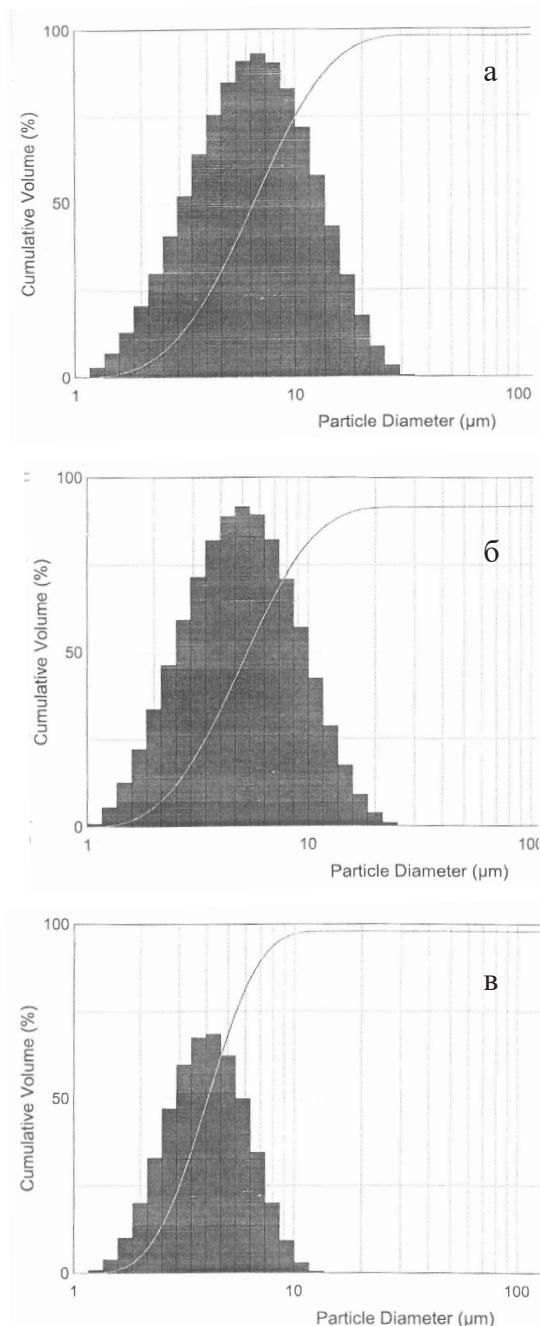


Рис. 3. Дисперсность аэрозоля, генерируемого из взвеси М в разных концентрациях

а – проба 1; б – проба 2; в – проба 3.

По оси ординат – совокупный объем фракции; по оси абсцисс – диаметр частиц, мкм

Fig. 3. Dispersion of the aerosol generated from suspension M in different concentrations

а – sample 1; б – sample 2; в – sample 3.

On the y-axis - the total volume of the fraction; along the abscissa axis – particle diameter, μm

бы ожидать, что в пробе 1 дисперсность аэрозоля изменится в сторону более крупных частиц. Однако этого не происходило, как и в пробе 2, в которой концентрация РФЛП возрастала в 2 раза, составляя 4 мг, что, очевидно, может быть связано с мизерным содержанием препарата во взвеси и/или недостаточными возможностями данного спектрометра.

При диспергации М предполагалось, что производимые частицы из дистиллированной воды, движущиеся с определенной скоростью под влиянием воздушного

потока из ингалятора, будут увлекать и частицы М, проявляясь динамикой в дисперсности аэрозоля. Для подтверждения или исключения этого и определяли частицы альбумина непосредственно в диспергируемом аэрозоле и содержание его в результирующей взвеси. Анализ результирующей картины микроскопии осадка М на предметном стекле аэрозоля, генерируемого из взвеси М, также свидетельствовал о наличии его частиц, но плотность их распределения в поле зрения была значительно меньше (рис. 4Б), чем в исходном варианте (рис. 4А), что, возможно, связано с кратковременной экспозицией потока аэрозоля на предметном стекле. При этом агрегатов альбумина, имеющих место в исходном варианте, не было, и регистрировалось лишь наличие отдельных более мелких частиц разной формы. Это, вероятно, обусловлено их коагуляционно-сегментационными механизмами и процессами сепарации частиц по размеру со сдвигом его в более высокую дисперсность, что может даже благоприятствовать радиоаэрозольному исследованию процессов отложения ингалированных веществ и МЦК. Оценка содержания альбумина в результирующей взвеси отражала незначительное его количество, что соответствовало динамике микроскопической картины и согласовывалось также с тем положением, что количество диспергируемых ингалятором частиц вещества при их прохождении через воздухоносные пути значительно уменьшается и в легкие попадает всего лишь 1/10 от него [7].

Результаты исследования с помощью микроскопии формы частиц М на рис. 4 свидетельствуют, что она, как и дисперсность, не зависела в рамках режима работы ингалятора от скорости воздушного потока и интенсивности диспергации, задаваемых ингалятором.

Форма частиц альбумина была сложной и имелись участки конгломерации частиц, что соответствовало описаниям в литературе, согласно которым эти конгломерации имели структуру двух типов примерно в равной степени с различной морфологией, напоминая губчатые и линейно-волнообразные образования соответственно (рис. 4В, 4Г). При этом морфологически, как видно из рисунка, они характеризовались морщинистой поверхностью. Вместе с тем, имелись работы, в которых макроагрегаты альбумина отражены и сферическим формами (рис. 4Д, 4Е) [8, 9].

Макротех широко используется в радионуклидной диагностике. Данный РФЛП применяется главным образом для перфузионной сцинтиграфии легких, в первую очередь для верификации тромбоэмболии лёгочных артерий, и реже для ингаляционной сцинтиграфии легких и других исследований [1, 10]. В обоих случаях существенную роль играют физические характеристики исследуемого МАА, так как от них зависит результат исследований, прежде всего их точность. И если функциональные возможности МАА, вводимого внутривенно для перфузионной сцинтиграфии легких, известны, то возможности данного РФЛП с учетом ингаляционного пути его доставки в легкие в виде аэрозоля не изучались с целью исследования процессов отложения ингалированных веществ и их выведения за счет функции мукоцилиарной системы. При этом основными характеристиками аэрозоля, предполагаемого к использованию с подобными целями, являются его дисперсность и форма генерируемых частиц, от которых, в первую очередь, зависит место их отложения, а, следовательно, и показатели отложения и МЦК [6].

Для ингаляции в качестве индикатора, по характеру отложения и выведения которого судили о процессах от-

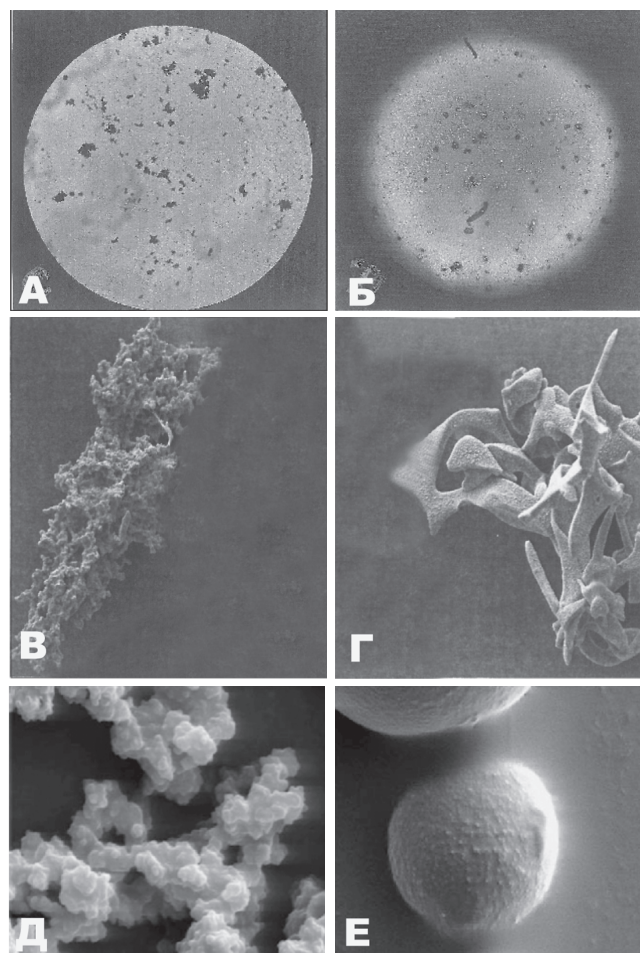


Рис. 4. Микроскопия дисперсности М в динамике (исходное состояние и после диспергации взвеси) и морфологическая картина его частиц

Световая микроскопия: А – исходной сухой дисперсии М и Б – дисперсии М в аэрозоле, осажденным и высушенным на предметном стекле;

Сканирующая электронная микроскопия: конгломераты частиц МАА: В – губчатого вида, Г – линейно-волнообразной формы МАА; Д, Е – сферическая форма частиц МАА

Fig. 4. Dynamic microscopy of dispersion M (initial state and after suspension dispersion) and morphological picture of its particles

Light microscopy: А – initial dry dispersion M and Б – dispersion M in an aerosol deposited and dried on a glass slide;

Scanning electron microscopy: Conglomerates of MAA particles: В – spongy type, Г – linear-wave-like form of MAA; Д, Е – spherical shape of MAA particles

ложения и МЦК, использовались разные РФЛП, в том числе альбумин, коллоид ^{113m}In , полистерен, серный коллоид, окись железа и пр. [11–13]. С целью объективизации оценки дисперсности ингалируемых аэрозолей нами ранее было проведено комплексное исследование аэродинамических свойств различных аэрозолей [3]. Данное исследование, проведенное с помощью электронной микроскопии и лазерного спектрометра с использованием схемы малоуглового рассеивания, а также путем прямого определения распределения аэрозоля в легких с помощью радионуклидного метода, позволило установить, что оптимальным препаратом для исследования МЦК являлись микросферы альбумина из наборов ТСК-5. Они позволяли получить в заданном режиме их ингаляции по разным параметрам дыхания и работы ингалятора оптимальное, стабильное и контролируемое отложение РФЛП, обеспечивающее точность оценки МЦК [3]. При этом в отличие от аэрозоля, генерируемого из других препаратов, для данного РФЛП было

характерно совпадение на кривых распределения пиков счетной и массовой концентраций, что предрасполагает к более локальному и воспроизводимому его отложению в лёгких.

Поэтому данный РФЛП явился препаратом выбора и лег в основу впервые разработанного нами в стране и использованного метода исследования процессов отложения ингалированных веществ и МЦК и кашлевого клиренса [14, 15]. Однако, начиная с 2000-х годов в силу ряда причин административного и технико-экономического характера этот метод не используется. Учитывая значительную необходимость в изучении, оценке и контроле за процессами отложения ингалированных веществ и МЦК, очевидна целесообразность возобновления использования радиоаэрозольного метода оценки МЦК в научной и практической медицине. Однако в связи с изменившейся ситуацией на мировом и отечественном рынке РФЛП необходимо изыскание РФЛП, подходящего для реализации радиоаэрозольного метода исследования клиренса легких, что и легло в основу настоящей работы.

Анализ современного рынка РФЛП свидетельствует о том, что производство микросфер альбумина, выпускаемых ранее в разных модификациях, отсутствует. Во многом это объясняется издержками монопольного характера его производства, нерентабельностью, обусловленной дороговизной и сложностью технологии его производства, и невыгодным соотношением затрат с востребованностью. Похожий аналог был выпущен в 90-е годы на российском рынке, однако он не выдержал конкуренции и ушел с рынка. Единственным препаратом, по сути идентичным по физико-химическим свойствам самому материалу (альбумину) и метке (^{99m}Tc) и применяемым в пульмонологии, является МАА из набора М. В связи с этим нами было решено рассмотреть его в качестве претендента для возможного использования с целью исследования процессов отложения ингалированных веществ и МЦК. Обычно МАА применяют для перфузионной сцинтиграфии легких с целью, в первую очередь, диагностики тромбозов и легочных артерий и их ветвей. Использование МАА позволяет определять нарушения кровоснабжения легких, начиная с уровня магистральных сосудов, легочных артерий и их ветвей, и заканчивая нарушениями микроциркуляции при системных заболеваниях, включая первичную легочную гипертензию и болезнь Такаясу (неспецифический аортоартериит) и другие патологии. В результате при наличии тромбозов или эмболий легочных артерий и их ветвей при сцинтиграфии легких выявляются дефекты перфузии, соответствующие уровню поражения.

Кроме того, МАА применяют для исследования вентилиционной способности легких, для чего он доставляется в дыхательные пути, соответственно, ингаляционным путем [2]. Для оценки возможностей использования МАА мы сравнили характеристики его и микросфер альбумина. Сравнительная оценка показала, что данные РФЛП, как уже упоминалось, идентичны по химическому составу [8]. Однако по физическим характеристикам с позиции аэродинамики, как показывают результаты собственных исследований и литературные данные, имеются существенные отличия. Так, если исходный размер микросфер альбумина из набора ТСК-5 находился в диапазоне 7–45 мкм, а ТСК-5s – 3–7 мкм, то для М он был более гетеродисперсным, составляя от 10 до 100 мкм с преобладанием более крупного размера для большинства из них. При этом форма частиц для первых была сферической, тогда как для вторых она была аморфная, как это отражено на рис. 4 А-Г. Изучение

МАА с помощью сканирующей электронной микроскопии, свидетельствующее о том, что его частицы имеют сложную форму в виде различных структур неправильной формы и сильно морщинистыми поверхностями, которые обладают значительно большей поверхностью, чем сферическая форма эквивалентного диаметра [9, 16]. Таким образом, частицы М являются менее пригодными для оценки МЦК.

Однако, как показали результаты собственных исследований, картина отложения, основанная лишь на характеристике дисперсности РФЛП, далеко не всегда совпадает с прямой оценкой его распределения в легких [3]. Так, при использовании частиц размером менее 2 мкм с высокой степенью проникновения в дыхательные пути можно было бы предполагать их оседание в периферических отделах легких. Наряду с этим при использовании аэрозоля, генерируемого из коллоидного раствора ^{113m}In с размером частиц в диапазоне 0,8–3,5 мкм (средний $0,88 \pm 0,002$ мкм), ожидаемого эффекта не было отмечено, а ингаляция ДТРА с подобным размером диспергируемых частиц в идентичном режиме давала более «периферическое» отложение РФЛП. Кроме того, необходимо иметь в виду возможность влияния разных факторов, включая такие как наличие агрегатов альбумина, варьирующих по размеру в зависимости от партии РФЛП, чему также может способствовать дополнительная коагуляция частиц во взвеси.

Целесообразно предполагать, что крупные частицы, согласно законам аэродинамики, могут не поступать в легкие, задерживаясь в воздухопроводящих путях, и более мелкая и однородная их фракция проникает в легкие и депонируется в них, что может даже положительно сказываться на оценке отложения и МЦК. Но это требует прямого подтверждения с проведением качественной и количественной оценок отложения в легких ингалянта.

При этом также необходимо обратить внимание на то, что имеет место несоответствие размеров частиц, декларированных в инструкции, и реальных размеров частиц, подвергшихся их контрольному исследованию [17]. Как минимум, 90 % частиц, содержащихся в диагностическом наборе МАА, согласно требованиям, должны иметь размер от 10 до 90 мкм с минимальной девиацией в распределении размеров частиц и как можно меньшим количеством частиц менее 10 мкм. В данном контрольном исследовании были получены 5 отдельных флаконов из пяти коммерческих марок наборов МАА. Для каждого образца было проанализировано от 500 до 517 частиц. Кроме того, определялась вариативность между разными партиями. Результаты показали, что размеры частиц варьировались в наборах МАА пяти разных марок, как и в разных партиях наборов. Все это может повлиять на точность и воспроизводимость исследований у больных с бронхолегочной патологией, так как размер частиц определяет место их отложения, от которого, как подчеркивали выше, зависят показатели распределения ингалянта и МЦК [6]. Поэтому надо иметь в виду, что есть другие пути к решению данной проблемы. В частности, существует отечественный потенциал по созданию микросфер альбумина с благоприятными аэродинамическими свойствами для исследования процессов отложения и МЦК, которые с позиции аэродинамики являются оптимальными и которые разрабатывались ранее отечественными учреждениями и ведомствами, включая ФМБА и МРНЦ [18].

Заключение

Результаты исследования аэродинамических характеристик М свидетельствуют, что данный РФЛП не

является оптимальным для исследования процессов отложения и МЦК. Однако полученные результаты исследования и проведенный анализ позволяют утверждать, что нельзя прогнозировать отложение ингаляционного РФЛП в дыхательных путях только на их основании. И для окончательно вердикта относительно определения возможностей подобного целевого использования данного препарата требуется прямая оценка отложе-

ния ингаляционного радиоаэрозоля, генерируемого из него, наряду с анализом его аэродинамических характеристик. Вместе с тем необходимо учитывать те потенциальные возможности, которые касаются микросфер альбумина, которые с позиции аэродинамики являются оптимальными и разрабатывались ранее отечественными учреждениями.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кривоногов Н.Г., Завадовский К.В. Радионуклидная диагностика в пульмонологии // Национальное руководство по радионуклидной диагностике. В.2 т. / Под ред. Липманова Ю.Б., Чернова В.И. Томск: STT, 2010. С. 163-190.
2. Chokkappan K., Kannivelu A., Srinivasan S., Babut S.B. Review of Diagnostic Uses of Shunt Fraction Quantification with Technetium-99m Macroaggregated Albumin Perfusion Scan as Illustrated by a Case of Osler-Weber-Rendu Syndrome // *Ann. Thorac. Med.* 2016. V.11, No. 2. P. 155-160. doi: 10.4103/1817-1737.180020.
3. Кобылянский В.И. Мукоцилиарная система. Фундаментальные и прикладные аспекты. М.: Бином, 2008. 416 с.
4. Кобылянский В.И. Методы исследования мукоцилиарной системы: возможности и перспективы // *Терапевтический архив*. 2001. Т.73, № 3. С. 73-76. 4.
5. Grosser O.S., Ruf J., Kupitz D., Pethe A., Ulrich G., Genseke P., et al. Pharmacokinetics of ^{99m}Tc-MAA- and ^{99m}Tc-HAS Microspheres Used in Pre-Radioembolization Dosimetry: Influence on the Liver-Lung Shunt // *Journal of Nuclear Medicine*. 2016. V.57, No. 6. P. 925-927. doi:10.2967/jnumed.115.169987.
6. Scheuch G., Bennett W., Borgström L., Clark A., Dalby R., Dolovich M., et al. Deposition, Imaging, and Clearance: What Remains to be Done? // *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 2010. V.23, No. Suppl 2. P. S39-S57. <http://doi.org/10.1089/jamp.2010.0839>.
7. Ball D.R., McGuire B.E., Chapter 6. Benumof and Hagbergs Airway Management. 2013. P. 159-183. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2764-7.00006-3>.
8. Canziani L., Marengo M., Cavenaghi G., Manfrinato G., Taglietti A., Girella A., et al. Chemical and Physical Characterization of Macroaggregated Human Serum Albumin: Strength and Specificity of Bonds with ^{99m}Tc and ⁶⁸Ga // *Molecules*. 2022. No. 27. P. 404. doi.org/10.3390/molecules27020404.
9. Ament S., Buchholz H.G., Bausbacher N., Brochhausen C., Graf F., Miederer M., et al. PET Lung Ventilation/Perfusion Imaging Using ⁶⁸Ga Aerosol (Galligas) and ⁶⁸Ga-Labeled Macroaggregated Albumin. V.194 // *Theranostics*, Gallium-68, and Other Radionuclides. Recent Results in Cancer Research. Ed. Baum R., Rösch F. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27994-2_22.
10. Gandhi S.J., Babu S., Subramanyam P., Shanmuga Sundaram P. Tc-99m Macro Aggregated Albumin Scintigraphy - Indications Other than Pulmonary Embolism: A Pictorial Essay // *Indian J. Nucl. Med.* 2013. V.28, No. 3. P. 152-162. doi: 10.4103/0972-3919.119546.
11. Fazio F. Clinical Radioaerosol Imaging // *Bull. Eur. Physiol. Resp.* 1980. No. 16. P. 134-136.
12. Chamberlain M.J. Factor Influencing on the Regional Deposition of Particles in Man // *Clin. Sci.* 1983. No. 64. P. 641-647.
13. Morgan W.K.C., Ahmad D., Chamberlain M.Y. The Effect of Exercise on an Inhaled Aerosol // *Respir. Physiol.* 1984. No. 56. P. 327-338.
14. Кобылянский В.И., Артюшкин А.В. Способ определения экскреторной функции легких. А.с. № 138982. 1986.
15. Кобылянский В.И. Способ определения функции мукоцилиарного аппарата легких. А.с. № 1602469. 1988.
16. Persico M.G., Marengo M., De Matteis G., Manfrinato G., Cavenaghi G., Sgarrella A., et al. ^{99m}Tc-68Ga-ICG-Labelled Macroaggregates and Nanocolloids of Human Serum Albumin: Synthesis Procedures of a Trimodal Imaging Agent Using Commercial Kits // *Contrast Media Mol. Imaging*. 2020. V.22, No. 2020. P. 3629705. doi: 10.1155/2020/3629705.
17. Hung J.C., Redfern M.G., Mahoney D.W., Thorson L.M., Wiseman G.A. Evaluation of Macroaggregated Albumin Particle Sizes for Use in Pulmonary Shunt Patient Studies // *J. Am. Pharm. Assoc. (Wash.)*. 2000. V.40, No. 1. P. 46-51. doi: 10.1016/s1086-5802(16)31035-x.
18. Пемпьев В.М., Смирнов В.Н., Цоис Г. Хаушров. Физические и некоторые радиохимические свойства микросфер альбумина, используемых в радионуклидной диагностике // *Isotopenpraxis Isotopes in Environmental and Health Studies*. 1979. V.15, No. 1. P. 22-25. DOI: 10.1080/10256017908544275.

REFERENCES

1. Krivonogov N.G., Zavadovskiy K.V. Radionuclide Diagnostics in Pulmonology. *Natsionalnoye Rukovodstvo po Radionuklidnoy Diagnostike* = National Guide on Radionuclide Diagnostics. V.2 v. Ed. Lishmanov Yu.B., Chernov V.I. Tomsk Publ., 2010. P. 163-190 (In Russ.).
2. Chokkappan K., Kannivelu A., Srinivasan S., Babut S.B. Review of Diagnostic Uses of Shunt Fraction Quantification with Technetium-99m Macroaggregated Albumin Perfusion Scan as Illustrated by a Case of Osler-Weber-Rendu Syndrome. *Ann. Thorac. Med.* 2016;11:2:155-160. doi: 10.4103/1817-1737.180020.
3. Kobylyanskiy V.I. *Mukotsiliarnaya Sistema. Fundamentalnyye Prikladnyye Aspekty* = Mucociliary System. Fundamental and Applied Aspects. Moscow Binom Publ., 2008. 416 p. (In Russ.).
4. Kobylyanskiy V.I. Methods for Studying the Mucociliary System: Possibilities and Prospects. *Terapevticheskiy Arkhiv* = Therapeutic Archive. 2001;73:3:73-76 (In Russ.).
5. Grosser O.S., Ruf J., Kupitz D., Pethe A., Ulrich G., Genseke P., et al. Pharmacokinetics of ^{99m}Tc-MAA- and ^{99m}Tc-HAS Microspheres Used in Pre-Radioembolization Dosimetry: Influence on the Liver-Lung Shunt. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57:6:925-927. doi:10.2967/jnumed.115.169987.
6. Scheuch G., Bennett W., Borgström L., Clark A., Dalby R., Dolovich M., et al. Deposition, Imaging, and Clearance: What Remains to be Done? *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 2010;23:Suppl 2:S39-S57. <http://doi.org/10.1089/jamp.2010.0839>.
7. Ball D.R., McGuire B.E., Chapter 6. Benumof and Hagbergs Airway Management. 2013. P. 159-183. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2764-7.00006-3>.
8. Canziani L., Marengo M., Cavenaghi G., Manfrinato G., Taglietti A., Girella A., et al. Chemical and Physical Characterization of Macroaggregated Human Serum Albumin: Strength and Specificity of Bonds with ^{99m}Tc and ⁶⁸Ga. *Molecules*. 2022;27:404. doi.org/10.3390/molecules27020404.
9. Ament S., Buchholz H.G., Bausbacher N., Brochhausen C., Graf F., Miederer M., et al. PET Lung Ventilation/Perfusion Imaging Using ⁶⁸Ga Aerosol (Galligas) and ⁶⁸Ga-Labeled Macroaggregated Albumin. V.194. *Theranostics*, Gallium-68, and Other Radionuclides. Recent Results in Cancer Research. Ed. Baum R., Rösch F. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27994-2_22.
10. Gandhi S.J., Babu S., Subramanyam P., Shanmuga Sundaram P. Tc-99m Macro Aggregated Albumin Scintigraphy - Indications Other than Pulmonary Embolism: A Pictorial Essay. *Indian J. Nucl. Med.* 2013;28:3:152-62. doi: 10.4103/0972-3919.119546.
11. Fazio F. Clinical Radioaerosol Imaging. *Bull. Eur. Physiol. Resp.* 1980;16:134-136.
12. Chamberlain M.J. Factor Influencing on the Regional Deposition of Particles in Man. *Clin. Sci.* 1983;64:641-547.
13. Morgan W.K.C., Ahmad D., Chamberlain M.Y. The Effect of Exercise on an Inhaled Aerosol. *Respir. Physiol.* 1984;56:327-338.
14. Kobylyanskiy V.I., Artyushkin A.V. *Sposob Opredeleniya Ekskretornoy Funktsii Legkikh* = A Method for Determining the Excretory Function of the Lungs. A.s. No. 138982. 1986 (In Russ.).
15. Kobylyanskiy V.I. *Sposob Opredeleniya Funktsii Mukotsiliarnogo Apparata Legkikh* = A Method for Determining the Function of the Mucociliary Apparatus of the Lungs. A.s. No. 1602469. 1988 (In Russ.).
16. Persico M.G., Marengo M., De Matteis G., Manfrinato G., Cavenaghi G., Sgarrella A., et al. ^{99m}Tc-68Ga-ICG-Labelled Macroaggregates and Nanocolloids of Human Serum Albumin: Synthesis Procedures of a Trimodal Imaging Agent Using Commercial Kits. *Contrast Media Mol. Imaging*. 2020;22:2020:3629705. doi: 10.1155/2020/3629705.
17. Hung J.C., Redfern M.G., Mahoney D.W., Thorson L.M., Wiseman G.A. Evaluation of Macroaggregated Albumin Particle Sizes for Use in Pulmonary Shunt Patient Studies. *J. Am. Pharm. Assoc. (Wash.)*. 2000;40:1:46-51. doi: 10.1016/s1086-5802(16)31035-x.
18. Pempiev V.M., Smirnov V.N., Tsois G. Хаушров. Physical and Some Radiochemical Properties of Albumin Microspheres Used in Radionuclide Diagnostics. *Isotopenpraxis Isotopes in Environmental and Health Studies*. 1979;15:1:22-25. DOI: 10.1080/10256017908544275 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.02.2022. **Принята к публикации:** 27.03.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.02.2022. **Accepted for publication:** 27.03.2023.