

Резюме проекта, выполненного

в рамках ФЦП

«Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014 – 2020 годы»

по этапу № 5/итоговый

Номер Соглашения о предоставлении субсидии: 14.604.21.0060

Тема: «Фторуглеродные соединения в биомедицинских исследованиях in vivo с применением мультядерной МРТ визуализации»

Приоритетное направление: Науки о жизни (НЖ)

Критическая технология: Биомедицинские и ветеринарные технологии

Период выполнения: 27.06.2014 - 31.12.2016

Плановое финансирование проекта: 31.50 млн. руб.

Бюджетные средства 25.00 млн. руб.,

Внебюджетные средства 6.50 млн. руб.

Получатель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова"

Индустриальный партнер: Межрегиональное общественное учреждение "Институт инженерной физики"

Индустриальный партнер: Открытое акционерное общество Научно-производственная фирма "Перфторан"

Ключевые слова: ПЕРФТОРУГЛЕРОДЫ (ПФУ), НАНОЧАСТИЦЫ, 1H МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ, 19F МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ, ПАРАМАГНИТНЫЕ ИОНЫ

1. Цель проекта

- Разработать новые научно-методические подходы по созданию двухмодальных контрастирующих препаратов в магнитно-резонансной томографии (МРТ), предназначенных для медицинской диагностики на базе существующего лекарственного препарата Перфторан.
- Разработать мультядерные МРТ методики и создать нормативно-технические документы, регламентирующие МРТ исследования с функциями получения совместных изображений тканей, содержащих протоны, а также ядра фтора и более тяжелые ядра.

2. Основные результаты проекта

Проведена модернизация имеющегося оборудования (медицинского томографа и биоспектротомографа), включающая изготовление специализированных катушек, с целью регистрации МР-сигналов ядер, отличных от протонов.

Проведена модификация фторуглеродных эмульсий (ФУЭС), в том числе Перфторана. Подобраны новые стабилизаторы ФУЭС, позволяющие получить устойчивую эмульсию, содержащую жировой слой, способный растворять красители и некоторые лекарственные препараты. Проведено внедрение контрастных агентов в ФУЭС. Введение в объем капель эмульсии стабильного перфторированного радикала перфтор-2,4-диметил-3-этил-3-пентила, понижающего T1- и T2-времена релаксации ядер фтора-19, позволило значительно сократить время сканирования и увеличить отношение сигнал/шум МРТ-изображений на ядрах 19F с использованием Перфторана. Проведено введение на поверхность капель эмульсии парамагнитных металлов – гадолиния и железа, понижающих T1- и T2-времена релаксации протонов, соответственно. Показано, что наиболее сильное влияние на ЯМР-характеристики Перфторана оказывают парамагнитные частицы, расположенные непосредственно на поверхности капель эмульсии. Они понижают T1-время релаксации протонов Перфторана в 300 раз. Это делает такие ФУЭС эффективными двухмодальными контрастными агентами для получения совместных 1H и 19F МРТ-изображений.

Разработаны две in vivo модели визуализации патологий различной этиологии: модель градиентного эхо, которая полезна для быстрого получения изображений и при исследованиях с локальными изменениями магнитной восприимчивости, в частности, при кровоизлияниях, и модель спинного эхо для достижения более высокого качества получаемых изображений при визуализации, например, головного мозга с глиомой С6, ишемией, черепно-мозговыми травмами.

Проведены *in vitro* и *in vivo* исследования экспериментальных образцов модифицированных ФУЭС. В *in vitro* экспериментах определена минимальная доза ФУЭС, необходимая для визуализации методом 19F-MPT. Показано, что введение контрастного агента магневиста в оболочку капель ФУЭС приводит к увеличению его релаксивности в 1,5 раза, что позволяет уменьшить в 1,5 раза вводимый объем контрастного агента, необходимый для проведения клинической диагностики. В *in vivo* экспериментах показано, что при внутривенном введении ФУЭС преимущественно концентрируется в печени и селезенке. При внутрибрюшинном введении ФУЭС также концентрируется в тимусе. С помощью разработанной модели спинового эха *in vivo* показано, что ФУЭС является эффективным маркером для обнаружения острых гнойных воспалений, воспалений кишечника, легких, опухолей у мышей и крыс. Проведенные эксперименты на мышцах со спонтанными опухолями показали, что сразу после введения ФУЭС наблюдается наибольшее накопление эмульсии вблизи сосудистой сети ангиогенеза. Обнаружено, что 1H-магнитно-резонансное контрастирование глиомы С6 в головном мозге крыс и черепно-мозговой травмы при введении ФУЭС с магневистом и гадовистом выше, чем для чистых магневиста и гадовиста, в 1,5 раза. При исследованиях черепно-мозговой травмы выявлен эффект накопления ФУЭС в поверхностных тканях надкостницы.

Определены оптимальные методы введения и дозы ФУЭС для визуализации конкретных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), разработаны способы доставки в ЖКТ жидких и газообразных фторуглеродных соединений. Для МРТ визуализации легких использован газ перфторциклобутан, в молекулах которого 8 магнитно-эквивалентных ядер фтора-19. При получении 19F-MPT изображений легких оптимальной оказалась разработанная модель градиентного эха. Созданы мультиядерные МРТ-методики совместных 1H- и 19F-MPT измерений. Проведены обобщение и оценка результатов ПНИ, в том числе оценка полученных результатов в сравнении с современным научно-техническим уровнем, и представлены предложения и рекомендации по внедрению в медицинскую диагностику модифицированных ФУЭС. Разработан проект технического задания на проведение опытно-технологической работы по теме: «Разработка технологии производства модифицированных фторуглеродных эмульсионных систем, предназначенных для МРТ диагностики».

Реализованы мероприятия по достижению показателей результативности предоставления субсидии. Опубликовано 15 статей, подано 2 заявки на патент, защищены 3 кандидатские диссертации, результаты проекта доложены на 26 конференциях.

Результаты работ, выполненных за счет средств индустриального партнера.

Разработаны лабораторные технологические регламенты получения модифицированных ФУЭС. Исследована токсичность образцов модифицированных ФУЭС на аутбредных крысах. Установлено, что они малотоксичны. Проведены отработка и масштабирование технологии получения модифицированного ФУЭС. Разработан проект опытно-промышленного регламента получения ФУЭС.

Изучение предлагаемых в проекте систем проводилось впервые.

- Ни в одном научном или медицинском учреждении России препарат Перфторан и другие перфторуглероды до наших экспериментов в МРТ-визуализации не использовались.
- Впервые в мировой практике для медицинского томографа разработана инфраструктура, обеспечивающая измерения на ларморовых частотах не только протонов, но и семи тяжелых ядер, важных для биомедицинских исследований
- Полученные 19F-MPT-изображения фантомов и перфторуглеродных соединений, введенных лабораторным животным, являются первыми, полученными в России.
- Аналогичные работы в других странах могут проводиться только на фантомах и лабораторных животных, в России же Перфторан разрешен Минздравом РФ для клинических применений, что является существенным аспектом в получении высоких научных результатов мирового уровня.

3. Охраноспособные результаты интеллектуальной деятельности (РИД), полученные в рамках прикладного научного исследования и экспериментальной разработки

Изобретение заявка № 2015119793 от 26.05.2015 «Магнитно-резонансный томограф», РФ.

Изобретение заявка № 2016149616 от 19.12.2016 «Способ получения янусовских неорганических частиц», РФ.

4. Назначение и область применения результатов проекта

- Новые наноразмерные эмульсии перфторуглеродов, разработанные в рамках проекта, предназначены для повышения уровня медицинской диагностики. Эффект достигается за счет применения метода МРТ на ядрах фтора-19. Ядер фтора в организме нет, поэтому введенная в организм фторуглеродная эмульсия ведет себя как контрастный агент, перемещение или накопление которого можно отследить с помощью метода МРТ на ядрах фтора-19. Так, при наличии в организме острых воспалений или опухолевых тканей введенные фторуглеродные эмульсии имеют тенденцию накапливаться в данных областях. Таким образом, эмульсии являются маркером для медицинской диагностики патологических тканей в живом организме.

- Для практического использования разработанных наноразмерных эмульсий перфторуглеродов в медицинской диагностике необходимо иметь соответствующее оборудование – МР-томограф, приемно-передающий тракт которого способен настраиваться на ларморову частоту ядер фтора-19. Если такой возможности нет, то следует произвести модернизацию имеющегося оборудования. Медицинский томограф Bruker Tomikon S50 с постоянным магнитным полем 0.5 Тл и дополнительной настройкой на частоту ядер фтора, расположенный в медицинском центре МГУ имени М.В.Ломоносова, может быть использован в качестве первого тестового томографа в России, на котором могут быть применены клинические совместные измерения на ядрах водорода и фтора-19.

- Разрабатываемые методики получения совместных МРТ-изображений на протонах и ядрах фтора позволят усовершенствовать медицинскую диагностику не только в России, но и в странах, в которых разрешено применение препарата Перфторан или других перфторуглеродов.

5. Эффекты от внедрения результатов проекта

Новые наноразмерные эмульсии созданы на основе аптечных препаратов, которые используются в медицинской практике: эмульсии Перфторан® (кровезаменитель с газотранспортной функцией) и гадолиниевых комплексов – Магневист®, Гадовист® (предназначены для уточнения 1H МРТ диагностики). Себестоимость разработанных препаратов не будет превышать 10 руб. за 1 мл. Данная сумма для МРТ диагностики не выглядит высокой. Разработанные препараты могут быть приобретены медицинскими учреждениями России, имеющими у себя в качестве диагностического прибора МР-томограф для проведения МРТ сканирования на ядрах водорода (протонах) и фтора-19.

Благодаря созданным в рамках проекта методикам, будет усовершенствована медицинская диагностика организма путем получения совместных МРТ-изображений тканей, содержащих протоны, а также ядра фтора. Это приведет к повышению информативности МРТ-изображений и улучшению качества медицинской диагностики, что позволит выявить патологии на более ранних этапах их развития, что, в свою очередь, приведет к снижению риска смертности населения не только в России, но и в других странах мира. В связи с этим следует ожидать выход российских контрастирующих препаратов на основе фторуглеродов на международный рынок и/или создание их аналогов в других странах. Можно ожидать также улучшение международного сотрудничества в рамках научных исследований в области развития совместных методов МРТ визуализации на ядрах водорода и фтора-19.

6. Формы и объемы коммерциализации результатов проекта

В рамках настоящего соглашения с Минобрнауки №14.604.21.0060 разработаны новые научно-методические подходы к созданию двухмодальных контрастирующих препаратов в магнитно-резонансной томографии, предназначенных для медицинской диагностики на базе существующего лекарственного препарата Перфторан, разработаны МРТ методики получения совместных изображений тканей, содержащих протоны, а также ядра фтора.

Предполагаемый рынок сбыта разработанных подходов и методик охватывает создание медицинской техники и медицинских препаратов. Существенную роль в продвижении разработанных подходов и методик на рынок может сыграть Индустриальный партнер, имеющий большой опыт в этой области.

7. Наличие соисполнителей

- 1) Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений имени А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН) в 2014-2016 гг. (этапы 1-5).
- 2) Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук (ИТЭБ РАН) в 2016 г. (этап 4).

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова"

Проректор

(должность)

(подпись)

Федянин А.А.

(фамилия, имя, отчество)

Руководитель работ по проекту

Проректор

(должность)

(подпись)

Хохлов А.Р.

(фамилия, имя, отчество)

М.П.