

## Оценка микросфер альбумина для радиоаэрозольного исследования отложения ингалированных веществ и мукоцилиарного клиренса

В.И. Кобылянский <sup>1</sup>, О.Б. Чечеткина <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

*Изучение и оценка ведущих защитных механизмов органов дыхания, какими являются аэродинамическая фильтрация и отложение ингалированных веществ, а также мукоцилиарный клиренс остаются одной из ключевых, но нерешенных проблем современной медицины, касающихся как радиационной гигиены и токсикологии, так и пульмонологии. Модель респираторного тракта, представленная Международной комиссией по радиационной защите, лишь частично касается их, значительно ограничивая целесообразность и возможность ее использования. Исследование и прямая оценка этих механизмов, несомненно, способствуют совершенствованию методов профилактики и лечения от воздействия инкорпоративных радионуклидов, поступающих ингаляционным путем, а также способов диагностики и лечения заболеваний органов дыхания, направленных на самые ранние этапы их патогенеза, учитывая, что от процессов отложения ингалированных веществ и клиренса легких, прежде всего мукоцилиарного, напрямую зависят как лечебное, так и патогенное воздействие. Особо актуальным это является при наличии опасности загрязнения радиоактивными отходами, когда возникает острая необходимость бороться с высокопатогенным влиянием и его последствиями. Наиболее информативным методом для исследования процессов отложения ингалянта и мукоцилиарного клиренса является радиоаэрозольный, предусматривающий ингаляцию радиофармпрепаратов и регистрацию их отложения и выведения с помощью радиодиагностической аппаратуры. Однако в силу сложившихся обстоятельств радиофармпрепараты, которые можно было бы использовать для подобного исследования, начиная с 2000-х гг., отсутствуют, что и побудило нас к осуществлению настоящей работы. При этом потенциально подходящим, но не изученным, радиофармпрепаратом в этом плане рассматривается отечественный — микросферы альбумина, меченные <sup>99m</sup>Tc. Целью работы явилось изучение аэродинамических свойств микросфер альбумина и оценка возможностей их использования для радиоаэрозольного исследования процессов отложения ингалированных веществ и мукоцилиарного клиренса. Аэродинамические свойства микросфер альбумина изучались с помощью оптической и сканирующей электронной микроскопией путем изучения их сухой дисперсии исходной и полученной из взвеси ее в дистиллированной воде, генерируемой ультразвуковым ингалятором. Результаты свидетельствовали, что диспергируемые частицы характеризовались сферичностью, четкой дифференциацией по границам и относительно гомогенным характером распределения частиц с относительно узким диапазоном по размеру (разброс 1–2,5 мкм) и незначительной конгломерацией, а также гладкой поверхностью. Исследуемые микросферы альбумина являются подходящими для радиоаэрозольного исследования процессов отложения ингалированных веществ и мукоцилиарного клиренса.*

**Ключевые слова:** радиофармпрепарат, микросферы альбумина, дисперсность аэрозоля, форма и морфология частиц, процессы отложения и мукоцилиарный клиренс.

### Введение

Эпидемиологические исследования в области радиационной гигиены указывают на возможные вредоносные последствия (например, на риск рака легких) в результате ингаляционного поступления радионуклидов с аэрозо-

лями в организм человека, например, при добыче полезных ископаемых. Это влияние во многом определяется особенностями процессов отложения и мукоцилиарного клиренса (МЦК), характеризующих накопление радиоактивных аэрозолей и экспозицию радиационного воздей-

Кобылянский Вячеслав Иванович

Научно-исследовательский институт пульмонологии

Адрес для переписки: 115628, Россия, Москва, Ореховый б-р, д.28; E-mail: kobylyansky@mail.ru

ствия, которые напрямую связаны с дозой [1, 2]. Чтобы понять и прогнозировать реакции на вдыхание радиоактивных аэрозолей, являющихся одним из основных путей воздействия, необходимо адекватно оценивать эти процессы, данные о которых немногочисленны и получены исключительно зарубежными исследователями, которыми также разработана общепринятая модель респираторного тракта [3, 4]. Понятно, что подобные данные важны не только с позиций радиационной гигиены и санитарного надзора за радиационной безопасностью лиц, считающихся здоровыми, и определения профессиональной годности для работы с радиоактивными веществами, но и в случае контакта с другими профессиональными патогенными аэрозолями, например, в лакокрасочной промышленности и пр. Они также являются не менее важными и при заболеваниях бронхолегочной системы с целью оценки возможных нарушений этих процессов, отражающих важнейшие функции ведущих защитных механизмов органов дыхания и способных существенно модулировать радиационные воздействия в негативную сторону [5, 6]. Поэтому их адекватная оценка важна как в совершенствовании профилактики и лечения последствий лучевой нагрузки в результате ингаляций радиоактивных веществ, определении взаимно модулирующего с ней влияния бронхолегочных заболеваний при этом, так и в разработке методов ранней диагностики и лечения этих заболеваний. Наряду с этим, решение данной проблемы позволяет:

- существенно углублять и совершенствовать наши представления и знания о патогенетических особенностях болезней органов дыхания и патологических состояниях, связанных с вредоносными для организма факторами окружающей среды;

- диагностировать на ранних стадиях бронхолегочные заболевания, что является важнейшим, трудным и мало решенным вопросом и осуществляемым, к сожалению, часто поздно, когда помощь больному, как правило, малоэффективна;

- своевременно дифференцировать моногенную и мультифакториальную патологию легких, когда эффективность лечения наиболее высока и потенциально имеются шансы добиться реального существенного успеха в их лечении;

- верифицировать корреляцию между генетическими дефектами и функцией систем органов дыхания на клеточном уровне и осуществлять редактирование генома и поворота патологического процесса вспять;

- осуществлять объективный прямой контроль за: а) действием препаратов разных многочисленных групп, присутствующих на рынке, включая огромное количество дорогостоящих отхаркивающих средств, бронхолитиков, различных групп противовоспалительных препаратов (гормонов, моноклональных антител, антибиотиков, иммунокорректоров и многих других), б) результатами физиотерапевтической, хирургической и генетической коррекции нарушений в бронхолегочной системе;

- реализовывать направленную доставку ингалируемых аэрозолей, существенно повышающую возможности разных диагностических и лечебных технологий;

- расширять спектр, повышать точность прогнозирования эффективности диагностики и планируемого лечения и оптимизировать их стратегию и многое другое.

И если за рубежом имеются многочисленные работы, направленные на изучение отложения ингалированных веществ и МЦК, которым посвящены целые разделы и рубрики, например, в таком авторитетном библиографическом издании, каким является *Index Medicus*, то в отечественной науке они единичные. При этом на сегодняшний день отсутствуют какие-либо стандартные технологии, методики, позволяющие адекватно оценивать эти процессы. Существующая модель респираторного тракта требует совершенствования с учетом влияния разных факторов на эти процессы, включая, например, физическую нагрузку, разные патологические состояния и заболевания и др., которые не изучены за рубежом, а у нас в стране практически не исследуются. Это требует использования соответствующего адекватного метода. Наиболее информативный метод изучения процессов отложения и МЦК как таковых – радиоаэрозольный в силу того, что он является единственным прямым, производимым в условиях *in vivo*, физиологичным, неинвазивным и позволяет оценивать клиренс легких на всех уровнях респираторного тракта [7]. До 2000-х гг. подобный метод был разработан и успешно использован в России [8, 9]. Однако в последующем официально зарегистрированный радиофармпрепарат (РФП), который использовался для этих целей, перестал предлагаться на мировом рынке. В результате этого и известных экономических условий в стране радиоаэрозольный метод для исследования отложения ингалированных веществ и МЦК перестал применяться, что стало огромной проблемой, устранение которой и легло в основу настоящей работы.

Для разработки радиоаэрозольного метода прежде всего требуется наличие соответствующего РФП. Разными исследователями использовались разные индикаторы-метки, по которым можно следить за этими процессами. Однако единственными из них официально зарегистрированными в качестве РФП, предназначенного для этих целей, оказались микросферы альбумина от компании CEA SORIN (Франция) в виде набора «ТСК-5». Они были исследованы нами на предмет аэродинамических свойств с использованием электронной микроскопии и лазерной спектрометрии, а также путем прямого определения распределения аэрозоля в легких радионуклидным методом [7]. Было установлено, что они являются подходящим РФП для исследования процессов отложения и МЦК. Но в силу отсутствия данного РФП и необходимости воссоздания радиоаэрозольного метода в современных реалиях наше внимание привлек сходный по физико-химическим свойствам, включая стабильность соединения, РФП – макроагрегаты альбумина (МАО), выпускаемый в России под торговой маркой «Макротех». Однако проведенное нами в связи с этим исследование его аэродинамических свойств показало, что данный РФП не является оптимальным в этом плане, хотя, возможно, для окончательного вывода о возможности его использования требуется прямая оценка отложения ингалированного радиоаэрозоля, генерируемого из него [10]. Наряду с этим, отечественными учеными были разработаны микросферы альбумина (МСА) [11, 12], потенциал которых указывает на их более значительную оптимальность с позиции аэродинамики для данного целевого использования и требует исследования и оценки этого потенциала, что, возможно, обеспечит разработку конкурентоспособной технологии.

**Цель исследования** – изучить аэродинамические свойства аэрозоля МСА и оценить возможности их использования для радиоаэрозольного исследования процессов отложения ингалированных веществ и МЦК.

### Материалы и методы

Оценка отложения и МЦК значительно зависит от аэродинамических свойств ингалируемого диагностического аэрозоля, генерируемого из МСА, как и эффективность при его использовании в качестве лечебного воздействия [13]. Аэродинамические свойства МСА, включая форму и морфологию частиц, а также распределение их по фракциям с определением их среднего размера, исследовались с помощью сканирующей электронной микроскопии путем изучения 5 мг их сухой дисперсии исходной и полученной из взвеси ее в дистиллированной воде, генерированной ультразвуковым ингалятором. Результирующую взвесь в виде конденсата аэрозоля собирали с помощью предметных стекол и высушивали, а затем отделяли частицы в сухом виде и исследовали. Накануне производилась предварительная оценка с применением оптического микроскопа. Для сканирующей электронной микроскопии образцы материала наклеивали на медные пластины на двухсторонний электропроводный скотч и напыляли на образцы платину в атмосфере аргона (10–20 Па) в камере катодного напыления установки Val-Tec SCD 005 (Бальцерс, Лихтенштейн) в течение 130 с. Далее образцы изучали на сканирующем электронном микроскопе LEO-1430 VP в условиях высокого вакуума с использованием детектора обратно отражённых электронов 4Q BSD (Карл Цейс, Германия) при комнатной температуре, ускоряющем напряжении 19 кВт и рабочем расстоянии 14 мм.

### Результаты исследования

Сравнительная оценка результатов исследования частиц макроагрегатов альбумина, полученных с помощью разных методов в нашей предыдущей работе, свидетельствовала о некотором несоответствии данных, полученных с помощью лазерного дифракционного анализатора и сканирующей электронной микроскопии [10]. Так, последняя четко указывала на наличие агрегатов размером до 10 мкм и выше и отдельных частиц размером около 3–5 мкм, что не дифференцировалось при использовании лазерного дифракционного анализатора, путем применения которого размер исследуемых частиц в среднем определялся около 4,54 мкм. Кроме того, при сканирующей электронной микроскопии, помимо формы и характера поверхности частиц, которые играют значительную роль для их аэродинамического диаметра, можно было определять количество частиц и плотность их распределения в объеме. То есть в этом случае имела место более оптимальная оценка аэродинамических свойств исследуемой дисперсии, столь важная для реализации радиоаэрозольного способа диагностики исследуемых легочных функций и его точности, позволяющая ограничиться использованием сканирующей электронной микроскопии, хотя, возможно, целесообразно использование 2 методов оценки дисперсности. Но в настоящей работе, учитывая вышеизложенное, мы ограничились использованием сканирующей электронной микроскопии.

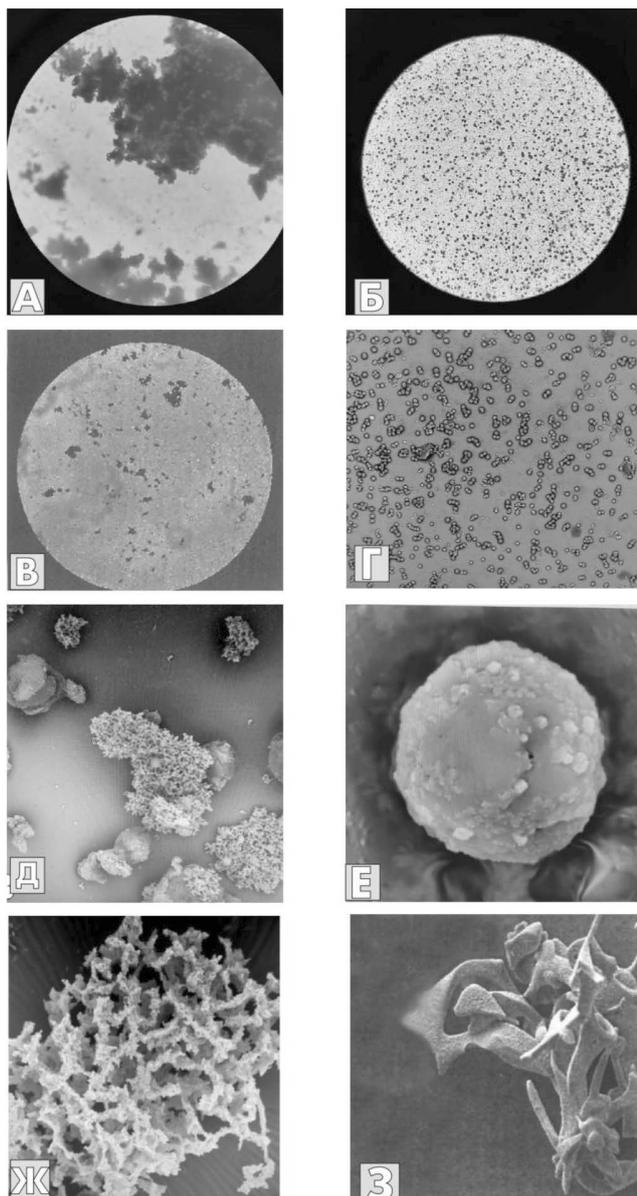
Как и при оптической микроскопии (рис., б), форма частиц МСА, определённая после диспергирования их взве-

си с помощью сканирующей электронной микроскопии, характеризовалась сферичностью и относительно гомогенным характером распределения в относительно узком диапазоне по размерам, составляющем, как и в исходном состоянии испытуемого образца, главным образом 7,14–9,38 мкм (средний около 8 мкм) (рис., г). Конгломерация частиц МСА была относительно небольшой, как это характерно, например, для частиц макроагрегатов альбумина (рис., в, д) [10], при этом частицы МСА четко дифференцировались по границам и были относительно равномерно распределены в поле зрения, что позволяло оценить их морфологию, включая форму, структурную организацию, и оценить фракционное распределение по размерам. И это имело место, наряду с тем, что в исходном состоянии МСА разделить по границам частиц часто было невозможно и в поле зрения они сливались в виде крупных пятен, создавая видимость как бы одной крупной частицы (рис., а), что создает затруднения для статистической обработки данных с позиции оценки фракционного распределения частиц. То есть воздействие жидкости, в которую помещали исходную дисперсию МСА, а также ультразвуковое диспергирование способствовали разделению и относительно равномерному распределению частиц в аэродисперсной системе, что является весьма благоприятной аэродинамической характеристикой. Поверхность частиц на значительном протяжении была относительно гладкой с наличием относительно редких небольших выпуклообразных образований (рис., е).

Все это существенно отличало МСА от макроагрегатов альбумина, исследованных нами в предыдущей работе, для которых как в исходном, так и в результирующем состоянии были присущи: значительная гетерогенность относительно размеров дисперсии (исходный разброс 10–100 мкм), сложная форма и наличие крупных агрегатов, напоминающих губчатые или коралловые структуры с морщинистой поверхностью, значительно увеличивающих эквивалентный диаметр частиц сферической формы (рис., ж, з) [7, 10, 13].

### Обсуждение

Результаты изучения аэродинамических свойств МСА и оценки возможностей их использования для радиоаэрозольного исследования функции отложения ингалированных веществ и МЦК указывают на то, что все физические параметры, касающиеся этих свойств, позволяют благоприятно характеризовать этот РФП с позиции планируемого целевого применения. К ним можно отнести сферичность частиц, относительно небольшой их диапазон по размеру, гладкость поверхности и др. При этом сферичность и гладкость частиц способствуют стабильной характеристике их аэродинамического диаметра [7, 13]. Их относительно небольшие размеры и возможность их контроля оптимизируют место их отложения и обеспечивают достижение в заданном регионе. Сравнительно небольшой диапазон среднего размера частиц меньше отличаться от их аэродинамического диаметра при вдыхании. Все эти свойства предрасполагают к совпадению счетной и массовой концентраций и к более локальному и воспроизводимому отложению в легких, а следовательно, повышают возможности его стандартизации. Как уже упоминалось, важной характеристикой аэродинамических свойств ингалируемого аэрозоля является размер



**Рис.** Оптическая микроскопия (I) и сканирующая электронная микроскопия (II) дисперсии микросфер альбумина (МСА) и макроагрегатов альбумина (МАО): I: А – исходное состояние МСА; Б – МСА из взвеси; В – МАО из взвеси с агломератами. II: Г – дисперсия МСА; Д – агломераты частиц МАО; Е – частица МСА; Ж – частица МАО; З – частица МАО

**[Fig.** Optical microscopy (I) and scanning electron microscopy (II) of the dispersion of albumin microspheres (MSA) and albumin macroaggregates (MAA): I: A – the initial state of the ISA; Б – MSA from suspension; В – MAA from suspension with agglomerates. II: Г – dispersion of MSA; Д – agglomerates of MAA particles; Е – MSA particle; Ж – MAA particle; З – the MAA particle]

его частиц. Размер частиц в испытуемом образце, согласно паспортным данным к РФП, составляет 8–10 мкм. Для исследования согласно поставленным целям, очевидно, желательно применение частиц с более высокой дисперсностью, менее 8 мкм. Это вполне можно реализовать путем использования соответствующих (например, стекляннно-волоконных) фильтров, обеспечивающих выделение фракции с подобным размером частиц. Контроль размера частиц и возможности влияния на него обеспечивают этому РФП использование не только с целью исследования процессов отложения ингаляционных веществ и МЦК, но и для оценки перфузионно-вентиляционного соотношения, а также гидродинамики в кровеносной системе легких с целью диагностики их нарушений. В частности, это может касаться тромбоэмболии легочной артерии, разных форм легочной гипертензии, при которых скintiграфия легких имеет ключевое значение [14]. Необходимо подчеркнуть, что разработка отечественных РФП особенно важна в условиях современного рынка, когда секционные воздействия существенно ограничивают возможности использования зарубежных РФП или материалов, позволяющих их получать. Это существенно удешевляет технологию исследования и делает ее конкурентоспособной и в большей мере в случае обладания технологическими преимуществами.

Говоря о целесообразности использования РФП в виде МСА для исследования процессов отложения и МЦК, его аэродинамических свойствах, во многом определяющих эту целесообразность, нельзя не коснуться уровня предполагаемой возможной лучевой нагрузки, которая также вносит значительный вклад в определение целесообразности подобного использования. Во-первых, она соответствует допустимым уровням, что подтверждено многолетними исследованиями в области радионуклидной диагностики, в том числе и с аналогичными по своей сути препаратами, в частности, как мы упоминали в работе, МАО (Макротехом). Во-вторых, надо принимать в расчет, что, согласно литературным данным, лучевая нагрузка при перфузионной скintiграфии легких даже выше<sup>1</sup>. При этом нужно иметь в виду, что исходная активность, вводимая во флакон для приготовления РФП из МСА для ингаляционной динамической скintiграфии, должна быть выше. Обусловлено это тем, что в дыхательные пути попадает всего 1/10 от исходной диспергируемой взвеси [15], а также фактом влияния эффективной элиминации ингалянта из проводящих дыхательных путей за счет МЦК, что, естественно, уменьшает лучевую нагрузку. Поэтому лучевая нагрузка может быть меньше той, которая имеет место при перфузионной скintiграфии.

### Заключение

Таким образом, изучены аэродинамические свойства отечественного РФП, МСА, и установлено, что они

<sup>1</sup> Методические указания. 2.6.1. 3700-21. 31.08.2021. Гигиена. Радиационная гигиена. Ионизирующее изучение. Радиационная безопасность. Оценка и учёт эффективных доз у пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований [Methodical instructions. 2.6.1. 3700-21. 08/31/2021 Hygiene. Radiation hygiene. Ionizing study. Radiation safety. Evaluation and accounting of effective doses in patients during radionuclide diagnostic studies. (In Russ.)]

являются оптимальными для исследования процессов отложения и МЦК. Данная констатация указывает на новые перспективы и возможности в оценке этих и других клинически значимых процессов с помощью отечественного инновационного импортозамещающего РФП. Для окончательного суждения о возможностях использования МСА для радиоаэрозольного исследования отложения ингалированных веществ и МЦК целесообразна прямая оценка их отложения в легких, что требует осуществления определенных стандартных этапов исследования данного РФП для его внедрения в клиническую практику и привлечения учреждений, причастных к созданию МСА.

#### Сведения о личном вкладе авторов в работу над статьей

Кобылянский В.И. осуществлял общее руководство работой, исследование, анализ полученных данных и литературы. Написал черновик рукописи и представил окончательный вариант в редакцию журнала.

Чечеткина О.Б. выполняла анализ литературы и полученных данных, а также редакцию промежуточного варианта статьи.

#### Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Сведения об источнике финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Литература

- Comparative Dosimetry of Radon in Mines and Homes. Panel on Dosimetric Assumptions Affecting the Application of Radon Risk Estimates. Board on Radiation Effects Research. National Research Council. National Press. Washington: D.C.; 1991.
- Oberdörster G. Lung particle overload: implications for occupational exposures to particles // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 1995. Vol. 21, No 1. P. 123-35. doi: 10.1006/rtp.1995.1017.
- Human respiratory tract model for radiological protection. A report of a Task Group of the International Commission on Radiological Protection. Publication 66 // *Annals of the ICRP*. 1994. Vol. 24, No (1-3). P. 1-482. ID: 7726471.
- Калистратова В.С., Беляев И.К., Жорова Е.С. и др. Под общей ред. д.м.н. В.С. Калистратовой. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. М.: ФМБУ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2012. 464 с.
- Bailey K.L. Aging Diminishes Mucociliary Clearance of the Lung // *Advances in Geriatric Medicine and Research*. 2002. Vol. 4, No 2. P. e220005. doi: 10.20900/agmr20220005.
- Möller W., Häussinger K., Ziegler-Heitbrock L., Heyder J. Mucociliary and long-term particle clearance in airways of patients with immotile cilia // *Respiratory Research*. 2006. Vol. 7, No 1. P. 10. doi: 10.1186/1465-9921-7-10.
- Кобылянский В.И. Мукоцилиарная система. Фундаментальные и прикладные аспекты. М.: Бином, 2008. 416 с.
- Кобылянский В.И., Артюшкин А.В. А.с. СССР SU 1 387 982 А1. Способ определения экскреторной функции лёгких. 1988.
- Кобылянский В.И. А.с. SU 1602469 А1 СССР. Способ определения функции мукоцилиарного аппарата легких. 1990.
- Кобылянский В.И., Кудашева Т.В., Березина М.Г. и др. Методы и средства измерений аэродинамических параметров частиц аэродисперсной системы для оценки возможностей динамической аэрозольной скинтиграфии лёгких // *Измерительная техника*. 2023. № 5. С. 61-67. doi.org/10.32446/0368-1025it.2023-5-61-67.
- Петриев В.М., Скворцов В.Г., Смахин Л.А., Рыжикова Т.П. Нейтронно-активационный способ получения микросфер альбумина – потенциального радиофармпрепарата для лечения онкологических заболеваний // *Радиохимия*. 2005. № 3. С. 274-277.
- Каприн А.Д., Иванов С.А., Петриев В.М. и др. Способ получения меченных радионуклидом микросфер. Патент № 2724880. 2020. Бюлл. №18.
- Scheuch G., Bennett W., Borgström L., et al. Deposition, imaging, and clearance: what remains to be done? // *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 2010. Vol. 23, Suppl. 2. P. 39-57. doi: 10.1089/jamp.2010.0839.
- Медведев А.П., Федоров С.А., Трофимов Н.А., Целоусова Л.М. Ошибки диагностики и лечения тромбозов легочной артерии // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021. Т. 14. № 1. С. 54-59. DOI: 10.17116/kardio20211401154.
- Ball D.R., McGuire B.E. Airway pharmacology. In Hagberg C.A., editor, Benumof and Hagberg's airway management. 3rd ed. Philadelphia, PA.: Elsevier. 2013. P. 159-183. e9 doi: 10.1016/B978-1-4377-2764-7.00006-3.

Поступила: 13.07.2023 г.

**Кобылянский Вячеслав Иванович** – доктор медицинских наук, профессор образовательного центра Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России. **Адрес для переписки:** 115628, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; E-mail: kobylyansky@mail.ru

ORCID: 0000-0002-1523-9669

**Чечеткина Ольга Борисовна** – заведующая радиоизотопным отделением Федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

**Для цитирования:** Кобылянский В.И., Чечеткина О.Б. Оценка микросфер альбумина для радиоаэрозольного исследования отложения ингалированных веществ и мукоцилиарного клиренса // *Радиационная гигиена*. 2024. Т. 17, № 1. С. 69-75. DOI: 10.21514/1998-426X-2024-17-1-69-75

## Evaluation of the possibilities of using albumin microspheres for radioaerosol study of the deposition of inhaled substances and mucociliary clearance

Vyacheslav I. Kobylansky<sup>1</sup>, Olga B. Chechetkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Educational Center of the Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

*The need to study and evaluate the leading protective mechanisms of the respiratory system remains one of the key, but unresolved problems of modern medicine, concerning both radiation hygiene and toxicology, and pulmonology. The model of the respiratory tract presented by the ICRP only partially addresses them, significantly limiting the feasibility and possibilities of its use. The solution of this problem undoubtedly contributes to the improvement of methods of prevention and treatment from the effects of incorporative radionuclides entering by inhalation, as well as methods for diagnosing and treating respiratory diseases aimed at the earliest stages of their pathogenesis, given that the processes of deposition of inhaled substances and lung clearance directly depend both therapeutic and pathogenic effects. This is especially relevant when there is a danger of contamination with radioactive waste, when there is an urgent need to deal with highly pathogenic influence and its consequences. The most informative method for studying the processes of deposition of inhaled substances and mucociliary clearance is radioaerosol. However, due to the circumstances, there are no radiopharmaceuticals that could be used for such a study since the 2000s, which prompted us to carry out this work. At the same time, albumin microspheres labeled with <sup>99m</sup>Tc are considered potentially suitable, but not studied radiopharmaceuticals in this regard. The aim of the work was to study the aerodynamic properties of albumin microspheres and evaluate the possibilities of their use for radioaerosol study of the processes of deposition of inhaled substances and mucociliary clearance. The aerodynamic properties of albumin microspheres were studied using optical and scanning electron microscopy by studying their dry dispersion, initial and obtained from its suspension in distilled water, generated by an ultrasonic inhaler according to the developed technology. The results indicated that the dispersible particles were characterized by sphericity, clear boundary differentiation and a relatively homogeneous distribution of particles with a relatively narrow size range (spread 1–2.5 μm) and little conglomeration, as well as a smooth surface. Conclusion. The investigated albumin microspheres are suitable for radioaerosol study of the processes of deposition of inhaled substances and mucociliary clearance.*

**Key words:** radiopharmaceutical, albumin microspheres, aerosol dispersion, shape and morphology of particles, deposition processes and mucociliary clearance.

### Personal contribution of the authors

Kobylansky V.I. provided general supervision of the work, research, and analysis of the data and literature obtained. Wrote a draft of the manuscript and submitted the final version to the editors of the journal.

Chechetkina O.B. performed an analysis of the literature and the data obtained, as well as editing an intermediate version of the article.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Funding

The study was not sponsored.

### References

1. Comparative Dosimetry of Radon in Mines and Homes. Panel on Dosimetric Assumptions Affecting the Application of Radon Risk Estimates. Board on Radiation Effects Research. National Research Council. National Press. Washington, D.C. 1991.
2. Oberdörster G. Lung particle overload: implications for occupational exposures to particles. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 1995;21(1): 123-35. doi: 10.1006/rtp.1995.1017.
3. Human respiratory tract model for radiological protection. A report of a Task Group of the International Commission on Radiological Protection. Publication 66. *Annals of the ICRP*. 1994;24(1-3): 1-482. ID: 7726471.
4. Kalistratova VS, Belyaev IK, Igor K, Zhorova ES. Under the general editorship. MD V.S. Kolistratova. Radiobiology of incorporated radionuclides. Moscow: Federal biomedical agency of Burnazyan; 2012. 464 p. (In Russian).
5. Bailey KL. Aging Diminishes Mucociliary Clearance of the Lung. *Advances in Geriatric Medicine and Research*. 2022;4(2): e220005. doi: 10.20900/agmr20220005.
6. Möller W, Häussinger K, Ziegler-Heitbrock L, Heyder J. Mucociliary and long-term particle clearance in airways of patients with immotile cilia. *Respiratory Research*. 2006;7(1): 10. doi: 10.1186/1465-9921-7-10.

**Vyacheslav I. Kobylansky**

Educational Center of the Research Institute of Pulmonology

**Address for correspondence:** Orekhovy blvd., 28, Moscow, Russia, 115682; E-mail: kobylansky@mail.ru

7. Kobyl'yansky VI. Mucociliary system. Fundamental and applied aspects. Moscow: Binom; 2008. 416 p. (In Russian).
8. Kobyl'yansky VI, Artyushkin AV. SU 1 387 982 A1. A method for determining the excretory function of the lungs. 1988 (In Russian).
9. Kobyl'yansky VI. SU 1602469 A1. A method for determining the function of the mucociliary apparatus of the lungs. 1990. (In Russian).
10. Kobyl'yansky VI, Kudasheva TV, Berezina MG, Magomedov TM, Belenkiy DI. Methods and means for measuring the aerodynamic parameters of particles of an aerodisperse system to assess the possibilities of dynamic aerosol scintigraphy of the lungs. *Izmeritel'naya tekhnika = Measuring technology*. 2023;5: 61-67. (In Russian) doi: org/10.32446/0368-1025it.2023-5.
11. Petriev VM, Skvortsov VG, Smakhtin LA, Ryzhikova TP. Neutron-activation method for obtaining albumin microspheres – a potential radiopharmaceutical for the treatment of oncological diseases. *Radiokhimiya = Radiochemistry*. 2005;3: 274-277. (In Russian).
12. Kaprin AD, Ivanov SA, Petriev VM, Vlasova OP, Ryzhikova TP, Nerozin NA, et al. Method for obtaining radionuclide-labeled microspheres. Patent № 2724880-2020 Bull. No. 18. (In Russian).
13. 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(2): 39–57. <https://doi.org/10.1089/jamp.2010.0839>.
14. Medvedev AP, Fedorov SA, Trofimov NA, Tselousova LM. Mistakes in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Cardiology and cardiovascular surgery*. 2021;14(1): 54-59. (In Russian). DOI: 10.17116/kardio20211401154.
15. Ball DR, McGuire BE. Airway pharmacology. In Hagberg CA, editor, Benumof and Hagberg's airway management. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013. P. 159-183. e9 doi: 10.1016/B978-1-4377-2764-7.00006-3.

Received: July 13, 2023

**For correspondence: Vyacheslav I. Kobyl'yansky** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Educational Center of the Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Orekhovy blvd., 28, Moscow, Russia, 115682; E-mail: kobyl'yansky@mail.ru)

ORCID: 0000-0002-1523-9669

**Olga B. Chechetkina** – Head of the Radioisotope Department of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

**For citation: Kobyl'yansky V.I., Chechetkina O.B. Evaluation of the possibilities of using albumin microspheres for radioaerosol study of the deposition of inhaled substances and mucociliary clearance. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2024. Vol. 17, No. 1. P. 69-75. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2024-17-1-69-75**