

ФАРМАКОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ИЗОТОПНО БЕЛЯЗАНИ ДЪЛГОВЕРИЖНИ ФЕНИЛАЛКАНОВИ КИСЕЛИНИ ВЪРХУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ЖИВОТНИ

И. Манолов

Катедра по фармацевтична химия, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

PHARMACOLOGICAL INVESTIGATION OF ISOTOPICALLY LABELLED LONG CHAIN PHENYLALCANOIC ACIDS ON EXPERIMENTAL ANIMALS

I. Manolov

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

Резюме:	Изотопно белязаните дълговерижни ω -фенилалканови киселини с права и разклонена верига са изследвани върху различни видове експериментални животни за установяване на фармакологичните им ефекти с оглед приложението им за диагностика и лечение на сърдечно-съдови заболявания.
Ключови думи:	изотопно белязани фенилалканови киселини, кардиомиопатия, миокардна резорбция, изображение на сърдечния мускул
Адрес за кореспонденция:	Илия Манолов, Катедра по Фармацевтична химия, Фармацевтичен факултет, Медицински университет, ул. „Дунав“ № 2, 1000 София, тел. 02 92 36 519
Abstract:	The isotopically labelled long chain ω -phenylalkanoic acids with straight and methyl branched carbon chain were tested on different species of experimental animals for the establishment of the pharmacological effects because of their application for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases.
Key words:	isotopically labelled phenylalkanoic acids, experimental animals, cardiomyopathy, myocardial resorption
Address for correspondence:	Iliia Manolov, Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University, 2 Dunav St, Bg – 1000 Sofia, tel.: +359 2 9236 519

ИЗСЛЕДВАНЕ ПРИ ГРИЗАЧИ

Изследване при мишки

Изотопно белязаните дълговерижни фенилалканови киселини се прилагат върху експериментални животни след разтваряне в кръвен серум или в 4% разтвор на човешки албумин. След инжектиране в мишки и зайци е установено, че маркерът се акумулира в сърдечния мускул и се сканират ясни снимки [1]. Същите автори съобщават, че 32% от инжектираната доза се акумулира в сърдечния мускул на мишка една минута след въвеждането. *o*-изомерът показва по-слаба сърдечна резорбция от *p*-изомера [2, 3]. Показано е влиянието на нисши и висши алканови киселини върху миокардната резорбция на изотопно белязана ω -фенилпентадеканова киселина. Дълговерижните мастни киселини, например 2-бромопалмитиновата (2-бромохексадеканова), понижават миокардната резорбция поради вероятно блокиране транспорта на мастни киселини в клетката [4].

Японски автори изследват приложимостта на изотопно белязани мастни киселини при изображението на сърдечния мускул с оглед диагностициране на кардиомиопатия чрез сравняване на миокардното разпределение с $^{201}\text{TlCl}$. Опитите се провеждат с хамстери (Syrian) на възраст 25 седмици. Показано е, че миокардно изображение при прилагане на изотопно белязани фенилалканови киселини е по-информативно за ранното откриване на миокардна дегенерация в сравнение с Tl в случаи с кардиомиопатия [5]. Подобни са резултатите от изследванията на Kurata и сътр. [6] при използване на 15-(*p*-йодофенил)-3-*R,S*-метилпентадеканова киселина при кардиомиопатия. Изследванията са проведени върху кардиомиопатични сирийски хамстери и здрави животни на възраст 5-8 месеца.

Проведено е автордиографично изследване на миокарден метаболизъм на мастни киселини при мишки с експериментален диабет в

сравнение със здрави контроли, като се използва $[^{125}\text{I}]$ -йодофенилпентадеканова киселина. Установено е понижение на мастнокиселинния метаболизъм при мишките с експериментален диабет в сравнение с контролната група [7].

По-късни изследвания потвърждават наличието на диабетна кардиомиопатия при животни със захарен диабет. Изследването си поставя твърде отговорната задача да оцени миокардния метаболизъм на мастни киселини при мишки с експериментален диабет и контролни мишки с $[^{125}\text{I}]$ -ВМІРР в гладуващо и негладуващо състояние. Резултатите показват значително по-малко оползотворяване на мастните киселини от сърцата на мишки с експериментален диабет в сравнение с контролните животни – гладуващи и негладуващи [8].

Изследване при плъхове

In vitro и *in vivo* върху плъхове са изследвани биоразпределението, плазменният клирънс и екскрецията на ω -(p - $[^{123}\text{I}]$ -йодофенил)пентадеканова киселина. Установено е, че максимална резорбция на маркера в сърдечния мускул се постига за 1 минута. *In vivo* изследванията показват много бърз плазмен клирънс – 94% за 3 минути, което означава слабо свързване на маркера с плазмените белтъци. Посочени са главните радиоактивни метаболити – $[^{123}\text{I}]$ -йодохипурова киселина и p - $[^{123}\text{I}]$ -йодобензоена киселина. Белязаната хипурова киселина почти количествено се екскретира в урината. Метаболизмът е твърде бърз. Дори 3 минути след инжектиране метаболитите могат да се намерят в кръвния ток. Тоталното екскретирано количество на радиоактивното вещество за 48 часа е 56% [9].

Показано е, че p - $[^{125}\text{I}]$ -йодофенилпентадеканова киселина се акумулира в миокарда. Това може да се визуализира с конвенционална γ -лъчева сцинтиграфия. Нуклидът се инжектира интравенозно в мъжки Spague-Dawley плъхове. След 2.5, 5.0, 10.0 и 30.0 min сърцата се отстраняват хирургично и липидите се екстрахират с хлороформ-метанолна смес. Установено е, че резорбцията в миокарда достига максимална стойност след 2.5 минути и 95% от ^{125}I се намира в сърдечните липидни фракции. Над 65% от маркера се откриват в сърдечните триглицериди и около 10% – в мембранните фосфолипиди с преобладаващ фосфатидилхолин и фосфатидилетаноламин [10].

Reske и съавт. [11] сравняват резорбцията на тъканни липиди, белязани *in vivo* с 15-(p - $[^{123}\text{I}]$ -йодофенил)пентадеканова киселина и $[1\text{-}^{14}\text{C}]$ -палмитинова киселина. Изследванията са проведени върху силно анестезирани с пентобар-

битал Wistar плъхове в тъкани с високопроменливи степени на превръщане на свободните мастни киселини. Установени са идентична резорбция и метаболитен път.

Доказано е, че ω -(p - $[^{123}\text{I}]$ -йодофенил)пентадеканова киселина, инжектирана в плъхове, бързо се резорбира в сърдечния мускул и в по-малка степен в черния дроб и бъбреците [12].

Изследвани са резорбцията, разпределението и метаболизма на ^{123}I - и ^{14}C -белязани мастни киселини в мъжки плъхове Spague-Dawley с експериментален захарен диабет, предизвикан от стрептозотоцин. Показано е предимството на белязаните с ^{123}I мастни киселини в откриването на метаболитни смущения [13].

Изследвана е кинетиката на разпределение на различни мастни киселини, белязани със $[^{123}\text{I}]$ -йод и $[^{14}\text{C}]$ -въглерод в сърце на нормален плъх и плъх с експериментален диабет. Използвани са йодохептадеканова, йодофенилпентадеканова (o - и p -изомери), стеаринова (октадеканова) и палмитинова (хексадеканова) киселина. Показано е предимството на p - $[^{123}\text{I}]$ -йодофенилпентадекановата киселина [14].

Миокардното разпределение на 15- p - $[^{131}\text{I}]$ -йодофенил-3-(R,S)-метилпентадеканова и $[^{14}\text{C}]$ -3-(R,S)-метилхептадеканова киселина се сравнява в нормотензивни и хипертензивни плъхове. Миокардното разпределение на двата маркера е почти хомогенно в нормотензивните плъхове и твърде хетерогенно в хипертензивните сърца с намалена резорбция в ендокардиалната област. Показано е, че 15- p - $[^{131}\text{I}]$ -йодофенил-3-(R,S)-метилпентадекановата киселина може да се ползва за откриване на регионални промени на миокардната резорбция на мастни киселини при пациенти с хронична и остро настъпила артериална хипертензия [15].

Lenzhofer и Dudczak [16] изследват влиянието на доксорубицина върху миокардното разпределение на мастни киселини в нетретирани и третирани плъхове. Установено е, че ^{131}I - p -ІРРА може да се използва при пациенти, подложени на терапия с доксорубицин, за да се докажат евентуални доксорубицин-индуцирани ефекти върху утилизиранието на мастните киселини от миокарда.

В изолирани сърца от Langendorff-плъхове се изследват фармакокинетиката и фармакодинамиката на изотопно белязана 15-(p -йодофенил)-3-(R,S)-метил-пентадеканова киселина, чийто метаболит е йод-белязана бензоена киселина. Установен е бавен миокарден клирънс на 15-(p -йодофенил)-3-(R,S)-метилпентадекановата киселина в изолирани сърца и се отделя хидроксилиран метаболит. Подобен продукт може да бъде

намерен по време на миокардния клирънс на същия нуклид *in vivo* [17].

Ambrose u съавт. [18] изучават миокардното разпределение в липидните депа и субклетъчното разпределение на радиобелязани метил-разклонени мастни киселини у плъхове в условия на 24-часов глад и нормално хранене.

Проведено е сравнително проучване на метаболизма и кинетиката на 16-йодохексадеканова киселина и 15-р-йодофенилпентадеканова киселина в изолирано сърце на плъх. *In vitro* опитите показват по-висок относителен афинитет към 15-р-йодофенилпентадекановата киселина, отколкото към 16-йодохексадекановата киселина [19].

Ogata [20] изучава миокардната резорбция на [¹²⁵I]-йодофенил-β-метилпентадеканова киселина при плъхове, третирани с адриамицин. Резултатите показват, че адриамицинът предизвиква намаление в миокардната резорбция на маркираната мастна киселина. Това дава основание да се допусне, че йод-белязаната миокардна скintiграфия може да се използва за определяне на митохондриалната функция при пациенти със сърдечни пороци.

Taniguchi [21, 22] изследва приложимостта на радиоiodирана метил-разклонена мастна киселина с оглед използването на фотонно-емисионна лъчева компютърна томография (SPECT). Показано е, че радиоiodираната β-метил-ω-фенилпентадеканова киселина е подходяща за SPECT изображение и ще осигури нова информация за метаболизма на мастни киселини.

De Grado u съавт. [23] предлагат количествен метод за изследване на миокардната кинетика на 15-р-[¹²⁵I]-йодофенилпентадеканова киселина в изолирано перфузно работещо сърце на плъх.

С оглед оценяване жизнеността на миокардни клетки е проведено изследване при млади (4 месеца) и възрастни (29 месеца) женски Wistar плъхове чрез анализ на бавно метаболизиращ радиобелязан мастнокиселинен аналог – 15-р-йодофенил-β-метилпентадеканова киселина. С три различни техники на изотопно белязване е показано, че при млади плъхове не се забелязват миокардни поражения. При застаряващите плъхове се откриват съществено поразени миокардни области, локализирани в левия вентрикулен ендокард, което се изразява в намалена резорбция на маркираната мастна киселина. Най-вероятно това отговаря на редуцирания брой на кардиомиоцити и/или на намалено аеробно субстратно включване, успоредно с развитието на фиброза [24].

Tazawa u съавт. [25] съобщават за нови контрастни средства, съдържащи радиоiodиран агент. Инжекционната смес съдържа 15-р-[¹²³I]-йодофенил-9-метилпентадеканова киселина – хидроксипропил-β-циклодекстрин и вода. Пет минути след инжектиране на тази смес най-висока радиоактивност се открива в сърцето и черния дроб на третирани плъхове.

Zeng u съавт. [26] изследват *in vivo* кинетиката на р-¹²⁵IPPA у плъхове след предизвикан с добутамин стрес с оглед разработване на метод за миокардно изобразяване в клинични условия. Третирани и контролните плъхове (по 24 в група) се убиват последователно 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 25 минути след инжектиране на р-¹²⁵IPPA. Радиоактивността в сърце, кръв, бял дроб, черен дроб и бъбреци се изчислява като процент от инжектираната доза на грам тъкан. Измерват се също така серумните нива на глюкоза, кетонни вещества и триглицериди. Сърдечната резорбция на плъховете в стрес е 1,5 пъти по-висока от контролните животни. В интервала между 1-7 мин съотношението на радиоактивността сърце/кръв е 1,8 пъти по-голямо при третирани в стрес животни. β-окислението вероятно се ускорява и серумните нива на триглицеридите са по-ниски 1-2 минути след инжектирането на животните, третирани с добутамин.

Mochizuki et al. [27] провеждат серийно изследване с оглед определяне метаболизма на мастни киселини в хипертрофичен миокард у хипертензивни плъхове. Изследването се провежда с Wistar-Kyoto плъхове с четири контролни групи, на възраст съответно 12, 15, 18 и 51 седмици. Плъховете се инжектират с 15-р-[¹²⁵I]-йодофенил-β-метилпентадеканова киселина и ²⁰¹TlCl едновременно. Натрупването на всеки радиомаркер в миокарда се определя с γ-брояч.

Wu, Chunying [28] съобщава за *in vivo* изучаване фармакокинетиката и фармакодинамиката на 15-р-([¹²⁵I]-IPPA като миокард-изобразяващ агент. Посочено е времето за полуелиминиране в миокарда – 3,8 минути. Максималната резорбция в щитовидната жлеза е само 0,005% на 120-ата минута.

Jingbo u съавт. [29, 30] съобщават резултати от изследване на тъканно разпределение на 15-р-([¹²⁵I]-йодофенил)-β-метилпентадеканова киселина в Sprague-Dawley плъхове и влияние то на кръвния ток върху миокардната резорбция на маркираната мастна киселина. Установено е, че разклонената мастна киселина показва по-висока миокардна резорбция и по-дълго миокардно задържане. Поради това тя може да се използва като маркер на миокардна перфузия за SPECT.

ИЗСЛЕДВАНЕ ПРИ ДРУГИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ МОДЕЛИ

Съобщава се за проведени изследвания с помощта на PET (фотонно-емисионна томография) на нормални и инфарцирани кучешки сърца с ω -(p - ^{123}I -йодофенил)-пентадеканова киселина. Маркерът показва бързо елиминиране от кръвта за около 1-2 минути в първата фаза. Изотопно белязаната дълговерижна карбоксилна киселина ясно визуализира левия вентрикуларен миокард. Инфарктите се забелязват като области с по-ниска радиоактивност. Полувремето на клирънс при нормален миокард е 41.5 мин, а при инфарциран – 202 мин [31].

Проведено е изследване с оглед оценяване способността на йодирана мастна киселина – 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-пентадеканова киселина, за диагностика на болно сърце от временно или постоянно запушване на коронарната артерия. Изследвани са 11 кучета, които претърпяват 90-120 минути фиксирано запушване на лявата венечна низходяща коронарна артерия и 8 кучета със запушване в продължение на 90 мин и след това 90 мин отпушване. Използват се и 5 контролни кучета. След инжектиране на ^{123}I -IPPA в определена доза контролните кучета показват относително постоянна резорбция и клирънс в съответните леви вентрикуларни области. Кучетата с постоянно запушена лява низходяща коронарна артерия показват области с намалена резорбция, съответстваща на инфарцираните участъци. Томографският анализ на резорбцията и клирънса позволява използването на ^{123}I -IPPA за неинвазивна диагностика на лявокамерните поражения, предизвикани от постоянно или временно запушена лява низходяща коронарна артерия [32].

Schoen и съавт. [33] обсъждат миокардната резорбция на p - ^{123}I -(йодофенил)-пентадеканова киселина при куче. При нормален и остър исхемичен миокард се намира умерено нарастване на акумулацията на маркера [34, 35].

Westera и съавт. [36, 37] изучават миокардната резорбция на изотопно белязани с йод фенилалканови киселини и $^{201}\text{TlCl}$ при експериментална исхемия. Изследвани са 17- ^{131}I -йодохептадеканова киселина, 15- p - ^{123}I -(йодофенил)-пентадеканова киселина и $^{201}\text{TlCl}$ и е определена резорбцията в кучешко сърце в състояние на исхемия. Белязаните мастни киселини се оказват подходящи маркери за изобразяването на сърдечния мускул.

Miller и съавт. [38] съобщават за използване на 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-3-метилпентадеканова

киселина при откриване на промени в резорбцията в постисхемичен миокард. Маркерът идентифицира зони, характерни за исхемично сърце.

Kawamura [39] показва, че β -метил- ω -(p - ^{123}I -йодофенил)-пентадеканова киселина е полезна за изображението на миокарда при зайци и кучета. Тя се акумулира бързо (2-4 мин след инжектиране) в сърдечния мускул на експерименталните животни и се задържа около 30 мин. В модел на остър инфаркт при куче, инфарктната област ясно се очертава.

Nishimura [40] и *Moradhani* [41] показват, че комбинираното приложение на 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-3-метилпентадеканова киселина и ^{201}Tl за изображението на миокарда дава различна информация за зоната на инфаркт и исхемия, както и да се разграничат зоните на инфаркт и исхемия.

Visser et al. [42] оценяват разпределението на изотопно белязани липиди в миокарда и в артериална и коронарна синусна кръв след инжектиране. Резултатите показват, че нивата на резорбция са различни при покой и по време на физически усилия.

Kawamura [43] изследва приложимостта на изотопно белязани мастни киселини с прави вериги за миокардно изображение. Показано е, че при остър миокарден инфаркт със запушване в лявата низходяща коронарна артерия резорбцията е по-слаба. Това спомага за диагностиката и на миокардни метаболитни дефекти (напр. кардиомиопатия), а също така и за исхемични сърдечни пороци.

Sloof et al. [44] провеждат сравнително изследване върху резорбцията, окислението и липидното разпределение на изотопно белязана 17-йодохептадеканова киселина, 15(p -йодофенил)-пентадеканова киселина и 15-(p -йодофенил)-3,3-диметилпентадеканова киселина в нормален кучешки миокард. Установено е, че 15-(p -йодофенил)-3,3-диметилпентадекановата киселина претърпява в незначителна степен окисление, а главно се инкорпорира в триглицеридите. За същия маркер разпределението в сърце/кръв > 10:1. Тези резултати представят 15-(p -йодофенил)-3,3-диметилпентадекановата киселина като надежден маркер за изучаване на мастнокиселинната резорбция с помощта на SPECT.

Reinhard et al. [45] оценяват изотопно белязаните мастни киселини като вещества с уникални метаболитни свойства, което позволява използването им като маркери за миокардната перфузия. Експерименталните животни се инту-

бират, вентилират и се наблюдава артериално-то налягане. Направена е лява торакотомия, след което i.v. е инжектиран маркерът. Наблюдавани са разлики в миокардното разпределение на маркера в здрава тъкан и в областта на коронарното запушване.

Nohara et al. [46] изучават способността на 15-(p-[¹²³I]-йодофенил)-3-метилпентадекановата киселина да отрази миокардния липиден метаболизъм.

Резорбцията на радиомаркера корелира добре с липидния метаболизъм и тъканните нива на аденозинтрифосфата. Това определя 15-(p-[¹²³I]-йодофенил)-3-метилпентадекановата киселина като подходящ маркер при диагностиката и диференциалната диагноза на миокарден инфаркт и исхемия в острата фаза на исхемични епизоди. Подобни изводи прави и *Hosokawa* [47] относно използването на този маркер за диагностика на исхемично сърдечно заболяване, кардиомиопатия и митохондриална енцефаломиопатия.

Ritman [48] съобщава за намерена хетерогенност по отношение на миокардната резорбция на мастнокиселинен маркер – p-[¹²⁵I]-йодофенилпентадеканова киселина в стената на свинско сърце.

Renstrom et al. [49] изучават сравнително 15-(p-[¹²⁵I]-йодофенил)-3-(R,S)-метилпентадеканова киселина и 14 [¹⁸F]-флуоро-6-тиохептадеканова киселина при експериментални прасета в състояние на кислородна недостатъчност, дължаща се на исхемия и хипоксия. При исхемичните състояния се наблюдава намалена резорбция на маркера.

Yang et al. [50] използват синтетичната [¹²³I]-маркирана йодофенилпентадеканова киселина за установяване на миокардна жизнеспособност. Изучена е кинетиката на резорбция и клирънс на този маркер в модели на куче с исхемия и инфаркт. Получените резултати показват, че използването на IPPA е полезно за оценка на миокардната жизнеспособност, каквато съществува при пациенти с хронично коронаро-артериално заболяване и потисната функция на лявата камера. Установено е, че ако [¹²³I]-IPPA се приложи непосредствено след реперфузия вследствие на удължено коронарно запушване, се получават фалшиво положително повишени данни за степента на жизнеспособност. Следователно маркерът се оказва неподходящ за прогнозиране обратимостта на лезионните процеси в съседство с инфарктираната тъкан.

Библиография

1. Machulla H.-J., M. Marsmann, K. Dutschka. Biochemical concept and synthesis of a radioiodinated phenylfatty acid for in vivo metabolic studies of the myocardium. *Eur. J. Nucl. Med.*, **5**, 1980, № 2, 171-173.
2. Machulla H.-J., M. Marsmann, K. Dutschka. ω-(¹³¹I-Phenyl)-pentadecanoic acid, a highly promising radioiodinated fatty acids for myocardial imaging studies. *J. Radioact. Isot. Klin. Forsch.*, **14**, 1980, № 1, 363-368.
3. Dans H. J., S. N. Reske, H.-J. Machulla et al. Phenylpentadecanoic acid, a highly promising radioiodinated fatty acid for myocardial imaging studies. II. Biodistribution in mice and rabbits. *Radioakt. Isot. Klin. Forsch.*, **14**, 1980, № 1, 369-376.
4. Machulla H.-J., E. J. Knust, K. Vyska, M. Wolf. Effects of propionic acid and 2-bromopalmitic acid on the uptake of fatty acid in heart tissue of mice. *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **136**, 1989, № 4, 247-256.
5. Nishimura T., M. Sago. Comparison of myocardial thallium and β-methyl-iodophenylpentadecanoic acid (BMIPP) distribution in cardiomyopathic hamster. *Kaku Igaku* **26**, 1989, № 7, 897-900.
6. Kurata Ch., A. Kobayashi, N. Yamazaki. Dual tracer autoradiographic study with thallium-201 and radioiodinated fatty acid in cardiomyopathic hamsters. *J. Nucl. Med.*, **30**, 1989, № 1, 80-87.
7. Oshima M., Sh. Higashi, Y. Kikuchi et al. Autoradiographic study of myocardial fatty acid metabolism in diabetic mouse using ¹²⁵I-BMIPP. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, **56**, 1996, № 3, 137-138.
8. Oshima M., Sh. Higashi, Y. Kikuchi et al. Myocardial fatty acid metabolism in diabetic mice with ¹²⁵I-BMIPP. *Ann. Nucl. Med.*, **12**, 1998, № 3, 133-137.
9. Ercan M., R. Senekowitsch, S. Bauer. In vivo and in vitro studies with ω-(p-¹²³I)-phenylpentadecanoic acid in rats. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **34**, 1983, № 11, 1519-1524.
10. Chien K. R., A. Han, J. White, P. Kulkarni. In vivo esterification of a synthetic iodine-125-labeled fatty acid into cardiac glycerolipids. *Am. J. Physiol.*, **245**, 1983, № 4, H693-H697.
11. Reske S. N., W. Sauer, H.-J. Machulla, E. J. Knust et al. Comparative evaluation of labeling patterns and turnover of lipids, tagged by 15-(p-iodo-¹²³I)-phenylpentadecanoic and [¹⁴C]palmitic acid. *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **86**, 1984, № 4, 231-245.
12. Sauer W., S. N. Reske, H.-J. Machulla, C. Winkler. Metabolism of ω-(p-[iodine-123]iodophenyl)pentadecanoic acid. *Nuklearmedizin, Suppl.* **20**, 1984, 165-166.
13. Beckurts T. E., W. W. Shreeve, H.-J. Machulla, L. E. Feinendegen. Kinetics of different ¹²³I and ¹⁴C-fatty acids in normal and diabetic rat myocardium in vivo. *Radioakt. Isot. Klin. Forsch.* **16**, 1984, № 2, 743-753.
14. Beckurts T. E., W. W. Shreeve, R. Schieren, L. G. Feinendegen. Kinetics of different iodine-123- and carbon-14-labeled fatty acids in normal and diabetic rat myocardium in vivo. *Nucl. Med. Commun.*, **6**, 1985, № 7, 415-424.
15. Yamamoto K., P. Som, A. B. Brill et al. Dual tracer autoradiographic study of β-methyl-(1-¹⁴C)-heptadecanoic acid and 15-p-(¹³¹I)-iodophenyl-β-methylpentadecanoic acid in normotensive and hypertensive rats. *J. Nucl. Med.*, **27**, 1986, № 7, 1178-1183.
16. Lenzhofer R., R. Dudzszak. Indication of doxorubicin cardiotoxicity by impairment of ¹³¹I-p-IPPA utilization. *Eur. J. Nucl. Med.*, **12**, 1986, (Suppl.1), S32-S33.
17. Knapp F. F., S. Kohlen, J. Kolkmeier et al. Formation of catabolites from methylbranched fatty acids by isolated Langendorff rat hearts. *Nuklearmedizin, Suppl. (Stuttgart)*, **24**, 1988, 720-730.

18. Ambrose K. R., B. A. Owen, A. P. Callahan et al. Effects of fasting on the myocardial subcellular distribution and lipid distribution of terminal p-iodophenyl-substituted fatty acids in rats. *J. Nucl. Med. Biol.*, **15**, 1988, № 6, 695-700.
19. De Grado T. R., J. E. Holden, Ch. K. Ng et al. Comparison of 16-iodohexadecanoic acid (IHDA) and 15-p-iodophenylpentadecanoic acid (IPPA) metabolism and kinetics in the isolated rat heart. *Eur. J. Nucl. Med.*, **14**, 1988, № 12, 600-606.
20. Ogata M. Myocardial uptake of ¹²⁵I-BMIPP in rats treated with adriamycin. *Kaku Igaku*, **26**, 1989, № 1, 69-76.
21. Taniguchi M. A fundamental study on myocardial imaging and metabolism using methyl branched fatty acid. *Kanazawa Daigaku Juzen Igakkai Zasshi*, **98**, 1989, № 2, 415-427.
22. Taniguchi M., H. Bunkon, K. Nakayima et al. Separate evaluation of β-methyl fatty acid uptake and perfusion in rat myocardium. *Kaku Igaku*, **26**, 1989, № 12, 1523-1530.
23. De Grado T. R., J. E. Holden, Ch. K. Ng et al. Quantitative analysis of myocardial kinetics of 15-p-[iodine-125]iodophenylpentadecanoic acid. *J. Nucl. Med.*, **30**, 1989, № 7, 1211-1218.
24. Communal C., J. Verdeti, C. Estrade et al. Heterogeneous distribution of a fatty acid analogue uptake in the myocardium of aged rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **72**, 1994, № 10, 1120-1126.
25. Tazawa Sh., M. Inoe, K. Kamikama. Contrast media containing radioiodolabeled fatty acid – cyclodextrin inclusion compounds for imaging. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 06 321 812 (Cl. A61K49/02)*, 22 Nov 1994, Appl. 93/139001, 18 May 1993; 11 p.
26. Zeng J., H. Zhao, G. Huang et al. Tracer kinetics of ω-(p-iodophenyl)pentadecanoic acid (p-IPPA) in Wistar rats in vivo after dobutamine-induced stress. *Heijshu* **18**, 1995, № 11, 673-678.
27. Mochizuki T., E. Tsukamoto, T. Ono et al. Sequential change of BMIPP uptake with age in spontaneously hypertensive rat model. *Ann. Nucl. Med.* **11**, 1997, № 4, 299-306.
28. Wu Ch., Sh. Ji, P. Fang et al. Animal experimental of radioiodinated ω-p-iodophenyl pentadecanoic acid. *Heyishu*, **21**, 1998, № 5, 289-292.
29. Li J. G. Huang, Zh. Li, P. Lin. Tissue distribution of ¹²⁵I-BMIPP in SD rats and the effect of blood flow on myocardial uptake of BMIPP. *Heijshu* **21**, 1998, № 5, 317-320.
30. Li J., G. Huang, Zh. Li et al. ¹²⁵I-BMIPP tissue distribution in rat and metabolism intervention effect on its myocardial distribution. *Zhonghua Heyixue Zazhi* **18**, 1998, № 2, 112-113.
31. Reske S. N., H. J. Biersack, K. Lackner et al. Assessment of regional myocardial uptake and metabolism of ω-(p-¹²³I-phenyl)pentadecanoic acid with serial single photon emission tomography. *Nuklear Medizin, (Stuttgart)*, **21**, 1982, № 6, 249-253.
32. Rellas J. S., J. R. Corbett, R. Kulkarn et al. Iodine-123 phenylpentadecanoic acid: detection of acute myocardial infarction and injury in dogs using an iodinated fatty acid and single-photon emission tomography. *Am. J. Cardiol.* **52**, 1983, № 10, 1326-1332.
33. Schoen S., S. N. Reske, H.-J. Machulla et al. Flow-determined uptake of (p-[iodine-123]-iodophenyl)-pentadecanoic acid in dog hearts. *Nuclearmedizin, Suppl. (Stuttgart)* **20**, 1984, 163-164.
34. Reske S. N., S. Schren, E. J. Knust et al. Relation of myocardial blood flow and initial cardiac uptake of 15-(p-¹²³I-phenyl)pentadecanoic acid in the canine heart. *Nuclearmedizin, Suppl. (Stuttgart)* **23**, 1984, № 2, 83-85.
35. Munawwar S., H. -J. Machulla, R. M. Lambrecht, S. Bakr. High specific activity of 15-(p-[¹²³I]iodophenyl)pentadecanoic acid. *Appl. Radiat. Isot.*, **40**, 1989, № 5, 428-430.
36. Westera Gerrit, Van der Wall, E. Ernst et al. The uptake of iodinated free fatty acids in the (ischemic) dog heart. Indications for a dual uptake mechanism. *Int. J. Nucl. Med. Biol.*, **10** (4), 231-236, 1983.
37. Westera G., G. E. Van der Wall, F. L. Visser et al. Myocardial uptake of iodinated free fatty acids and thallium-201 in experimental ischemia. *Nucl. Med. (Stuttgart)* **23**, 1984, № 6, 321-325.
38. Miller D. D., J. B. Gill, E. Livni et al. Fatty acid analog accumulation: a marker of myocyte viability in ischemic-reperfused myocardium. *Circ. Res.*, **63**, 1988, № 4, 681-692.
39. Kawamura Y., T. Morishita, J. Yamazaki et al. Evaluation of branched chain fatty acid, BMIPP [β-methyl-ω-(p-iodophenyl)-pentadecanoic acid] for the myocardial imaging. Basic experiment. *Kaku Igaku* **25**, 1988, № 11, 1221-1227.
40. Nishimura T., M. Sago, K. Kihara et al. Fatty acid myocardial imaging using β-methyl-[¹²³I]iodophenylpentadecanoic acid (BMIPP): comparison of myocardial perfusion and fatty acid utilization in canine myocardial infarction (occlusion and reperfusion model). *Eur. J. Nucl. Med.* **15**, 1989, № 7, 341-345.
41. Moradhani S., F. Sadadi, M. Matluobi et al. Assessment of biodistribution of ¹³¹I-IPPA in cardiac and non-cardiac tissues in laboratory animals by Imaging. *Majallah-i Ulum va Funun-i Hastah-i*, **40**, 34-40, 2007.
42. Visser F. C., C. M. B. Duwel, M. J. Van Genige et al. Biochemistry of radioiodinated free fatty acids. *J. Nucl. Cell. Biochim.* **88**, 1989, № 1-2, 185-190.
43. Kawamura Y., J. Yamazaki, I. Okuzumi et al. Application of the straight-chain fatty acid analog IPPA [ω-(p-iodophenyl)pentadecanoic acid] for myocardial imaging using an acute myocardial infarction model. *Kaku Igaku* **26**, 1989, № 10, 1295-1301.
44. Sloof G. W., F. C. Visser, M. J. van Eenige et al. Comparison of uptake, oxidation and lipid distribution of 17-iodoheptadecanoic acid, 15-(p-iodophenyl)pentadecanoic acid and 15-(p-iodophenyl)-3,3-dimethylpentadecanoic acid in normal canine myocardium. *J. Nucl. Med.* **34**, 1993, № 4, 649-657.
45. Reinhardt C. P., H. Weinstein, R. Marsel, J. A. Lappo. Comparison of iodine-125-BMIPP and thallium-201 in myocardial hypoperfusion. *J. Nucl. Med.* **36**, 1995, № 9, 1645-1653.
46. Nohara R., K. Okuda, M. Ogino et al. Evaluation of myocardial viability with iodine-123-BMIPP in a canine model. *J. Nucl. Med.* **37**, 1996, № 8, 1403-1407.
47. Hosokawa R., R. Nohara, V. Fujibayashi et al. Metabolic fate of iodine-¹²³-BMIPP in canine myocardium after administration of etomoxir. *J. Nucl. Med.* **37**, 1996, № 11, 1836-1840.
48. Ritman E. L. Heterogeneity of myocardial fatty acid tracer uptake in the porcine heart wall. *Proc. SPIE – Int. Soc. Opt. Eng.* 1997, 3033 (Physiology and Function from Multidimensional Images), 180-186.
49. Renstrom B., S. Romelfaugeer, C. K. Stone et al. Assessment of myocardial viability using ¹²³I-labeled iodophenylpentadecanoic acid at sustained low flow or after acute infarction and reperfusion. *J. Nucl. Med.* **40**, 1999, № 5, 821-828.
50. Yang J. Y., M. Ruiz, D. A. Calnon et al. Assessment of myocardial viability using ¹²³I-labeled iodophenylpentadecanoic acid at sustained low flow or after acute infarction and reperfusion. *J. Nucl. Med.* **40**, 1999, № 5, 821-828.