

А.В. Хмелев^{1,2}

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЭТ-ИССЛЕДОВАНИЯХ

¹Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы Минобрнауки, Москва.²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва.

Контактное лицо: Александр Васильевич Хмелев: ale-khmelev@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

1. Требования к радиофармацевтическим лекарственным препаратам
2. Факторы, влияющие на биораспределение в организме
3. Механизмы накопления и локализации
4. Применения в ПЭТ-исследованиях биопроцессов и диагностике
5. Аспекты регулирования обращения

Заключение

Ключевые слова: радиофармацевтический лекарственный препарат, радионуклид, механизмы локализации, ПЭТ

Для цитирования: Хмелев А.В., Актуальные аспекты применения радиофармацевтических лекарственных препаратов в ПЭТ-исследованиях // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С. 66–77.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-66-77

Введение

Диагностические радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) применяются путем введения в организм пациента с целью визуализации и (или) определения характеристик их пространственно-временного распределения в нем, необходимых для установления наличия, характера, степени тяжести и распространенности патологического процесса, выявления рецидива заболевания и оценки эффективности лечения. Эта цель достигается благодаря их способности накапливаться в определенных морфологических структурах или отражать динамику протекающих в организме процессов, не вызывая фармакодинамического воздействия на организм человека.

Выполнение диагностики методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) [1–3] для визуализации, описания и измерения биологических процессов в живых системах, в частности метаболизма, транспорта веществ, лиганд-рецепторных взаимодействий, предполагает применение в качестве РФЛП биохимических зондов – маркеров метаболизма, лигандов рецепторов и пр. Чаще всего ПЭТ-исследования проводятся с РФЛП, способными проникать в опухолевые клетки, а также тропными к их мембранам. Для применения РФЛП в ПЭТ-диагностике основными условиями являются обеспечение высокой специфичности и селективности его накопления в организме и наличие в нем оптимального по свойствам и доступности позитронно-излучающего радионуклида (РН)-метки. Роль РН-метки в РФЛП состоит в иницировании излучения, возникающего вследствие эмиссии при радиоактивном распаде РН позитронов и их аннигиляции с электронами среды. Это аннигиляционное излучение оказывается весьма информативным при его регистрации в кольцевом детекторе ПЭТ-сканера. Критерии выбора РН для мечения синтезируемых РФЛП, их ядерно-физические свойства, доступность и методы синтеза подробно рассмотрены в работах [4–7].

Другим компонентом РФЛП является активная фармацевтическая субстанция (АФС), представляющая собой молекулярную структуру (вектор, носитель, лиганд), служащую для локализации РФЛП в диагностируемом органе с существенно различными уровнями накопления при наличии и отсутствии патологии в

нем. Она обеспечивает специфичность и селективность накопления препарата в мишенях (клеточных мембранах, определенных рецепторных системах, антигенах, ферментах, транспортерах и ДНК) для проведения эффективной ПЭТ-визуализации. Кроме того, участие РФЛП в биопроцессах позволяет отслеживать специфические метаболические изменения, гипоксигенацию ткани, различия в энергетических потребностях клеток, изменения экспрессии генов и протеинов, различия в васкуляризации и перфузии, рост числа чувствительных рецепторов [8, 9].

Данные о метаболизме, функции рецепторов/ферментов и биологических механизмах в биотканях могут быть получены непосредственно в ПЭТ-исследованиях [10]. Полноценная информация о свойствах используемых в них РФЛП (физических, химических, биологических) и механизмах их накопления и локализации в организме человека является крайне актуальной для эффективного и рационального использования препаратов в целях изучения биологических процессов и установления природы связанных с ними заболеваний.

Целью данной работы является представление результатов анализа и систематизации литературных данных, касающихся актуальных аспектов применения РФЛП в ПЭТ-исследованиях, включающих в себя клинические, биологические, химические, производственно-экономические требования к ним, определяющие биораспределение факторы, механизмы накопления и локализации в теле человека, применения в изучении биопроцессов и диагностике заболеваний, а также вопросы регулирования обращения препаратов. Эти аспекты являются актуальными как в выборе РФЛП с требуемыми для достижения цели параметрами, так и в обеспечении достоверности клинической интерпретации получаемых ПЭТ-изображений.

1. Требования к радиофармацевтическим лекарственным препаратам

В соответствии с клиническими требованиями РФЛП должны быть, прежде всего, эффективными для применения при специальных показаниях. Эффективность РФЛП в ПЭТ-диагностике обеспечивается использованием РН-меток, способных прочно удерживаться в струк-

туре препарата, не имеющих в своем спектре сопутствующих аннигиляционному излучению побочных излучений и позволяющих получать достоверную информацию о заболевании при минимальной доставляемой лучевой нагрузке на больного. Кроме этого, она определяется выбором носителя (АФС), обеспечивающего после введения препарата пациенту его быстрое поступление в диагностируемый орган и накопление в нем с активностью, достаточной для получения качественного ПЭТ-изображения, а также быстрое выведение из организма после проведения исследования. РФЛП для своего клинического применения должны удовлетворять следующим основным требованиям [1, 3, 9, 11, 12]:

- обладать способностью специфично локализоваться в организме, согласно своему предназначенному применению;
- не оказывать физиологического и химического воздействия на пациента, создающего опасность для его здоровья;
- быть свободными от токсических примесей и радиоактивных веществ, содержащих долгоживущие дочерние РН, образующиеся в процессе распада РН-меток;
- минимально накапливаться в печени, почках, окружающих патологический очаг тканях, специфических тканях (сетчатке глаза, семеннике и др.), быстро выводиться из организма предпочтительно через почки, не требуя их защиты или лекарств для ускорения процесса;
- обладать приемлемым сроком годности (оптимально для практики 8–12 ч), определяемым периодом полураспада ($T_{1/2}$) РН-метки и характерным временем деградации (радиолиза) РФЛП, превышающим суммарное время его доставки, введения пациенту, накопления в органе и сбора диагностической информации;
- иметь достаточную для таргетирования (прицельной доставки к мишени) удельную активность, которая особенно важна при ограниченном числе активных центров мишени для РФЛП, например, в случае направленной доставки к антигенам или рецепторам;
- использоваться в субфармакологическом количестве, не вызывающем нарушений биологической системы, обеспечиваемом как можно меньшей массой вводимого пациенту препарата (≤ 100 мкг) и как можно большей удельной активностью синтезируемого РФЛП;
- быть доступными, в том числе в конфигурации с РН-меткой без носителя (идеальной, но не всегда обязательной [11]), способного блокировать активные центры мишени и снижать качество ПЭТ-изображения, например, в случае ограниченных по массе пептидов и антител.

С точки зрения биологических требований пригодность РФЛП для использования в ПЭТ определяется его биологической характеристикой отражения функций органа или организма. В этой связи основным требованием к РФЛП является научная обоснованность выбора его АФС для оптимизации мишенной специфичности и фармакокинетического и фармакодинамического поведения препарата [11] в соответствии с требованиями ПЭТ-визуализации, а также установленный механизм его накопления и локализации в организме человека. Кроме того, РФЛП должны обладать такой характеристикой, как высокое сродство связывания с молекулярной мишенью – на нано- или субнаномолярном уровне (с константой равновесной диссоциации $K_d < 50$ нМ), увеличивающее чувствительность рецепторов, экспрессированных с низкой плотностью и полностью насыщаемых [12].

Химические требования к РФЛП не ограничивают тип носителя, однако предполагают идентификацию области связи молекулы с РН во избежание ее наложения с биологически активной областью. При этом выход

синтеза РФЛП должен быть количественно оцениваемым (на практике это удается легко выполнить, в частности, для процесса хелатирования). Кроме того, радиомеченый препарат должен обладать химической стабильностью, не подвергаться диссоциации *in vitro* или *in vivo*, а его нерадиоактивный предшественник – продемонстрировать стабильность в стандартных условиях не менее 1 года [9, 11].

Регуляторные требования к производству РФЛП включают в себя, в частности, обеспечение их стерильности, пирогенности, воспроизводимости, химической, радиохимической и радионуклидной чистоты, минимально требуемой величины выхода продукта, приемлемой удельной активности, быстрого синтеза за время, меньшее 2–3 периодов полураспада РН-метки [1–3, 13, 14], а также безопасности для здоровья пациента. Так, для применения в ПЭТ уровень оптимизированного выхода синтеза РФЛП должен быть выше 25 % [11], а радиохимическая чистота, в частности часто применяемых в ПЭТ препаратов 2-фтор-2-дезоксид-глюкозы (^{18}F -ФДГ), ^{13}N -аммония и ^{18}F -NaF – более 90 %, 95 % и 99 % соответственно [2, 14]. Синтез РФЛП желателно проводить при комнатной температуре с минимальным количеством химических стадий и обеспечить введение РН в молекулу, по возможности, на последней стадии. Из-за небольших вводимых пациенту масс реагентов необходимо использовать малогабаритное оборудование, а для обеспечения воспроизводимого выхода продукта – автоматизированные модули синтеза с эффективным контролем радиационной безопасности (РБ) персонала [1, 9, 13]. Требованием к синтезу РФЛП является минимизация его побочных продуктов с возможностью их идентификации, регулирования и очистки препарата от них.

Для снижения риска токсичности препарата (из-за побочных продуктов, примесей и высокой концентрации несвязанного предшественника) РФЛП должен иметь высокую удельную активность [11], составляющую, в частности, не менее 37 ГБк/ммоль для ^{18}F -ФДГ и не менее 3,7 ГБк/ммоль для ^{18}F -FDOPA [2]. Этот параметр зависит от метода выделения РН из облученного материала и его концентрирования. Он достигает максимума при синтезе конечного продукта, свободного от носителя, т.е. стабильного изотопа элемента РН либо элемента, отличного от элемента РН, включаемого в РФЛП при синтезе [15], например, при его мечении с хелатором в присутствии других металлческих ионов. Вышеуказанным требованиям для применения в ПЭТ наиболее полно удовлетворяет РН-метка ^{18}F . Предпочтительной (но не обязательной) лекарственной формой выпуска РФЛП является готовый препарат, расфасованный в шприцы а также разлитый во флаконы (при использовании для его введения радиационно-защитного инъекционного автомата). Прогнозируется, что применение лекарственной формы РФЛП, предназначенной для орального введения, в будущем станет исключительным случаем. Основными экономическими требованиями к РФЛП для ПЭТ [4, 11, 12] являются наличие у препарата потенциала коммерциализации, подтверждаемого медицинскими потребностями рынка и его признанием профессиональным сообществом, а также возможностью легкодоступного производства в промышленных масштабах, определяемого низкой стоимостью сырья, высокой степенью автоматизации процесса синтеза, обеспеченным выходом продукта выше минимально приемлемого порога (неоптимизированного выхода не менее 15 % [11]) и приемлемой себестоимостью. Кроме того, должна быть доступной возможность быстрого выведения нового РФЛП на рынок.

2. Факторы, влияющие на биораспределение в организме

Применяемые в ПЭТ-диагностике РФЛП обязательно имеют в своем составе РН-метку, участвующую в позитронном распаде. Его наличие в составе РФЛП позволяет осуществлять регистрацию детекторной системой ПЭТ-сканера биораспределения препарата в организме по аннигиляционному излучению с энергией фотонов 511 кэВ. В качестве такой метки наиболее часто используются позитронные эмиттеры ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{124}I [1–3, 6].

В ряде случаев на практике используются РФЛП без носителя, вводимые в организм пациента в виде ионов (^{18}F , ^{38}K , ^{51}Mn , ^{52}Mn , ^{82}Rb , ^{83}Sr , ^{128}Cs) либо отдельных атомов ($^{77,79}\text{Kr}$, ^{123}Xe), которые сами обеспечивают требуемые локализационные свойства. Но в основном радионуклиды не являются самонаводящимися на мишень. Поэтому в большинстве случаев для доставки РН в область интереса используются РФЛП, имеющие в своем составе носители (транспортёры). Такие носители чаще всего представляют собой биомолекулы, обладающие высокой селективностью, от которой во многом зависит качество получаемых ПЭТ-изображений, и определяющие локализацию и биораспределение РФЛП в организме. При этом в качестве АФС могут использоваться природные биохимические и синтетические молекулы для зондирования биологических процессов (метаболизма, ангиогенеза, апоптоза и др.) или таргетирования молекулярных мишеней в исследуемом органе, например, гексокиназы, тимидинкиназы, нейрорецепторов. Ими могут быть, в частности, малые молекулы, аптамеры, аминокислоты, пептиды, протеины, антитела и их фрагменты [12]. Кроме того, в таком качестве могут использоваться нано- и микроносители (например, созданные из биомолекул наночастицы размером не более 100 нм, микросферы, клетки крови) [16]. Наночастицы характеризуются сверхвысокой площадью поверхности на единицу объема и позволяют позиционировать на своей поверхности большое число химических групп (например, пептидных биорегуляторов) и РН, обеспечивающих соответственно высокое сродство и высокую удельную активность РФЛП. Примером РФЛП с наноносителем является препарат ^{68}Ga -HER2-Nanobody [12], используемый в диагностике рака молочной железы.

Поведение молекул РФЛП в организме определяется их физико-химическими свойствами (размером, молекулярным весом, химической структурой и зарядом молекулы, растворимостью, липофильностью, удельной активностью), способностью связываться с биологическими молекулярными мишенями и протеинами плазмы, а также возможностью их метаболического расщепления [1, 17]. Так, размер молекулы влияет на биораспределение РФЛП *in vivo* и определяет скорость локализации РФЛП в ткани мишени и время очищения кровотока от него. При этом малые органические молекулы (^{18}F -ФДГ, ^{18}F -MISO, ^{18}F -FAZA, ^{64}Cu -ATSM [12]) и малые пептиды локализуются в мишени с высокой скоростью, а для больших молекул характерны более длительные времена накопления в ней. При планировании ПЭТ-исследования конкретного биологического и патологического процесса важно учитывать как размер молекул РФЛП, так и их молекулярный вес, который, в частности, для препаратов ^{18}F -ФДГ, ^{64}Cu -PTSM и ^{68}Ga -DOTATOC составляет 181, 3, 308 и 1500 соответственно. Большинство РФЛП относится к малым молекулам, обладающим молекулярным размером менее 2 нм и характеризующимся быстрой кинетикой накопления в мишени и выведения из немитенных тканей [18]. К большим молекулам относятся, например, моноклональные антитела (МКАТ), радиомеченые пептиды.

Химическая структура молекул РФЛП служит для обеспечения их тропности к тому или иному органу или ткани. При мечении АФС [3] ее стабильный атом может замещаться на радиоактивный атом того же элемента с получением соединения, не отличающегося по своим биологическим свойствам от исходной молекулы. Так, биогенные позитронные эмиттеры ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O легко замещают стабильные атомы соответствующих широко распространенных в природе элементов в соединениях, участвующих в биологических процессах. Радионуклид ^{11}C почти всегда связывается с молекулой-носителем в виде ^{11}C -метильной группы, присоединенной к аминной, гидроксильной или карбоксильной функциональным группам [9]. Кроме того, возможно получение при мечении АФС химического аналога исходного соединения в результате его модифицирования радионуклидом. Аналоги позволяют использовать РН элементов, не столь широко распространенных в природе, но обладающих важными ядерно-физическими свойствами, например, фтора и йода. Так, ^{18}F может замещать почти всегда присутствующий в молекулах элемент водород. Получаемые при этом аналоги соединений, в которых связи С-Н или С-ОН замещены на связь С- ^{18}F , обладают измененными биологическими свойствами. Примером является глюкоза, замещение в которой гидроксильной группы ОН на ^{18}F приводит к образованию ее аналога ^{18}F -ФДГ ($\text{C}_6\text{H}_{11}^{18}\text{FO}_5$).

В зависимости от типа используемого РН-метки (металла, галогена, физиологического элемента) при мечении молекул в их структуру могут вводиться химические фрагменты (линкеры, спейсеры) и осуществляться химические модификации. В качестве спейсеров служат комплексы металл-лиганд (^{68}Ga) и ковалентное связывание РН (^{11}C , ^{18}F) с молекулой носителя [9]. При этом взаимодействие металла с лигандом оказывается намного слабее, чем при ковалентном связывании РН. При мечении более крупных биологических молекул (антител, пептидов, протеинов) позиционирование РН-метки осуществляется вдали от их биологически активных центров (например, рецепторного распознавания) с минимальным изменением их биологических свойств [3, 8]. В частности, пептиды метятся с использованием бифункциональных хелаторов, например, циклического DOTA (тетрауксусная кислота) или линейного типа DTPA (диэтилентриаминпентауксусная кислота) [12]. В результате структура, например, меченных ^{68}Ga пептидов состоит из активной части (ТОС, NOC, TATE), хелатора (DOTA) и РН [7]. При синтезе РФЛП важно сформировать метаболически стабильную его структуру. Иначе его *in vivo* расщепление приведет к искажению биораспределения введенной пациенту активности и снижению качества ПЭТ-изображения из-за смешанной визуализационной картины, возникающей от молекул РФЛП и их радиоактивных метаболических фрагментов [17], а также снижению доставки РФЛП к мишени из-за присоединения метаболических продуктов к другим тканям, осложняя интерпретацию визуализационных данных [11].

Электрический заряд радиомеченой молекулы определяет растворимость препарата в различных растворителях [17]. Полярные молекулы РФЛП демонстрируют высокую растворимость в воде и быстро выводятся через почки. Растворимость РФЛП в водном растворе будет тем выше, чем больше заряд, а растворимость в органических растворителях и липидах оказывается наибольшей для препаратов, не имеющих заряда. Кроме того, заряд влияет на биораспределение РФЛП *in vivo*. Заряженными после радиомечения оказываются РФЛП нескольких типов. Так, конечный препарат в виде молекул с зарядом образуется в реакции комплексообразования между металлом (или

переходным металлом) и хелатором вследствие разнообразных окислительных состояний металла (или переходного металла) и заряда, выводимого из молекулы хелатора, содержащей атомы N, O, S.

Перед введением пациенту РФЛП он приготавливается в водном растворе с тем, чтобы такая его характеристика, как pH (специфицируемая, в частности, для ^{18}F -ФДГ и ^{13}N -аммония на уровне 4,5–7,5, а для ^{18}F -FDOPA – на уровне 6–7 [2]) была сравнима с pH крови (~ 7.4), а осмотическая концентрация раствора и крови соответствовали друг другу [14, 17]. Значительные изменения pH, ионной силы и осмолярности РФЛП могут нарушать стабильность препарата *in vitro* и изменять его поведение *in vivo* или биораспределение.

На растворимость РФЛП в водном растворе, кроме заряда, оказывают также влияние размер, масса, форма и липофильность препарата. Липофильность (сродство к жирам) РФЛП играет важную роль в его поглощении, распределении в организме и выведении из него. Липофильные молекулы могут быстро проникать через клеточную мембрану и, как правило, только такие нейтральные молекулы могут пройти через гематоэнцефалический барьер и попасть в головной мозг [17]. Липофильными по своей природе (нейтральными либо положительно заряженными) являются РФЛП на основе ^{68}Ga , локализующиеся в сердце. Оптимальная величина коэффициента липофильности РФЛП лежит в диапазоне от 1 до 3, отражая баланс разных факторов – доступной диффузии через клеточную мембрану, не замещаемого связывания радиолганда с тканью и его связывания с протеинами плазмы [19].

Удельная активность РФЛП (A_y) определяется активностью единицы его массы и отражает факт наличия в составе РФЛП как радиоактивных, так и нерадиоактивных компонентов. От величины A_y зависит число молекул РФЛП из вводимой пациенту пробы, связывающихся с мишенью и дающих детектируемый сигнал. При фиксированной массе пробы требуемая величина A_y определяется концентрацией молекул мишени таких, как специфические рецепторы, ферменты, протеины или гены, присутствующие в данной клетке или ткани. Чем меньше плотность этих молекул, тем больше должна быть величина A_y вводимого пациенту РФЛП. Так, визуализационные исследования нейрорецепторов или генов требуют использования РФЛП с очень высокой A_y (74–370 ГБк/мкмоль), а в опосредованных ферментами исследованиях используются РФЛП с меньшей в 100–1000 раз величиной A_y . Удельная активность РФЛП определяется периодом полураспада РН-метки препарата и его чистотой, для увеличения которой снижают количество предшественника для радиомечения или проводят очистку РФЛП от примесей после его синтеза [17].

Возможность использования РФЛП в целях молекулярной визуализации определяется их стабильностью *in vitro* и *in vivo*, на которую оказывают воздействие температура, pH препарата и свет [17]. Поэтому для приготовления и хранения препаратов устанавливается и поддерживается оптимальный диапазон этих параметров. На их деградацию оказывают влияние процессы метаболизма, трансхелирования, пептидного дробления, деаглогенирования [12]. Кроме того, срок годности получаемых меченых РФЛП оказывается лимитированным из-за их подверженности к радиолизу, особенно проявляющемуся в растворах препарата с высокой A_y . В этой связи могут возникнуть проблемы с годностью, в частности, препарата ^{18}F -ФДГ при его долговременной доставке с высокой произведенной активностью (до ~ 555 ГБк в конечном объеме ~ 20 мл).

Поскольку все лекарственные средства (ЛС) как радиоактивные, так и нерадиоактивные, могут связываться с компонентами, присутствующими в крови (протеинами плазмы, клеточными мембранами и др.), то связывание РФЛП с протеинами оказывает влияние на его биораспределение в ткани, скорость накопления в мишени и время очистки плазмы от него. Процесс связывания зависит от электрического заряда молекулы РФЛП, величины pH, природы протеина и концентрации анионов в плазме. К нему оказываются более склонными липофильные РФЛП [12]. Металлические комплексы в составе РФЛП могут обменивать металлические ионы с протеинами из-за сильного сродства металла к протеину. Этот процесс, называемый трансхелированием, ведет к *in vivo* метаболизму комплекса [17].

Пригодность РФЛП для клинического использования в ПЭТ-диагностике определяется во многом их биологическими свойствами. Так, использование малых молекул РФЛП основано на их способности связываться с определенными биологическими молекулярными мишенями – специфическими биополимерами такими, как рецепторные, ферментные, регуляторные белки или нуклеиновые кислоты. При этом биологически активный лиганд может связываться со специфическим активным центром на белке-мишени либо с двойной спиралью ДНК. Использование больших молекул пептидов обосновано тем, что они способны связываться с соматостатиновыми рецепторами (SSTR), экспрессированными на поверхности клеток нейроэндокринных опухолей (НЭО). Эти молекулы могут быть помечены радионуклидами с достаточно большим периодом $T_{1/2}$, составляющим, например, для ^{68}Ga , $^{110\text{m}}\text{In}$ и ^{44}Sc 1,13, 1,15 и 3,9 ч [3] соответственно, для исследования долговременных (~ часов) процессов в организме. Другие большие молекулы – МКАТ, меченные, например, ^{124}I и ^{89}Zr (с $T_{1/2}$, равным 4,2 и 3,3 сут соответственно [6]) – обладают способностью связываться с онко-антигенами, экспрессированными на поверхности раковых клеток.

РФЛП в ПЭТ-диагностике могут применяться в качестве как специфичных, так и неспецифичных препаратов, при этом все радиомеченые зонды молекулярной визуализации являются высокоспецифичными препаратами. У таких препаратов минимизация побочных связей гарантирует, что центры накопления РФЛП корректно представляют молекулярную патологию, а не физиологический процесс [12]. Специфические РФЛП применяются для направленного воздействия на специфические клеточные рецепторы – биологические макромолекулы на поверхности клетки. Так, препараты ^{18}F -MPPF и ^{18}F -фаллиприд обладают высоким сродством и селективностью к серотониновым рецепторам 5HT1A и допаминовым рецепторам D2 соответственно [20]. Неспецифичные РФЛП могут использоваться для измерения метаболизма тканей. Так, используемый для этой цели препарат ^{18}F -ФДГ не является специфичным для визуализации злокачественных новообразований (ЗНО), поскольку он может накапливаться также в очагах воспаления и других нормальных тканях, характеризующихся повышенным потреблением глюкозы.

Для некоторых рецепторных систем, например, GPCRs (рецепторов, связанных с G-белком), играющих важную роль в многочисленных патофизиологических расстройствах центральной нервной системы, оказывается важным, является ли РФЛП агонистом или антагонистом, свойства которых различаются. Поскольку многие исследования *in vitro* выявляют нарушение баланса между связанными и несвязанными состояниями этих рецепторов, которые неразличимы *in vivo* и могут быть причастны к неврологическим заболеваниям, то агонисты,

присоединяясь преимущественно к связанным состояниям, могут вскрывать активные состояния рецепторной популяции [21]. Принадлежность РФЛП к антагонистам либо к агонистам может определять степень интернализации препарата [12]. Большинство РФЛП являются антагонистами (например, ^{18}F -MPPF и ^{18}F -фаллиприд).

3. Механизмы накопления и локализации

Концентрирование в специальных областях тела РФЛП или радиотрейсеров (маркеров физиологических и патологических процессов) обеспечивает возможность мониторинга их распределения по эмитируемому РН излучению для изучения функционирования тканей или органов. Уровень накопления и удержания РФЛП в органе или ткани определяется способом его введения пациенту, диффузией, определяющей долю доставляемой к органу активности РФЛП и снижающей при сильной связи АФС с протеинами плазмы, метаболизмом в крови, а также скоростью вывода РФЛП из органа/ткани и очистки крови [14].

Накопление РФЛП в теле пациента может протекать по различным путям – как уже хорошо изученным, так и требующим дальнейших исследований [14, 22, 23]. Оно зависит от транспорта РФЛП из капилляров во внеклеточную тканевую жидкость, механизма локализации молекул препарата на поверхности клетки, их переноса в нее через клеточную мембрану, внутриклеточного захвата. На накопление РФЛП в тканях мишени влияют его удельная активность, сродство, *in vivo* стабильность, неспецифическое связывание, а также тканевой кровоток и перфузия. Часто соотношение РФЛП с определенным механизмом оказывается затруднительным либо точный механизм является дискуссионным, и нередко накопление РФЛП происходит по нескольким различным механизмам. В табл. 1 представлена информация о механизмах накопления и локализации наиболее изученных и актуальных РФЛП и радиотрейсеров, меченных традиционными радионуклидами ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O [17, 20, 27]. Наиболее известные из таких механизмов обсуждаются ниже.

1. *Пассивный перенос* вещества (диффузия) через клеточные мембраны [22, 23] может осуществляться путем растворения транспортируемых веществ в липидах мембраны, прохождения молекул через поры, образуемые полярными заряженными группами липидов и белков, а также транспорта молекул через незаряженные поры. Такой перенос вещества обусловлен наличием градиента концентрации или градиента потенциала в растворе и не требует использования энергии. Наиболее важными параметрами молекул, участвующих в трансмембранной диффузии, являются полярность, размер, рН, а типами пассивного переноса – простая диффузия, перенос через поры, транспорт с помощью переносчиков.

В случае простой диффузии молекулы диффундирующего вещества переносятся без образования комплекса с другими молекулами через межмолекулярные промежутки липидного бислоя (если диффундирующее вещество растворимо в жирах) либо через заполненные водой каналы, пронизывающие некоторые крупные транспортные белки. Путём простой диффузии в клетку через ее мембрану быстро проникают гидрофобные молекулы, например, O_2 (его коэффициент проницаемости (K_n) составляет 0,23 м/с), липофильные молекулы (например, радионуклиды газов ксенона и криптона, обычно используемые для вентиляции легких), малые полярные молекулы (CO_2 , H_2O). Число их ограничено, при этом клеточная мембрана оказывается практически непроницаемой для больших незаряженных молекул (например, аминокислот) и всех заряженных молекул, включая ионы, имеющих малый размер, например, Na^+ и K^+ ($K_n = 10^{-16}$

м/с) [22]. Обычно могут пройти через мембрану молекулы размером не более 80 Да [23]. По механизму простой диффузии осуществляется малоспецифичный перенос таких РФЛП, как ^{15}O - O_2 , ^{15}O - H_2O и ^{15}O - CO_2 .

Облегченная диффузия обеспечивается фиксированными в мембране белками-каналами и (или) подвижными, погруженными в нее белками-переносчиками, связывающимися в химической реакции переносимое вещество по одну сторону мембраны и освобождаясь его после диффузии по другую ее сторону. Скорость такой диффузии зависит от трансмембранного концентрационного градиента переносимого вещества, количества переносчика, а также скоростей связывания вещества переносчиком и его освобождения на противоположной поверхности мембраны. Ионные каналы позволяют осуществлять диффузию с высокой специфичностью, при этом большинство веществ переносится через мембрану посредством специфичных белков-переносчиков, обеспечивающих более высокую по сравнению с простой диффузией скорость облегченной диффузии. По такому механизму через мембраны проходят заряженные частицы (ионы) и большие полярные молекулы (аминокислоты, моносахариды). Потоки веществ в клетку путем диффузии обоих видов практически никогда не прекращаются, поскольку они вовлекаются в метаболические превращения, а их убыль в ней постоянно восполняется извне. Носитель характеризуется селективностью, и он может быть подавлен присутствием подобных молекул, также подходящих для транспорта вещества. С помощью облегченной диффузии может осуществляться не только пассивный, но и активный (см. ниже) транспорт вещества. Облегченная диффузия не требует специальных энергетических затрат за счёт гидролиза аденозинтрифосфата (АТФ), что отличает ее от активного трансмембранного транспорта.

Разновидностью облегченной диффузии является обменная диффузия, в которой освобождение проникающего через мембрану и связанного с носителем вещества сопровождается присоединением к нему другой молекулы такого же вещества. Например, Na эритроцитов, благодаря обменной диффузии, быстро обменивается на Na плазмы.

По механизму облегченной диффузии осуществляется перенос глюкозы в клетку [22, 24]. Глюкоза, как молекула высокой полярности и промежуточного размера, вводится в клетку посредством трансмембранных протеиновых транспортеров [GLUT] [8], которые сильно экспрессированы в опухолях из-за увеличенного потребления глюкозы их клетками. Попадая в нее, глюкоза фосфорилируется гексокиназой, а образующийся продукт (глюкоза-6-фосфат) затем начинает гликолитический путь метаболизма. Радиомеченный аналог глюкозы ^{18}F -ФДГ также попадает в клетку по этому механизму, но в отличие от нее он подвергается в ней только первому шагу метаболического пути глюкозы – гликолизу (ее фосфорилированию, катализируемому гексокиназой, в цитоплазме). Образующееся при таком метаболическом захвате ^{18}F -ФДГ соединение ^{18}F -ФДГ-6- PO_4 обладает низкой мембранной проницаемостью и не способно участвовать в дальнейшем метаболизме в большинстве биологических тканей (за исключением печени, селезенки и почек). Оно может накапливаться в клетках различных типов, но преимущественно в опухолях, и удерживаться в них во время ПЭТ-исследования, что и позволяет измерять концентрацию ^{18}F в биотканях.

При введении пациенту препарата ^{18}F -NaF он диссоциирует в крови на катионы натрия (Na^+) и анионы фтора ($^{18}\text{F}^-$) и локализуется в его костях в результате прохождения $^{18}\text{F}^-$ через клеточную мембрану по механизму обменной диффузии и последующего обмена ионных химических аналогов $^{18}\text{F}^-$ и OH^- (химического связывания) в костном минерале гидроксипатите $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$

[9, 22]. При присоединении ^{18}F -к компонентам клетки на гидроксипатитной структуре костной ткани формируются стабильные молекулы ^{18}F -фторапатита ($^{18}\text{F}\text{-Ca}_5(\text{PO}_4)_3$). Инкорпорация таких молекул в кости является медленным процессом, который ускоряется в областях злокачественного поражения костей (ремоделирования). Однако этот механизм остается пока дискуссионным.

2. *Активный транспорт* представляет собой другой тип опосредованного носителем переноса вещества через клеточную или внутриклеточную мембрану (трансмембранный активный транспорт) или через слой клеток (транселлюлярный активный транспорт), протекающего против градиента концентрации в сторону больших ее значений, т. е. с затратой свободной энергии организма [23]. Примером механизма, обеспечивающего противоположно направленный активный транспорт ионов, служит важный для сердечной мышцы Na^+/K^+ насос [22]. Функционирование транспортера (белка-переносчика Na^+ - Na^+ -АТФазы) может быть представлено как насос, обеспечивающий перенос 3 положительных ионов Na^+ из клетки на каждые два положительных иона K^+ в клетку, что поддерживает концентрацию Na^+ внутри нее в 10–20 раз выше, чем снаружи, а концентрацию Na^+ вне ее – во столько же ниже. Эта работа сопровождается накоплением на мембране разности электрических потенциалов. Транспорт Na^+ и K^+ осуществляется за счёт гидролиза АТФ с выделением энергии, требуемой для работы насоса. Активный транспорт глюкозы в клетку осуществляется белком-переносчиком и схож с односторонним переносом иона Na^+ .

Примером реализации механизма активного транспорта и перфузии является накопление в клетках миокарда ПЭТ-радиотрейсеров ^{82}Rb -хлорида и ^{13}N -аммония [8, 14, 22]. Ион рубидия Rb^+ (химического аналога калия, располагающегося рядом с ним в периодической системе элементов) и полиатомный катион NH_4^+ обладают ионным радиусом, сравнимым с ионным радиусом K^+ , и потому подобны Na^+/K^+ насосу. Поскольку такое накопление осуществляется в результате доставки РФЛП к клеткам миокарда потоком крови коронарных артерий, то получаемые ПЭТ-данные отражают также и коронарную перфузию.

По механизму активного клеточного поглощения осуществляются опосредованные транспортером глюкозы 2-го типа (SGLT2) процессы переноса глюкозы из желудочно-кишечного тракта в кровь и обратного всасывания гломерулярно-фильтрованной глюкозы в кровь дистальными почечными канальцами. В отличие от глюкозы, второй процесс с ее аналогом ^{18}F -ФДГ затруднен, и в результате РФЛП остается в мочевыводящих путях, уретре, мочевом пузыре, затрудняя интерпретацию ПЭТ-данных [14, 22, 23].

3. *Специфическое рецепторное связывание* – механизм, основанный на фиксации молекул РФЛП по типу замок–ключ на специфических активных центрах клеточного связывания малых лигандов (таких, как пептидные гормоны и нейротрансмиттеры [14, 22]), обладающих высоким сродством и называемых рецепторами [23]. Этот механизм характеризуется селективностью, конкурентным ингибированием подобными молекулами и возможным достижением насыщения. По такому механизму осуществляется накопление в головном мозге (ГМ) препаратов ^{18}F -flutemetamol (fluoro-PiB), ^{18}F -florbetapir (AV-45) и ^{18}F -florbetaben (BAY 94-9172), ^{11}C PiB, отражающее их присоединение к бета-амилоидам и используемое в ПЭТ-диагностике болезни Альцгеймера (БА). Этот же механизм реализуется при накоплении на поверхности клеток НЭО препарата ^{68}Ga -DOTA-(Тур3)-октреотида (^{68}Ga -DOTATOC) [25, 26], представляющего собой разновидность аминокислоты в соматостатине. Введенный в кровеносную систему меченный ^{68}Ga аналог гормона

соматостатина проявляет сильное соединение с SSTR, сверхэкспрессия которого на поверхности клеток НЭО (и некоторых других опухолей) возникает при перерождении здоровых тканей в ЗНО [12].

4. Механизм *присоединения антител к антигенам* связан с тем, что многие раковые клетки синтезируют большое количество протеинов или гликопротеинов, являющихся по своей природе антигенами [14, 22], которые могут быть внутриклеточными или экспрессированными на поверхности клеток, а также выделяться из них во внеклеточную тканевую жидкость или в кровообращение. В ответ на онко-антигены иммунная система организма вырабатывает антитела (специализированные защитные белки), которые обладают способностью распознавать раковые клетки в организме и присоединяться к онко-антигенам, экспрессированным на их поверхности. Такое присоединение может сопровождаться последующей интернализацией РФЛП, их деградацией в лизосомы и внутриклеточным захватом РН-метки, увеличивающем удержание активности опухолью [12, 27]. К ассоциируемым с ЗНО антигенам относятся, в частности, простат-специфический мембранный антиген (ПСМА) и антиген CD20, экспрессируемый на клетках лимфомы. Пациенту вводятся радиомеченные МКАТ, которые имитируют активность собственных антител. Вследствие непрозрачности для них биологических мембран они демонстрируют медленное прохождение через межклеточные пространства капилляров, что приводит к более длительному по сравнению с пептидами их накоплению в мишени. Активность в пуле крови также снижается медленно, поскольку они не выводятся через почки [18]. Примерами таких РФЛП являются ^{89}Zr -trastuzumab и ^{89}Zr -pertuzumab, молекулы которых присоединяются к антигенам на поверхности опухолей молочной железы (МЖ) [12].

4. Применения в ПЭТ-исследованиях биопроцессов и диагностике

Сегодня самое широкое применение находят РФЛП на основе радионуклида ^{18}F (обладающего удобным для практики $T_{1/2}$, равным 110 мин, и хорошими визуализационными свойствами), с которыми проводится до 90 % всех ПЭТ-исследований (метаболизма, пролиферации, гипоксии, экспрессии рецепторов эстрогена и др.) [1–3]. На их актуальность указывает и высокая частота выдачи патентов на новые разработки РФЛП, меченных этим РН, составлявшая в 2009–2015 гг. 50–100 в год [28]. Сохраняют свою высокую популярность также РФЛП, меченные биогенными радионуклидами ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O физиологически важных элементов, присутствующих во многих биомолекулах [8, 15, 20, 26]. Распределение меченных ими препаратов в организме адекватно отражает параметры исследуемого биохимического процесса и/или функционального состояния организма. В табл. 1 указаны области применений РФЛП, меченных ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O . Кроме них, все чаще на практике используются РФЛП на основе нетрадиционных РН – ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{124}I и др. Ниже проводится классификация РФЛП для ПЭТ по исследуемым с ними биологическим процессам. В табл. 2 представлена информация о таких процессах и областях применения участвующих в них РФЛП, меченных нетрадиционными РН [6, 12, 17, 29, 30].

Целый ряд РФЛП, меченных ^{11}C и ^{18}F , – радиоактивных аналогов углеводов, аминокислот, нуклеотидов и липидов [17] – служат исследованиям метаболизма, проводимым методом ПЭТ для целей онкологии, кардиологии и неврологии. Так, абсолютным лидером по частоте применений остается аналог глюкозы – препарат ^{18}F -ФДГ, поскольку большинство диагностируемых заболеваний

Таблица 1

Механизмы накопления и локализации меченных ¹⁸F, ¹¹C, ¹³N и ¹⁵O радиотрейсеров и РФЛП для ПЭТ и их применения
Uptake and localization mechanisms of PET radiotracers and radiopharmaceuticals labeled by ¹⁸F, ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O and their appliances

Радиотрейсеры и РФЛП для ПЭТ	Механизмы накопления и локализации	Применения в клинических исследованиях
¹¹ C-раклоприд	Рецепторное связывание. Дофамин D2	Изучение нейрорецепторов и болезни Паркинсона
¹¹ C-флюмазенил	Рецепторное связывание. ГАВА-бензодиазепин	Изучение нейрорецепторов
¹¹ C-L-метионин	Облегченная диффузия с аминокислотным белком, внутриклеточный захват при синтезе белка или трансметилировании	Локализация аномальных желез при гиперпаратиреодизме, визуализация множественной миеломы
¹¹ C-холин	Субстрат для холинкиназы в метаболизме холина	Изучение опухолей простаты
¹¹ C-ацетат	Цикл Кребса	Оценка сердечной функции и метаболизма
¹¹ C-тимидин	Субстрат для тимидинкиназы (ТК-1) в синтезе ДНК	Оценка синтеза ДНК
¹⁵ O-кислород	Метаболизм кислорода	Оценка острого инсульта, функции миокарда
¹⁵ O-вода	Свободная диффузия через мембраны	Церебральное, миокардиальное кровообращение / перфузия
¹³ N-аммоний	Активный транспорт и перфузия	Церебральное, миокардиальное кровообращение
¹⁸ F-ФДГ	Облегченная диффузия с транспортерами глюкозы. Субстрат для гексокиназы в метаболизме глюкозы	Изучение метаболизма глюкозы в опухолях и миокарде, эпилептических очагов в ГМ, лобно-височной деменции и БА
¹⁸ F-мизонидазол	Внутриклеточная трансформация и связывание	Изучение гипоксических тканей
¹⁸ F-тимидин	Субстрат для тимидинкиназы (ТК-1) в синтезе ДНК	Изучение пролиферации
¹⁸ F-этилтирозин	–	Детектирование опухолей ГМ
¹⁸ F-метилтирозин	Облегченная диффузия с аминокислотным белком, внутриклеточный захват при синтезе белка или трансметилировании	Дифференцирование доброкачественных и злокачественных опухолей
¹⁸ F-этилтирозин	–	Детектирование опухолей
¹⁸ F-ДОФА	Транспорт аминокислот и синтез белка. Предшественник для синтеза дофамина	Изучение дофаминергической системы ГМ при нарушениях движений, меланомабиомаркер
¹⁸ F-октреотид	Связывание с соматостатиновым рецептором	Изучение НЭО, в частности, карциноидных опухолей.
¹⁸ F-холин ¹⁸ F-этилхолин ¹⁸ F-пропилхолин ¹⁸ F-метилхолин	Субстраты для холинкиназы в метаболизме холина.	Выявление опухолей по увеличенному накоплению радиомеченого холина
¹⁸ F-эстрадиол	Специфическое связывание с эстрогенными рецепторами	Детектирование опухолей молочной железы
¹⁸ F-FDDNP	–	Детектирование амилоидных бляшек и БА
¹⁸ F-фаллиприд	Рецепторное связывание. Дофа-минергические D2 рецепторы	Изучение нейрорецепторов и болезни Паркинсона
¹⁸ F-MPPF	Рецепторное связывание. Серо-тониновые рецепторы 5HT1A	Изучение нейрорецепторов и болезни Паркинсона
¹⁸ F-NaF	Инкорпорация в кристаллы гидроксипатитов в костях	Визуализация костей
RGD пептид ¹⁸ F-FBE[c(RGDyK)] 2	Рецепторное связывание. Рецепторы интегринов (αVβ3) на эндотелиальных клетках новообразованных сосудов	Изучение ангиогенеза

связано с изменением скорости накопления глюкозы в клетках [1–3, 8, 20]. В ПЭТ-диагностике онкологических заболеваний он эффективен, поскольку подавляющее количество опухолей в сравнении с нормальными тканями характеризуется повышенным потреблением глюкозы, а биологическая активность опухоли прямо пропорциональна степени ее метаболического захвата. Патологии, связанные с сердцем, обнаруживаются по снижению поглощения ¹⁸F-ФДГ его клетками, обычно поглощающими много глюкозы. Так, при ишемической болезни сердца отсутствие накопления ¹⁸F-ФДГ в миокарде может говорить о рубцовых (необратимых) изменениях в нем, а поглощение этого аналога глюкозы в области снижения миокардиального кровотока свидетельствует о наличии живых участков миокарда (жизнеспособности миоцитов), поскольку глюкоза является основным субстратом для производства АТФ и выживания клеток. Использование ¹⁸F-ФДГ в неврологии основано на эффективности ПЭТ в выявлении нарушений метаболизма глюкозы, являющегося практически единственным источником энергии в клетках ГМ, диагностике его первичных опухолей, оценке их лечения, изучении различных видов слабоумия, ранней диагностике БА. В исследованиях метаболизма применяются и другие РФЛП, в частности, ¹¹C-ацетат, ¹¹C-холин, ¹⁸F-холин, ¹¹F-этилхолин, используемые для визуализации злокачественных опухолей ГМ, печени, предстательной железы (ПЖ), а также МЖ [22].

Поскольку ЗНО часто демонстрируют увеличение скорости синтеза протеинов, в котором аминокислоты играют ключевую роль [22], то для исследования этого процесса используются аминокислотные радиотрейсеры такие, как ¹⁸F-ДОФА, ¹¹C-метионин, ¹⁸F-этилтирозин, повышенное поглощение которых в опухолевой ткани позволяет осуществлять ее ПЭТ-визуализацию. Аминокислоты, меченные, как правило, ¹¹C либо ¹⁸F, переносятся через мембрану клетки различными аминокислотными транспортерами [12], которые активируются в опухолевой ткани или могут служить субстратом для специальных ферментов, также активируемых в патологических состояниях (например, тирозинкиназы). Быстрое накопление в опухолевой ткани ¹¹C-метионина ассоциируется с активизацией аминокислотного транспортера L-типа (LAT1) и пролиферацией микроциркуляторного русла опухоли ГМ, и позволяет проводить ее ПЭТ-визуализацию с высокой чувствительностью (76–91 %) и специфичностью (75–100 %) [31]. Введенный пациенту препарат ¹⁸F-ДОФА захватывается дофаминовыми нейронами и декарбоксилируется в меченный ¹⁸F дофамин, скорость накопления которого коррелирует с количеством функциональных дофаминергических нейронов, этот препарат эффективен в диагностике болезни Паркинсона, а также в визуализации НЭО [9, 20]. Накопление препарата ¹⁸F-этилтирозина в опухоли отражает скорость трансмембранного переноса аминокислоты в ее клетки

[32], этот РФЛП перспективен в дифференциации остающихся после лечения тканей опухоли и воспалений.

Ряд РФЛП используется в качестве маркеров пролиферации (клеточного роста). ПЭТ-исследования с ^{18}F -тимидином, ^{11}C -тимидином, ^{11}C -холином, ^{18}F -холином позволяют получать информацию, отражающую повышенную скорость пролиферации опухолевых клеток (агрессивность опухоли) [9]. Маркер синтеза ДНК препарат ^{11}C -тимидин является действенным заменителем нуклеозида ДНК (тимидина) и потому используется напрямую в таком синтезе. Наиболее многообещающим РФЛП является ^{18}F -тимидин, который поступает в раковые клетки посредством нуклеозидных транспортеров [12]. Его накопление в них отражает активность тимидинкиназы и скорость пролиферации опухолевых клеток [20], однако он не интегрируется в ДНК и не отражает непосредственно скорость синтеза ДНК. Препарат ^{11}C -холин, испытывая в организме химические превращения, производит продукты, являющиеся субстратами для синтеза клеточных мембран. ЗНО, поглощаясь в которых холин фосфорилируется с помощью фермента холинкиназы до фосфорилхолина, инкорпорируемого в фосфолипиды, характеризуются увеличенной по сравнению со здоровыми тканями скоростью синтеза клеточных мембран. Повышенное поглощение ^{11}C -холина в опухолях успешно используется для их обнаружения и дифференциальной диагностики в ГМ, ПЖ, легких и пищеводе и при планировании лечения рака ПЖ [12, 31].

Нарушение утилизации кислорода клетками ЗНО в процессе метаболизма приводит к образованию в опухоли гипоксических областей, появляющихся в результате высокого уровня пролиферации и формирования патологического кровоснабжения. Одним из ключевых эффектов возникающего гипоксического состояния является переход от окислительного к гликолитическому метаболизму. Препараты ^{18}F -мизонидазол, ^{18}F -FAZA, ^{64}Cu -ATSM демонстрируют повышенное накопление в опухолевой ткани по механизму, основанному на ферментах, активируемых в гипоксическом состоянии [9], что позволяет исследовать гипоксию. Оценка кислородного статуса ЗНО и идентификация области гипоксии в объеме опухоли оказывается крайне важной для точной настройки режимов терапии и персонализированного подхода к лечению, поскольку эта область характеризуется повышением устойчивости к лечению (в том числе к ее облучению), а терапевтический эффект во многих случаях применения цитостатиков и внешнего облучения может приводить к изменению размера области гипоксии в объеме опухоли. Препарат ^{18}F -мизонидазол, являющийся золотым стандартом среди этих РФЛП, используется для измерений жизнеспособной гипоксической ткани [20]. Он эффективен для прогнозирования развития опухолей головы, шеи и легких, а также оценки их отклика на лучевую терапию [17]. Состояние хронической гипоксии характерно для солидных опухолей. В качестве суррогатного маркера гипоксии используется препарат ^{18}F -ФДГ [33].

Лиганд-рецепторное взаимодействие позволяет исследовать экспрессию рецепторов. Так, для ее исследования применяются РФЛП, специфично связывающиеся с отдельными типами рецепторов центральной нервной системы. Они позволяют получать ценную информацию о механизмах рецепторных взаимодействий и количественных характеристиках плотности и распределения рецепторов в различных отделах мозга (например, ^{11}C -флюмазенил) [34]. ПЭТ-исследования с такими РФЛП могут давать информацию об изменениях рецепторной системы, происходящих на различных стадиях заболевания и в процессе его лечения, например, функциониро-

вания рецепторов D2 дофамина при различных видах психической патологии. Препарат ^{18}F -флюмазенил обладает высоким сродством к центральным бензодиазепиновым рецепторам, позволяя определять точную локализацию эпилептогенного очага, необходимую для выполнения хирургической операции [26]. Меченные ^{68}Ga пептиды, ^{68}Ga -DOTATATE, ^{68}Ga -DOTANOC и ^{68}Ga -DOTATOC [12, 35], взаимодействующие с SSTR, предоставляют необходимую для оценки НЭО информацию о статусе этих рецепторов. Пептиды, меченные ^{68}Ga , $^{43,44}\text{Sc}$, ^{86}Y , $^{110\text{m}}\text{In}$, используются в биомедицинской практике для ПЭТ-диагностики, проводимой, в том числе с целью планирования прицельной терапии в тераностике. Так, для диагностики и лечения рака ПЖ успешно применяется ПСМА, меченный ^{68}Ga и ^{177}Lu соответственно [36]), а для диагностики и пептидно-рецепторной радионуклидной терапии (ПРТ) НЭО – препараты ^{68}Ga -DOTATOC/DOTATATE и ^{177}Lu -DOTATOC/DOTATATE соответственно [37]. Еще один РФЛП этой группы ^{18}F -эстрадиол позволяет осуществлять ПЭТ-визуализацию экспрессии рецепторов эстрогена при диагностике рака тела матки [17].

К РФЛП, предназначенным для исследования экспрессии антигенов, относятся, прежде всего, МКАТ и их производные, меченные РН с большим $T_{1/2}$ (^{89}Zr и ^{124}I). Присоединяясь к онко-антигенам, экспрессированным на поверхности раковых клеток, они позволяют исследовать патологические процессы с медленной (~ суток) фармакокинетикой, требующие длительного времени накопления РФЛП в очаге поражения. Так, МКАТ и их производные, меченные ^{89}Zr , имеют большой потенциал применения в планировании радиоиммунной терапии (РИТ) (^{89}Zr -cetuximab) [38, 39], иммуно-ПЭТ (DN30) [27] и детектировании ЗНО (CD20, CD 44v6, ^{89}Zr -trastuzumab) [12], а те же препараты, меченные ^{124}I , используются для исследований рака щитовидной железы (^{124}I -NaI) [12], солидных опухолей (^{124}I -girentuximab) [40], изучения апоптоза (^{124}I -АннексинV) [17].

Для ПЭТ-исследований динамических процессов (прежде всего, в ядерной радиологии) используются РФЛП, меченные ^{38}K , $^{51, 52, 52\text{m}}\text{Mn}$, $^{62, 64}\text{Cu}$, ^{68}Ga , ^{75}Br , ^{82}Rb , $^{94\text{m}}\text{Tc}$ (табл. 2). Наибольшим потенциалом среди них обладает препарат ^{82}Rb -хлорид рубидия, используемый в виде ионов, благодаря его сходству с физиологическим одновалентным катионом калия. Исследования с этим РФЛП проводятся в целях диагностики коронарного кровотока в динамике, дефицит которого ниже определенного уровня может с большой вероятностью указывать на наличие нежизнеспособных тканей (нефункционалирующих областей миокарда). Радиотрейсер ^{15}O - O_2 , являясь свободно диффундирующим газом, используется для измерений мозгового кровотока, а также изучения метаболизма кислорода миокардом. ^{15}N -аммоний применяется для ПЭТ-визуализации перфузии миокарда, количественных исследований миокардиальной и церебральной перфузии, а также оценки жизнеспособности ткани (накопление NH_4^+ в сердечной мышце демонстрирует ее жизнеспособность). Препарат ^{15}O - H_2O востребован для количественных измерений мозгового кровотока, мозговой и миокардиальной перфузии и перфузии опухолей [26].

Накопление препарата ^{18}F -NaF в костях ассоциируется с кристаллизацией гидроксиапатита в остеобластическом процессе ремоделирования костей. Его повышенное поглощение в них отражает увеличение регионального кровотока и метаболизма костей, подобное тому, которое наблюдается при злокачественных поражениях костей и активности остеобластов. Этот препарат используется для детектирования первичных остеобластических опухолей и метастазов в кости, в частности, при раке ПЖ [22, 26].

Таблица 2

РФЛП для ПЭТ на основе нетрадиционных РН и их применения
PET radiopharmaceuticals on basis of nontraditional radionuclides and their appliances

РН	Основные меченные РН препараты	Исследуемые биопроцессы	Область применения препаратов
³⁸ K	В виде ионов	Миокардиальный кровоток	Визуализация перфузии миокарда
⁵¹ Mn ⁵² Mn ^{52m} Mn	В виде ионов	Перфузия Метаболизм	Диагностика и лечение заболеваний крови. Визуализация миокарда
⁵² Fe	Эритроциты	Метаболизм	Диагностика костного мозга
⁵⁵ Co	В виде ионов	Нейродегенеративные процессы	Диагностика накопления Ca ²⁺ в ГМ
⁶² Cu	⁶² Cu- PTSM	Перфузия Метаболизм опухолей	Оценка перфузии сердца, ГМ, почек, опухолей
⁶⁴ Cu	⁶⁴ Cu-ATSM Аналоги соматостатина ⁶⁴ Cu-меченные антитела ⁶⁴ Cu-Аннексин V В виде ионов	Гипоксия. Метаболизм Перфузия. Экспрессия SSTR, антигенов (CEA, CD20, CD22, ПСМА), фосфатидилсерина в клеточной мембране	Планирование РИТ Диагностика НЭО, колоректальных опухолей. Дозиметрия <i>in vivo</i> Контроль терапии Изучение апоптоза
⁶⁸ Ga	В виде ионов ⁶⁸ Ga-DOTATOC ⁶⁸ Ga-DOTANOC ⁶⁸ Ga-PSMA-617 ⁶⁸ Ga-BBN-RGD ⁶⁸ Ga-меченные антитела	Регионарный миокардиальный и легочный кровоток Экспрессия SSTR-II, SSTR -III, SSTR-V	Диагностика ЗНО Планирование и оценка ПРПНТ Диагностика воспалительных заболеваний Визуализация SSTR
⁷⁵ Br	⁷⁵ Br-BFB Нейролептики Зимелидин	Церебральная перфузия Экспрессия рецепторов	Изучение дофаминовых, серотониновых и нейролептических рецепторов
⁷⁶ Br	⁷⁶ Br-MBBG ⁷⁶ Br- серотонин ⁷⁶ Br-SCH23390	Экспрессия рецепторов	Планирование РИТ. Изучение серотониновых и D2 рецепторов
⁸² Rb	⁸² Rb-хлорид рубидия В виде ионов	Перфузия почек, миокарда	Оценка миокардиального кровотока
⁸⁶ Y	⁸⁶ Y-меченные антитела ⁸⁶ Y-цитрат ⁸⁶ Y-DOTATOC	Медленные биопроцессы Экспрессия антигенов CEA, CD20, CD22, ПСМА	Планирование РИТ Диагностика рака ПЖ и метастазов в опухоли
⁸⁹ Zr	⁸⁹ Zr-rituximab (CD20) ⁸⁹ Zr-trastuzumab ⁸⁹ Zr-AMG 211	Медленные биопроцессы Экспрессия антигенов	Планирование РИТ Оценка поглощения МКАТ тканями опухоли
^{94m} Tc	^{94m} Tc-пертехнетат, ^{94m} Tc-МИБИ и др.	Перфузия	Перфузия миокарда. Дозиметрия <i>in vivo</i>
¹²⁴ I	¹²⁴ I-МИБГ ¹²⁴ I-girentuximab ¹²⁴ I- NaI, ¹²⁴ I-Аннексин V	Экспрессия антигенов CEA, CD20, CD22, ПСМА и фосфатидилсерина	Диагностика ЗНО. Изучение апоптоза

5. Аспекты регулирования обращения препаратов

В большинстве стран мира широкомасштабное коммерческое производство и мелкомасштабное изготовление РФЛП для ПЭТ разрешено в радиофармацевтической промышленности и радиофармацевтических отделениях медицинских учреждений соответственно, при этом оба эти вида деятельности являются лицензируемыми и контролируруемыми. Они регулируются национальными компетентными органами такими, как Административное управление США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) [12]. Национальные фармакопеи служат официальным руководством по стандартам качества лекарственных средств (ЛС), призванным предотвращать вывод на рынок не соответствующих им продуктов и снижать риски для здоровья населения.

РФЛП являются специальной категорией ЛС, для которой характерен строгий режим регулирования их обращения. Клиническое использование РФЛП базируется на целой серии нормативных и юридических оснований. Применение РФЛП контролируется в отношении как их качества, так и радиоактивного излучения. Так, регулируемый FDA контроль качества РФЛП включает в себя проведение доклинических испытаний препарата в малой дозировке для оценки безопасности, стабильности, фармакокинетики, фармакологических эффектов и механизмов действия при клиническом использовании, а также его клинических испытаний с формированием основного протокола исследований фарма-

кокинетики, фармакологии и биораспределения в теле пациента [2]. После его утверждения выдается регистрационное удостоверение (РУ) и разрешение для вывода РФЛП на рынок, необходимые для коммерческого производства и применения в клинических или исследовательских целях на человеке. В табл. 3 приведены данные об 11 разрешенных FDA к применению РФЛП для ПЭТ в онкологии (¹⁸F-ФДГ, ¹⁸F-NaF, ¹⁸F-flucicovine, ¹¹C-холин, ⁶⁸Ga-DOTATATE, ⁶⁸Ga-DOTATOC), кардиологии (⁸²Rb-хлорид, ¹³N-аммоний, ¹⁸F-ФДГ) и неврологии (¹⁸F-flutemetamol, ¹⁸F-florbetaben, ¹⁸F-ФДГ) [45, 46]. После проведения подобных испытаний в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики (GLP) десять РФЛП для ПЭТ зарегистрированы и разрешены ЕМА для применения в онкологии: ¹¹C-ацетат, ¹¹C-меттионин, ¹⁸F-ДОФА, ¹⁸F-этилтирозин, ¹⁸F-NaF, ¹⁸F-ФДГ, ¹⁸F-МИЗО, ¹⁸F-холин, ⁶⁸Ga-DOTATOC, ¹⁸F-тимидин [12].

В РФ производство РФЛП осуществляется производителями ЛС, имеющими лицензию на их производство и подтверждение соответствия лицензиата Правилам надлежащей производственной практики (Правилам). Согласно Государственному реестру лекарственных средств РФ, по состоянию на 2018 г. шесть производителей ¹⁸F-ФДГ имели государственную регистрацию этого РФЛП [43]. При этом государственной регистрации не подлежат РФЛП, изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, и используемые только для нужд того медицинского учреждения, где они изготовлены. Радиационное

Таблица 3

**РФЛП для ПЭТ, зарегистрированные FDA
FDA approved PET radiopharmaceuticals**

РФЛП /год получения РУ	Компания – заявитель	Торговая марка	Утвержденные показания к применению (для взрослых)
¹⁸ F-NaF /1972	Разные	–	Определение областей с измененным образованием костной ткани
⁸² Rb-хлорид рубидия /1989	Bracco Diagnostics Draximage	Cardiogen-82® Ruby-Fill®	Исследование перфузии миокарда, дифференцирование нормальных и нарушенных областей миокарда при подозрении на инфаркт миокарда.
¹⁸ F-ФДГ (очаги эпилепсии) /2004 (метаболизм)	Разные	–	РФЛП для оценки нарушенного метаболизма глюкозы в онкологии, гибернации миокарда, идентификации областей аномального метаболизма глюкозы, связанного с источниками приступа эпилепсии.
¹⁵ N-аммоний /2007	Разные	–	ПЭТ-диагностика миокарда в условиях покоя или фармакологического стресса для оценки перфузии миокарда при предполагаемом или имеющемся заболевании коронарной артерии.
¹⁸ F-florbetapir /2012	Eli Lilly	Amyvid™	–
¹¹ C-холин /2012	Разные	–	ПЭТ-визуализация при предполагаемом рецидиве рака простаты на основе повышенного уровня ПСА крови после терапии и неинформативной скинтиграфии костей, КТ или МРТ с целью идентификации локализации рецидива рака для последующего гистологического подтверждения.
¹⁸ F- flutemetamol /2013 ¹⁸ F-florbetaben /2014	GE Healthcare Life Molecular Imaging	Vizamyl™ Neuraceq™	Визуализация ГМ и оценка плотности амилоидных нейритических бляшек у взрослых пациентов с когнитивными расстройствами для оценки БА или других случаев снижения интеллекта
¹⁸ F-flucicovine /2016	Blue Earth Diagnostics	Axumin™	ПЭТ-визуализация при подозрении на рецидив рака ПЖ при повышенном уровне ПСА крови после терапии
⁶⁸ Ga-DOTATATE /2016 ⁶⁸ Ga-DOTATOC	Advanced Accelerator Applications University of Iowa	Netspot™ –	Локализация соматостатиновых рецепторов у взрослых пациентов и детей с положительным результатом диагностики НЭО

регулирование РФЛП включает в себя лицензирование производственных мощностей на соответствие требованиям Правил, сертификацию, валидацию технологий и методов, обеспечение РБ [2, 3]. Требования Правил направлены на защиту РФЛП от воздействия окружающей среды, в том числе персонала. Работа с РФЛП контролируется требованиями по РБ, направленными как на охрану окружающей среды, так и персонала, от воздействия излучения радиоактивного продукта.

Заключение

Применение РФЛП в ПЭТ-исследованиях демонстрирует тенденцию к росту, что связано во многом с развитием персонифицированной медицины, предусматривающей предсимптоматическую диагностику, предсказательный отклик на терапию и ее мониторинг. Уникальные клинические, операционные, регуляторные требования к РФЛП по сравнению с обычными ЛС составляют основу для разработки новых автоматизированных модулей для операционных процедур синтеза, обеспечения воспроизводимости продукта и его получения согласно действующим стандартам. Проведение ПЭТ-исследований основывается на уча-

стии вводимых пациенту РФЛП в биологических процессах в качестве маркеров, позволяющем устанавливать особенности их протекания в области интереса, и на их селективном накоплении в патологических очагах, обеспечивающем возможность точной локализации этих очагов. Успех применения радиомеченых препаратов в ПЭТ-диагностике зависит от знания их свойств, закономерностей участия в биологических процессах, механизмов накопления и локализации РФЛП, облегчающего понимание причин их нормального физиологического и аномального распределения в организме и способствующего корректной интерпретации получаемых данных ПЭТ-исследований. Наиболее перспективными для развития становящейся все более популярной тераностики являются механизмы связывания РФЛП с рецепторами и антигенами. При этом многие механизмы все еще остаются недостаточно изученными, и функциональная ПЭТ-визуализация способна внести свой вклад в решение этой проблем. Наблюдаемый в последние годы в мире тренд увеличения числа официально зарегистрированных РФЛП для ПЭТ будет сохраняться в связи с растущим интересом клиницистов к этому методу и участием в их создании большого числа групп разработчиков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 23.12.2020. **Принята к публикации:** 20.01.2021.

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: 23.12.2020. **Accepted for publication:** 20.01.2021.

Topical Issues of Radiopharmaceuticals Appliance in PET Studies

A.V. Khmelev^{1,2}

¹Research Institute – Federal research Center for Project Evaluation and Consulting Services, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Contact person: Aleksandr Vasilyevich Khmelev: ale-khmelev@yandex.ru

CONTENT

Introduction

1. Requirements to radiopharmaceuticals
2. Factors affecting the biodistribution in organism
3. Uptake and localization mechanisms
4. Appliance in PET studies of biological processes and diagnostics
5. Aspects of regulation of radiopharmaceuticals circulation

Conclusion

Key words: *radiopharmaceuticals, radionuclide, localization mechanism, PET*

For citation: Khmelev AV. Topical Issues of Radiopharmaceuticals Appliance in PET Studies Support of Occupational Radiation Protection during. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2021;66(5):66-77.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-66-77

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Vallabhajosula S. *Molecular Imaging: Radiopharmaceuticals for PET and SPECT*. Berlin: Heidelberg: Springer-Verlag, 2009. 133 p.
2. Saha G.B. *Basics of PET Imaging. Physics, Chemistry and Regulation*. New York: Springer, 2010. 241 p.
3. Хмелев А.В. Позитронная эмиссионная томография: физико-технические аспекты. М.: Тривант, 2016. 336 с.
4. Zimmermann R.G. Industrial Constraints in the Selection of Radionuclides and the Development of New Radiopharmaceuticals // *World J. Nucl. Med.* 2008. No. 7. P. 126-34.
5. Qaim M. Development of Cyclotron Radionuclides for Medical Applications: from Fundamental Nuclear Data to Sophisticated Production Technology. In: *WTTC15: Proceedings of WTTC15; 2014 Aug 18-21*. Prague, Czech Republic, 2014. P. 18-20.
6. Хмелев А.В. Анализ состояния радионуклидного обеспечения позитронной эмиссионной томографии // *Мед. радиология и радиационная безопасность*. 2019 Т.64, № 6. С. 70-81.
7. Кодина Г.Е., Красикова Р.Н. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины. М.: Издат. дом МЭИ, 2014. 282 с.
8. Davidson C.D., Phenix C.P., Tai T.C., Khaper N., Lees S.J. Searching for Novel PET Radiotracers: Imaging Cardiac Perfusion, Metabolism and Inflammation // *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2018. V.8, No. 3. P. 200-27. PMID: 30042871. PMCID: PMC6056242.
9. Wadsak W., Mitterhauser M. Basic and Principles of Pharmaceuticals for PET/CT // *E.J.R.* 2010. No. 73. P. 461-469. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.12.022. PMID: 20181453.
10. Miller P.W., Long N.J., Vilar R., Gee A.D. Synthesis of ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O and ¹³N Radiolabels for Positron Emission Tomography // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008. No. 47. P. 8998-9033. DOI: 10.1002/anie.200800222. PMID: 18988199.
11. Zimmermann R.G. Why Are Investors not Interested in My Radiotracer? The Industrial and Regulatory Constraints in the Development of Radiopharmaceuticals // *Nucl. Med. Biol.* 2013. No. 40. P. 155-166. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2012.10.012. PMID: 23218796.
12. Lau J., Rousseau E., Kwon D., Lin K.-S., Bénard F., Chen X. Insight Into the Development of PET Radiopharmaceuticals for Oncology // *Cancers*. 2020. V.12, No. 5. P. 1312-1365. DOI: 10.3390/cancers12051312. PMID: 32455729. PMCID: PMC7281377.
13. Mourtada F., Sims-Mourtada J., Azhdarinia A., Yang D.J. Regulatory Requirements for PET Radiopharmaceuticals Production: Is Automation an Answer? // *Current Medical Imaging*. 2008. V.4, No. 1. P. 28-33. DOI: 10.2174/157340508783502804.
14. Vallabhajosula S., Killeen R.P., Osborne J.R. Altered Biodistribution of Radiopharmaceuticals: Role of Radiochemical/Pharmaceutical Purity, Physiological, and Pharmacologic Factors // *Semin. Nucl. Med.* 2010. No. 40. P. 220-241. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2010.02.004. PMID: 20513446.
15. Ziessman H., O'Malley J. *Nuclear Medicine: the Requisites*. Philadelphia: Saunders, 2014. 464 p.
16. Kamkaew A., Ehlerding E.B., Cai W. Nanoparticles as Radiopharmaceutical Vectors // *Radiopharmaceutical Chemistry / Eds. Lewis J., Windhorst A., Zeglis B.* New York: Springer, Cham, 2019. P. 181-203.
17. Lee Y.S. Radiopharmaceuticals for Molecular Imaging // *The Open Nuclear Medicine Journal*. 2010. No. 2. P. 178-185.
18. Jeong J.M. Application of a Small Molecule Radiopharmaceutical Concept to Improve Kinetics // *Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2016. No. 50. P. 99-101. DOI: https://doi.org/10.1007/s13139-015-0369-6.
19. Waterhouse R.N. Determination of Lipophilicity and Its Use as a Predictor of Blood-Brain Barrier Penetration of Molecular Imaging Agents // *Mol. Imaging. Biol.* 2003. V.5, No. 6. P. 376-389. DOI: 10.1016/j.mibio.2003.09.014. PMID: 14667492.
20. Silindir M., Özer A.Y. Recently Developed Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography (PET) // *Fabad. J. Pharm. Sci.* 2008. No. 33. P. 153-62.
21. Colom M., Vidal B., Zimmer L. Is there a Role for GPCR Agonist Radiotracers in PET Neuroimaging? // *Front. Mol. Neurosci.* 2019. No. 12. P. 255-94. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00255. PMID: 31680859. PMCID: PMC6813225.
22. Komal S., Nadeem S., Faheem Z., Raza A., Sarwer K., Umer H., et al. Localization Mechanisms of Radiopharmaceuticals. 2020. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/localization-mechanisms-of-radiopharmaceuticals>. DOI:10.5772/intechopen.94099.
23. Ponto J.A. Mechanisms of Radiopharmaceutical Localization / Ed. Norenberg J. // *UNM College of pharmacy*. 2012. V.16, No. 4. P. 2-35.
24. Lim M.M.D., Gnerre J., Gerard P. Mechanisms of Uptake of Common Radiopharmaceuticals RadioGraphics Fundamentals: Online Presentation // *Radiographics*. 2018. V.38, No.5. P. 1550-1551. Available from: <https://doi.org/10.1148/rq.2018180072>.
25. Kilian K. ⁶⁸Ga-DOTA and Analogs: Current Status and Future Perspectives // *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2014. No. 19. P. 13-21. DOI: 10.1016/j.rpor.2014.04.016. PMID: 28443194.
26. Huang Y.Y. An Overview of PET Radiopharmaceuticals in Clinical Use: Regulatory, Quality and Pharmacopeia Monographs of the United States and Europe. 2018. Available from: <https://www.intechopen.com/books/nuclear-medicine-physics/an-overview-of-pet-radiopharmaceuticals-in-clinical-use-regulatory-quality-and-pharmacopeia-monograph>. DOI:10.5772/intechopen.79227.
27. Perk L.R., Stigter-van Walsum M., Visser G.W., Kloet R.W., Vosjan M.J.W.D., Leemans C.R., et al. Quantitative PET Imaging of Met-Expressing Human Cancer Xenografts with ⁸⁹Zr-Labelled Monoclonal Antibody DN30 // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2008. No. 35. P. 1857-1867. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0774-5>
28. Brooks A.F., Drake L.R., Stewart M.N., Cary B.P., Jackson I.M., Mallette D., et al. Fluorine-18 Patents (2009–2015). Part 1. Novel Radiotracers // *Pharm. Pat. Anal.* 2016. V.5, No.1. P. 17-47. DOI: 10.4155/ppa.15.36. PMID: 26670619. PMCID: PMC5561792.
29. Pagani M., Stone-Elander S., Larsson S.A. Alternative Positron Emission Tomography with Non-Conventional Positron Emitters: Effects of Their Physical Properties on Image Quality and Potential Clinical Applications // *Eur. J. Nucl. Med. 1997*. V.24, No. 10. P. 1301-1327. DOI: 10.1007/s002590050156. PMID: 9323273.
30. Jodal L., Le Loirec C., Champion C. Positron Range in PET Imaging: Non-Conventional Isotopes // *Physics in Medicine and Biology IOP Publishing*. 2014. V.59. P. 7419-7434. Available from: <https://www.hal.archives-ouvertes.fr/hal-01174227>.
31. Jung J., Ahn B.-C. Current Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography of Brain Tumors. *Brain Tumor Res Treat.* 2018. V.6, No. 2. P. 47-53. DOI: 10.14791/btrt.2018.6.e13. PMID: 30381916. PMCID: PMC6212689.
32. Зыков Е.М., Поздняков А.В., Костеников Н.А. Рациональное использование ПЭТ и ПЭТ-КТ в онкологии // *Практическая онкология*. 2014. Т.15, № 1. С. 31–6.
33. Lopci E., Grassi I., Chiti A., Nanni C., Cicoria G., Toschi L., et al. PET Radiopharmaceuticals for Imaging of Tumor Hypoxia: a Review of the Evidence // *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014. V.4, No. 4. P. 365-384. PMID: 24982822. MCID: PMC4074502.
34. Andersson J.D., Halldin C. PET Radioligands Targeting the Brain GABAA/Benzodiazepine Receptor Complex // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2013. No. 56. P. 196-206. DOI: 10.1002/jlcr.3008. PMID: 24285326.
35. Meisenheimer M., Saenko Yu., Eppard E. Gallium-68: Radiolabeling of Radiopharmaceuticals for PET Imaging - a Lot to Consider. 2019. Available from: <https://www.intechopen.com/books/medical-isotopes/gallium-68-radiolabeling-of-radiopharmaceuticals-for-pet-imaging-a-lot-to-consider>. IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen.90615.
36. Weineisen M., Schottelius M., Simecek J., Baum R.P., Yildiz A., Beykan S., et al. ⁶⁸Ga- and ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies // *J. Nucl. Med.* 2015. V.56, No. 8. P. 1169-1176. PMID: 26089548. DOI: 10.2967/jnumed.115.158550.
37. Werner R.A., Bluemel C., Allen-Auerbach M.S., Higuichi T., Hermann R. ⁶⁸Gallium- and ⁹⁰Yttrium-/¹⁷⁷Lutetium: "Theranostic Twins" for Diagnosis and Treatment of NETs // *Ann. Nucl. Med.* 2015. No. 29. P. 1-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12149-014-0898-6>.
38. Van de Watering F.C.J., Rijpkema M., Perk L., Brinkmann U., Oyen W.J.G., Boer-

man O.C., et al. Zirconium-89 Labeled Antibodies: a New Tool for Molecular Imaging in Cancer Patients // *Biomed. Res. Int.* 2014. V.2014. 203601. DOI: 10.1155/2014/203601. PMID: 24991539.

39. Dijkers E.C., Kosterink J.G., Rademaker A.P., Perk L.R., van Dongen G.A.M.S., Bart J., et al. Development and Characterization of Clinical-Grade 89Zr-Trastuzumab for HER2/New ImmunoPET Imaging // *J. Nucl. Med.* 2009. No. 50. P. 974-981. PMID: 19443585 DOI: 10.2967/jnumed.108.060392.

40. Mahajan S., Divgi C.R. The Role of Iodine-124 Positron Emission Tomography In Molecular Imaging // *Clin. Transl. Imaging.* 2016. V.4. No. 4. P. 297-306. PMID:

27158012. DOI: 10.1016/j.cpet.2008.05.001.

41. FDA-Approved Radiopharmaceutical // *Cardinal Health.* 2019. Rev. 21/6.26.20. Available from: <https://www.cardinalhealth.com/content/dam/corp/web/documents/fact-sheet/cardinal-health-fda-approved-radiopharmaceuticals.pdf>.

42. Clarke B.N. PET Radiopharmaceuticals: what's New, what's Reimbursed, what's Next? // *J. Nucl. Med. Tech.* 2018. V.46, No. 1. P. 12-16. PMID: 29438008. DOI: 10.2967/jnmt.117.205021.

43. Зелинская Е. Радиофармацевтика – уникальное направление фармацевтической индустрии // *Новости GMP.* 2018. Т.2, № 16. С. 55-70.

REFERENCES

1. Vallabhajosula S. *Molecular Imaging: Radiopharmaceuticals for PET and SPECT.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2009. 133 p.

2. Saha G.B. *Basics of PET Imaging. Physics, Chemistry and Regulation.* New York, Springer, 2010. 241 p.

3. Khmelev A.V. *Positron Emission Tomography: Physical and Technical Aspects.* Moscow, Trovant Publ., 2016. 336 p. (In Russ.).

4. Zimmermann R.G. Industrial Constraints in the Selection of Radionuclides and the Development of New Radiopharmaceuticals. *World J. Nucl. Med.* 2008;7:126-34.

5. Qaim M. Development of Cyclotron Radionuclides for Medical Applications: from Fundamental Nuclear Data to Sophisticated Production Technology. In: *WTTC15: Proceedings of WTTC15; 2014 Aug 18-21. Prague, Czech Republic Publ., 2014. P. 18-20.*

6. Khmelev A.V. Analysis of Positron Emission Tomography Providing with Radionuclides. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64:6:70-81. (In Russ).

7. Kodina G.E., Krasikova R.N. Methods of Production of Radiopharmaceuticals and Radionuclide Generators for Nuclear Medicine. *Moscow, Izdat. Dom MEI Publ., 2014. 282 p. (In Russ.).*

8. Davidson C.D., Phenix C.P., Tai T.C., Khaper N., Lees S.J. Searching for Novel PET Radiotracers: Imaging Cardiac Perfusion, Metabolism and Inflammation. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018;8:3:200-27. PMID: 30042871. PMID: PMC6056242.

9. Wadsak W., Mitterhauser M. Basic and Principles of Pharmaceuticals for PET/CT. *E.J.R.* 2010;73:461-469. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.12.022. PMID: 20181453.

10. Miller P.W., Long N.J., Vilar R., Gee A.D. Synthesis of 11C, 18F, 15O and 13N Radiolabels for Positron Emission Tomography. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008;47:8998-9033. DOI: 10.1002/anie.200800222. PMID: 18988199.

11. Zimmermann R.G. Why Are Investors not Interested in My Radiotracer? The Industrial and Regulatory Constraints in the Development of Radiopharmaceuticals. *Nucl. Med. Biol.* 2013;40:155-166. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2012.10.012. PMID: 23218796.

12. Lau J., Rousseau E., Kwon D., Lin K.-S., Bénard F., Chen X. Insight Into the Development of PET Radiopharmaceuticals for Oncology. *Cancers.* 2020;12:5:1312-1365. DOI: 10.3390/cancers12051312. PMID: 32455729. PMID: PMC7281377.

13. Mourtada F., Sims-Mourtada J., Azhdarinia A., Yang D.J. Regulatory Requirements for PET Radiopharmaceuticals Production: Is Automation an Answer? *Current Medical Imaging.* 2008;4:1:28-33. DOI: 10.2174/157340508783502804.

14. Vallabhajosula S., Killeen R.P., Osborne J.R. Altered Biodistribution of Radiopharmaceuticals: Role of Radiochemical/Pharmaceutical Purity, Physiological, and Pharmacologic Factors. *Semin. Nucl. Med.* 2010;40:220-241. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2010.02.004 PMID: 20513446.

15. Ziessman H., O'Malley J. *Nuclear Medicine: the Requisites.* Philadelphia, Saunders, 2014. 464 p.

16. Kamkaew A., Ehlerding E.B., Cai W. Nanoparticles as Radiopharmaceutical Vectors. *Radiopharmaceutical Chemistry.* Eds. Lewis J., Windhorst A., Zeglis B. New York, Springer, Cham, 2019. P. 181-203.

17. Lee Y.S. *Radiopharmaceuticals for Molecular Imaging. The Open Nuclear Medicine Journal.* 2010;2:178-185.

18. Jeong J.M. Application of a Small Molecule Radiopharmaceutical Concept to Improve Kinetics. *Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016;50:99-101. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13139-015-0369-6>.

19. Waterhouse R.N. Determination of Lipophilicity and Its Use as a Predictor of Blood-Brain Barrier Penetration of Molecular Imaging Agents. *Mol. Imaging. Biol.* 2003;5:6: 376-89. DOI: 10.1016/j.mibio.2003.09.014 PMID: 14667492.

20. Silindir M., Özer A.Y. Recently Developed Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography (PET). *Fabad. J. Pharm. Sci.* 2008;33:153-62.

21. Colom M., Vidal B., Zimmer L. Is there a Role for GPCR Agonist Radiotracers in PET Neuroimaging? *Front. Mol. Neurosci.* 2019;12:255-94. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00255. PMID: 31680859. PMID: PMC6813225.

22. Komal S., Nadeem S., Faheem Z., Raza A., Sarwer K., Umer H., et al. Localization Mechanisms of Radiopharmaceuticals. 2020. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/localization-mechanisms-of-radiopharmaceuticals>. DOI:10.5772/intechopen.94099.

23. Ponto J.A. *Mechanisms of Radiopharmaceutical Localization.* Ed. Norenberg J. UNM College of pharmacy. 2012;16:4:2-35.

24. Lim M.M.D., Gnerre J., Gerard P. Mechanisms of Uptake of Common Radiopharmaceuticals. *RadioGraphics Fundamentals [Online Presentation. Radiographics.* 2018;38:5:1550-51. Available from: <https://doi.org/10.1148/rg.2018180072>

25. Kilian K. 68Ga-DOTA and Analogs: Current Status and Future Perspectives. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2014;19:13-21. DOI: 10.1016/j.rpor.2014.04.016. PMID: 28443194.

26. Huang Y.Y. An Overview of PET Radiopharmaceuticals in Clinical Use: Regulatory, Quality and Pharmacopeia Monographs of the United States and Europe. 2018. Available from: <https://www.intechopen.com/books/nuclear-medicine-physics/an-overview-of-pet-radio-pharmaceuticals-in-clinical-use-regulatory-quality-and-pharmacopeia-monograph>. DOI:10.5772/intechopen.79227.

27. Perk L.R., Stigter-van Walsum M., Visser G.W., Kloet R.W., Vosjan M.J.W.D., Lee-mans C.R., et al. Quantitative PET Imaging of Met-Expressing Human Cancer Xenografts with 89Zr-Labelled Monoclonal Antibody DN30. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2008;35:1857-1867. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0774-5>.

28. Brooks A.F., Drake L.R., Stewart M.N., Cary B.P., Jackson I.M., Mallette D., et al. Fluorine-18 Patents (2009–2015). Part 1. Novel Radiotracers. *Pharm. Pat. Anal.* 2016;5:1:17-47. DOI: 10.4155/ppa.15.36. PMID: 26670619. PMID: PMC5561792.

29. Pagani M., Stone-Elander S., Larsson S.A. Alternative Positron Emission Tomography with Non-Conventional Positron Emitters: Effects of Their Physical Properties on Image Quality and Potential Clinical Applications. *Eur. J. Nucl. Med.* 1997;24:10:1301-1327. DOI: 10.1007/s002590050156. PMID: 9323273.

30. Jodal L., Le Loirec C., Champion C. Positron Range in PET Imaging: Non-Conventional Isotopes. *Physics in Medicine and Biology.* IOP Publishing. 2014;59:7419-34. Available from: <https://www.hal.archives-ouvertes.fr/hal-01174227>.

31. Jung J., Ahn B.-C. Current Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography of Brain Tumors. *Brain Tumor Res Treat.* 2018;6:2:47-53. DOI: 10.14791/btr.2018.6.e13. PMID: 30381916. PMID: PMC6212689.

32. Zykov E.M., Pozdnyakov A.V., Kostenikov N.A. Efficient Use of PET and PET/CT in Oncology. *Practical Oncology.* 2014;15:1:31-6 (In Russ.).

33. Lopci E., Grassi I., Chiti A., Nanni C., Cicoria G., Toschi L., et al. PET Radiopharmaceuticals for Imaging of Tumor Hypoxia: a Review of the Evidence. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014;4:4:365-384. PMID: 24982822. PMID: PMC4074502.

34. Andersson J.D., Halldin C. PET Radioligands Targeting the Brain GABAA/Benzodiazepine Receptor Complex. *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2013;56:196-206. DOI: 10.1002/jlcr.3008. PMID: 24285326.

35. Meisenheimer M., Saenko Yu., Eppard E. Gallium-68: Radiolabeling of Radiopharmaceuticals for PET Imaging- a Lot to Consider. 2019. Available from: <https://www.intechopen.com/books/medical-isotopes/gallium-68-radiolabeling-of-radiopharmaceuticals-for-pet-imaging-a-lot-to-consider>. IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen.90615.

36. Weineisen M., Schottelius M., Simecek J., Baum R.P., Yildiz A., Beykan S., et al. 68Ga- and 177Lu-labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies. *J. Nucl. Med.* 2015;56:8:1169-1176. PMID: 26089548. DOI: 10.2967/jnumed.115.158550.

37. Werner R.A., Bluemel C., Allen-Auerbach M.S., Higuchi T., Hermann R. 68Gallium- and 90Yttrium-/177Lutetium- "Theranostic Twins" for Diagnosis and Treatment of NETs. *Ann. Nucl. Med.* 2015;29:1-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12149-014-0898-6>.

38. van de Watering F.C.J., Rijpkema M., Perk L., Brinkmann U., Oyen W.J.G., Boerman O.C., et al. Zirconium-89 Labeled Antibodies: a New Tool for Molecular Imaging in Cancer Patients. *Biomed. Res. Int.* 2014;2014:203601. DOI: 10.1155/2014/203601. PMID: 24991539.

39. Dijkers E.C., Kosterink J.G., Rademaker A.P., Perk L.R., van Dongen G.A.M.S., Bart J., et al. Development and Characterization of Clinical-Grade 89Zr-Trastuzumab for HER2/New ImmunoPET Imaging. *J. Nucl. Med.* 2009 50:974-981. PMID: 19443585 DOI: 10.2967/jnumed.108.060392.

40. Mahajan S., Divgi C.R. The Role of Iodine-124 Positron Emission Tomography In Molecular Imaging. *Clin Transl Imaging.* 2016;4:4:297-306. PMID: 27158012. DOI: 10.1016/j.cpet.2008.05.001.

41. FDA-Approved Radiopharmaceutical. *Cardinal Health.* 2019. Rev. 21/6.26.20. Available from: <https://www.cardinalhealth.com/content/dam/corp/web/documents/fact-sheet/cardinal-health-fda-approved-radiopharmaceuticals.pdf>.

42. Clarke B.N. PET Radiopharmaceuticals: what's New, what's Reimbursed, what's Next? *J. Nucl. Med. Tech.* 2018;46:1:12-16. PMID: 29438008. DOI: 10.2967/jnmt.117.205021.

43. Зелинская Е. Unique Trending of Pharmaceutical Industry. *GMP News.* 2018;2:16:55-70 (In Russian).