

РАЗРАБОТКИ ДЛЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРИМЕНЕНИЙ В ПЭТ

А.В. Хмелев

*Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования Минздрава России, Москва*

Технические средства, а также радионуклидное и радиофармацевтическое обеспечение ПЭТ сегодня остаются во всем мире объектами исследований. Наиболее перспективными разработками являются ПЭТ-сканеры, работающие в режиме TOF. Потенциальные возможности таких сканеров определяются достижимым уровнем быстродействия используемой в них электронной аппаратуры. Другие разработки нацелены на повышение качества ПЭТ-изображений путем совершенствования конструкций существующих детекторов, а также применения матричных фотодиодных детекторов. Перспективы развития гибридных систем ПЭТ/МРТ связываются с использованием кремниевых ФЭУ для визуализации в режиме сбора данных TOF и более совершенных методик коррекции ослабления излучения. Обсуждаются разработки новых и модификации существующих мишеней и мишеных материалов для получения нетрадиционных радионуклидов (РН), оптимизации производства рутинных РН (в том числе, на микроциклотронах) для ПЭТ, а также разработки радионуклидных пар для тераностики и совместных ПЭТ- и ОФЭКТ-исследований. Рассмотрены разработки РФП с повышенным показателем эффективности, в частности, таргетных РФП для планирования и контроля радиоиммунной терапии и пептид-рецепторной терапии.

Ключевые слова: ПЭТ, циклотроны, сканеры, радионуклиды, радиофармпрепараты

Введение

В последнее время радионуклидная диагностика (РНД) получила дополнительные немалые преимущества перед другими методами лучевой диагностики. Это произошло в результате быстрой технологической эволюции, породившей уникальные возможности визуализации с применением более совершенного оборудования и программного обеспечения для традиционных методов, в частности, однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ), а также с разработкой более точных диагностических методов и радиофармпрепаратов (РФП) для них. В особенности, внедрение в клиническую практику метода позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) привело к значительному прогрессу в расширении клинических при-

менений процедур РНД. Ранее было доказано, что ПЭТ с РФП, меченными такими радионуклидами (РН), как ^{18}F и ^{11}C , является важным инструментом для диагностики в онкологии и других областях медицины. Она может успешно дополнять традиционные методы магнитно-резонансной томографии (МРТ) и рентгеновской компьютерной томографии (КТ). Относительно недавно установлена и не менее важная ее роль в персонифицированной медицине [1], заключающаяся в способности обеспечивать индивидуальный отбор пациентов, организм которых положительно откликается на конкретные виды лечения.

Мощными двигателями РНД сегодня стали технологии комбинирования диагностической визуализации (ПЭТ/КТ [2] и ПЭТ/МРТ [3],

ОФЭКТ/КТ [4], ОФЭКТ/МРТ [5]), методы функциональных измерений и количественного анализа [6–8]. Развитию РНД способствует также достигнутое повышение точности категоризации тканей [9], доступность среднеживущих (с периодом полураспада 10–100 часов) металлических РН [10, 11], разработка меченных ими препаратов, характеризующихся медленной биокинетикой [12]. Применение гибридных технологий визуализации, реализуемых, в частности, на комбинированных ПЭТ/КТ-сканерах и ПЭТ/МРТ-сканерах, позволяет оптимизировать точность интерпретации данных ПЭТ и в целом достоверность результатов ПЭТ-диагностики [3, 13]. Эти технологии позволяют получать как функциональные (ПЭТ), так и анатомические (КТ, МРТ) данные, выгодно отличаясь от одномодальных методов. Физико-технические и функциональные возможности гибридных технологий в диагностике заболеваний сегодня остаются во всем мире объектами исследований [3, 13–16]. Задача повышения точности и надежности диагностики заболеваний требует повышения качества визуализации методом ПЭТ. В этой связи перспективы развития ПЭТ связываются с совершенствованием оборудования и технологий сбора и обработки данных ПЭТ, ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ, а также с развитием сопутствующих технологий обеспечения ПЭТ, прежде всего, циклотронного производства нетрадиционных РН для ПЭТ и радиохимического синтеза РФП на их основе.

Оборудование и методы ПЭТ-визуализации

Существовала изначально, и будет существовать необходимость повышения точности диагностических исследований путем максимально совершенного исполнения ПЭТ-сканеров. В этой связи продолжаются работы по разработке ПЭТ-сканеров как общего назначения, так и со специальными функциями. К наиболее перспективным разработкам относятся ПЭТ-сканер, работающий в режиме Time of Flight (TOF), позволяющий локализовать аннигиляционное событие по разнице времен достижения возникающей парой фотонов с энергией 511 кэВ противоположно расположенных детекторов. Будущее таких сканеров во многом определяется созданием более совершенной электроники, поскольку в силу конечного временного разрешения системы

(~500 с) сегодня удается зарегистрировать лишь сегмент ΔS (~7,5 см) на линии, внутри которого находится координата события. ПЭТ-сканер, основанный на технологии TOF, со сцинтиллятором, обладающим малым временем свечения, и электроникой, обеспечивающей более высокую скорость обработки сигнала, позволит в будущем проводить измерение разницы времен с более высокой точностью, обеспечивающей снижение сегмента ΔS и, тем самым, достижения более высокого разрешения ПЭТ.

Режим 3D остается основным направлением развития ПЭТ-технологии, обеспечивая высокую чувствительность и высокое пространственное разрешение получаемых изображений. Наивысшая чувствительность достигается при высоких значениях плотности и эффективного атомного номера материала сцинтиллятора, используемого в детекторе ПЭТ, а также с ростом размера аксиального поля видения сканера. При этом оптимальное пространственное разрешение обеспечивается высоким энергетическим разрешением и большим световым выходом сцинтиллятора, влияющим на точность определения координат взаимодействия фотона с детектором, оптимальной конструкцией детектора, позволяющей максимально приблизить энергетический порог к энергии 511 кэВ, а также узким временным окном совпадений для минимизации шума [7]. Этим требованиям в настоящее время наиболее полно удовлетворяет кристалл ортосиликата лютеция (LSO).

Остаются актуальными разработки, направленные на улучшение ПЭТ-сканеров для клинических применений по известному критерию стоимость–эффективность. Для более активного внедрения ПЭТ в клиническую практику существует необходимость снижения стоимости ПЭТ-сканеров. Одним из путей решения этой задачи является упрощение их геометрии до гамма-камер с двумя или более детекторными головками, работающими в режиме совпадений [17]. Однако эти камеры требуют дальнейшего совершенствования ввиду их более низкой, по сравнению с ПЭТ-сканерами, чувствительности. Снижение стоимости также можно достичь применением в ПЭТ-сканере секторного детектора, вращающегося вокруг пациента. Отсутствие в нем полного детекторного кольца компенсируется большим аксиальным полем видения для улучшения чувствительности в режиме 3D. Показа-

но, что такой сканер с детекторами LSO, собранными в панели с трансаксиальным размером 37 см и аксиальным размером 53 см, может снизить время исследования в режиме “все тело” до ~5 мин [18]. Потребность в более дешевых сканерах будет возрастать при насыщении рынка РФП для ПЭТ, т.е. с ростом числа центров для их производства, в первую очередь, фтордезоксиглюкозы, меченной ^{18}F (^{18}F -ФДГ).

Огромным потенциалом для своего дальнейшего развития обладают системы мультимодальной визуализации ПЭТ/КТ [19] и ПЭТ/МРТ [14], обеспечивающие комбинацию высокого разрешения КТ и МРТ и динамических и количественных исследований ПЭТ. Если ПЭТ/КТ-сканеры применяются в клинической практике уже более 15 лет, то создание ПЭТ/МРТ-сканера с высокой чувствительностью и высоким временным и пространственным разрешением является одним из выдающихся технологических достижений последних лет. Согласно результатам исследования [20], проводившегося путем опроса врачей-радиологов и других специалистов лучевой диагностики ведущих голландских медицинских учреждений, к 2025 г. ожидается существенное увеличение применений гибридных технологий ПЭТ/КТ (более 15 %) и ПЭТ/МРТ (более 10 %) с одновременным снижением числа применений одномодальных технологий (КТ, МРТ). Эти выявленные тенденции могут носить определенный предсказательный характер для развития парка оборудования лучевой диагностики.

Целями проводимых разработок гибридных систем служат повышение качества получаемых изображений путем более совершенного технического совмещения сканеров различной мобильности, повышение точности алгоритмов обработки данных, снижение времени сканирования, в том числе – при одновременном проведении двухмодальных исследований, разработка совмещенных протоколов визуализации, специфичных для каждого медицинского учреждения. При этом оборудование и методы развиваются по пути улучшения модальностей, в первую очередь, ПЭТ и их гибридной количественной валидации.

Привлечение метода МРТ для мультимодальной визуализации позволило достичь наивысшего структурно-тканевого контраста и обеспечить потенциальные преимущества гибридной технологии ПЭТ/МРТ в РНД [8]. Вместе

с тем, существует несколько важных не до конца решенных проблем ПЭТ/МРТ [21, 22]. Одной из них, бесспорно, является применяемая несовершенная методика коррекции ослабления. Сегодня эта методика основана на алгоритмах с использованием специальных МР-последовательностей и классификации биологических тканей. Карту ослабления, основанную на измерениях МРТ, удается получать с использованием 2-точечной технологии Dixon, предназначенной для лучшего разделения сигнала жир/вода. Метод доказал техническую возможность реализации с тем ограничением, что в костной ткани и в ее окружающем пространстве стандартизованный показатель накопления РФП, установленный с помощью ПЭТ/МРТ, может оказаться ошибочно недооцененным по сравнению с его величиной, определенной с помощью ПЭТ/КТ. Таким образом, несмотря на то, что существующие алгоритмы доказали свою приемлемость для клинических применений ПЭТ/МРТ-сканеров, большая систематическая погрешность количественных измерений остается нерешенной проблемой. Для ее решения продолжают разрабатывать другие методы, основанные, в частности, на сложном, но более совершенном, четырехуровневом сегментировании карты ослабления (фон, ткань легкого, жир и мягкие ткани).

К числу актуальных задач относится разработка специальных протоколов сбора информации для контроля качества и мультицентровой калибровки оборудования, поскольку при использовании клинических протоколов в фантомных исследованиях на получаемых изображениях наблюдаются значительные артефакты, а стандартизованный показатель накопления остается недооцененным.

Еще одна проблема, связанная с относительно долгим временем проведения ПЭТ/МРТ-исследования, может найти свое решение в реализации метода TOF в совмещенном ПЭТ/МРТ-сканере [23–25]. Полученные к настоящему моменту экспериментальные результаты применения режима сбора данных TOF в ПЭТ/МРТ-сканере для исследований в онкологии продемонстрировали как совершенное его исполнение, так и достижение улучшенного отношения сигнал/шум. В современных сканерах в качестве детекторов используются лавинные фотодиоды или магнитно защищенные фотоэлектронные умножители. Будущие поколения ПЭТ/МРТ-сканеров могут быть основаны на ПЭТ-детекторах, работающих с кремние-

выми ФЭУ [26], обладающими лучшими параметрами, чем лавинные фотодиоды, и позволяющими их использовать для визуализации в режиме сбора данных TOF. В стадии разработки сейчас находятся несколько типов детекторов на основе таких ФЭУ.

Особенностью использования метода МРТ в гибридной ПЭТ/МРТ-технологии являются его дополнительные возможности в функциональной и молекулярной визуализации. Эта особенность, в частности, показана при совместном проведении исследований ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и МРТ с ^{13}C -пуриватом в модели липосаркомы, на основе методики динамической поляризации ядер [27], когда обеспечивается визуализация не только гликолиза ^{18}F -ФДГ, но и увеличенного образования лактата (метаболита пуривата). Ожидается, что такая гибридная технология позволит расширить неинвазивное определение фенотипа опухолей с высокой специфичностью.

Эффективность замены части методов мультимодальными методами будет определяться достижениями в улучшении исполнения сканеров, в первую очередь, ПЭТ-сканеров. В этой связи актуальной остается разработка более совершенных конструкций детекторов для ПЭТ-сканеров [28], позволяющих корректно определять глубину взаимодействия фотона в сцинтилляторе для получения оптимальной комбинации высокого разрешения и высокой чувствительности. Их особенностью является использование фотодиодов с выгодно отличающимися свойствами. Примером таких конструкций может служить двойной фотодетектор на основе кристаллов ортогерманата висмута размерами $3 \times 3 \times 30$ мм, соединенных с одного бока с ФЭУ, а с другого – с матричным фотодиодным детектором из аморфного кремния. Такой детекторный модуль работает по принципу разделения света между фотодиодом и ФЭУ для каждого элемента кристалла. При этом в ФЭУ формируются необходимые по длительности импульсы с высоким энергетическим разрешением, а фотодиодный детектор позволяет определить кристалл, в котором происходит взаимодействие с фотоном. При использовании вместо ортогерманата висмута кристалла LSO достигается наиболее высокое разрешение (4,4–6 мм). Достижимая при этом высокая точность измерений обеспечивается лучшей временной характеристикой и более высоким отношением сигнал/шум.

Другим примером является сцинтилляционный модуль, созданный на основе LSO ($2 \times 2 \times 22$ мм) с размером пиксела 2×2 мм и промежутком 0,4 мм, оптически связанным с обеими фотодиодными матрицами на сторонах детектора. Преимущество этой конструкции детектора с разрешением 4,2–6 мм заключается в возможности однородного формирования и суммирования сигналов без дополнительного масштабирования.

Радионуклиды

Циклотронные технологии производства РН медицинского назначения достигли в настоящее время высокого уровня развития. Вместе с тем, существует постоянная необходимость в их дальнейшем совершенствовании для удовлетворения все более возрастающих нужд потребителя [29, 30]. Сегодня на циклотронах производятся РН для ПЭТ достаточно широкого спектра. Для их наработки используются как относительно маломощные медицинские циклотроны (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F и др.), так и ускорители с энергией частиц среднего диапазона 50–100 МэВ (^{52}F , ^{72}As , ^{73}Se и др.). Достижимые токи в жидких мишенях для производства ^{18}F могут превышать уже 1000 мкА. В этой связи остается актуальным определение энергетического диапазона циклотрона и токов в мишенях, определяющих наилучший компромисс при производстве РН для ПЭТ [10].

Сегодня медицинские учреждения проявляют значительный интерес к малым циклотронам, обеспечивающим получение единичной дозы РФП для пациента максимально упрощенным способом (в идеале – одним нажатием кнопки). Можно полагать, что скоро станут доступными и найдут широкое применение настольные ускорители с мишенями, использующими микрофлюиды для проведения химического процесса в “чипе” и обеспечивающими получение единичной дозы РФП перед каждой процедурой. В этой связи продолжаются разработки, направленные на расширение применения ПЭТ в медицинской практике путем создания микроциклотронов с энергией до 8 МэВ и током пучка ~50 мкА [31]. Циклотроны с такой энергией могли бы с успехом использоваться с высокообогащенными мишенями, отвечая всем требованиям для производства традиционных для ПЭТ радионуклидов, в частности, ^{18}F . Этот оптимизм обусловлен тем, что попе-

речное сечение реакции $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ достигает своего максимального значения при малой энергии (~6 МэВ). Произведенная активность ^{18}F на циклотроне (прототипе) с энергией 7,8 МэВ составляет 22,5 ГБк за 2 часа облучения при токе пучка 30–35 мкА.

К настоящему времени получен первый опыт практического использования малоразмерного самозащитенного циклотрона с малой энергией протонного пучка 7,5 МэВ в составе единой системы производства “дозы по требованию” [32]. Кроме циклотрона эта система включает в себя также модули асептического автоматизированного производства (с одноразовыми наборами реагентов) и контроля качества как $^{18}\text{F}^-$, так и ^{18}F -ФДГ. Средний выход нарабатываемого на таком циклотроне ^{18}F составляет 0,022 ГБк/мин и 0,037 ГБк/мин при токе пучка 3,8 мкА и 5 мкА соответственно. Однако пока остается неясным вопрос о конкурентоспособности стоимости эксплуатации таких микроциклотронов. Эту стоимость формируют большие расходы, связанные с разовым употреблением синтезируемого РФП, а также необходимость контроля качества каждой его единичной дозы.

Уровни практического использования радионуклидов, производимых в настоящее время на циклотроне, существенно разнятся [15, 30, 33, 34]. Так, одни из них (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{68}Ge (^{68}Ga), ^{82}Sr (^{82}Rb)) уже находят широкое применение, для других (^{64}Cu , ^{73}Se , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{124}I) проведены фундаментальные исследования, продемонстрированы примеры перспективных применений и оценена возможность реализации. Однако они требуют дальнейшей проработки для практических применений.

Вместе с тем, из-за невозможности решения расширяющегося числа задач ПЭТ-визуализации с помощью используемых РН остается актуальной потребность как в разработке новых позитронных эмиттеров [35] (например, для визуализации нейроэндокринных опухолей (НЭО) [36]), так и в оптимизации производственного процесса уже применяемых на практике РН. Такая оптимизация заключается, в частности, в максимальном увеличении выхода продукта (с активностью существенно более 1 Ки) и в совершенствовании технологии для снижения до минимума уровня химических и радиохимических примесей в нем (до 1 % и ниже). В этой связи активно продолжаются исследования по разработке новых и модификации

существующих мишеней и мишенных материалов. В частности, разрабатываются мишени на основе сплавов и бинарных соединений $^{100}\text{Mo}_2\text{C}$, $\text{Al}_2^{124}\text{Te}_3$, Cu_3As , NiSe , $\text{Cu}_2^{76}\text{Se}$ и мишенных растворов $\text{Y}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ [10].

Из-за растущих потребностей в наиболее часто применяемом для ПЭТ радионуклиде ^{18}F большие усилия прилагаются по совершенствованию мишеней для его производства. Так, надежное производство с низким потреблением мишенного материала продемонстрировано на новой ^{18}O - H_2O мишени конической формы [37] при ее облучении протонным пучком с энергией 18 МэВ и током выше 100 мкА. В частности, показано, что на мишени с объемом воды 4 мл, давлении 143 бар при токе пучка 145 мкА нарабатываемая активность может достигать 660 ГБк. Для широкомасштабного производства ^{18}F продемонстрирована также высокая эффективность сферической водной мишени [38].

Весьма перспективной для дальнейшей разработки является установленная возможность прямого получения ^{68}Ga высокой чистоты на циклотроне с энергией протонов ~14 МэВ при облучении ими раствора нитрата ^{68}Zn (высокообогащенного) в азотной кислоте [39]. Радионуклид ^{68}Ga сегодня остается наилучшей альтернативой изотопу ^{18}F [40], благодаря своим ядерно-физическим свойствам (период полураспада $T_{1/2}=68$ мин, относительная доля эмиссии позитронов $I_{\beta^+}=89,1$ %), химическим свойствам (возможность мечения многих биомолекул с использованием макроциклических хелаторов) и, что самое главное, легкой доступности в производстве генераторным способом с долгоживущим материнским РН ^{68}Ge .

Продолжается разработка и совершенствование технологий производства нетрадиционных РН [40] для применения в ПЭТ, прежде всего, ^{89}Zr , ^{64}Cu и $^{43,44}\text{Sc}$. Основным кандидатом для радиоиммунной терапии является радионуклид ^{89}Zr , обладающий подходящим периодом полураспада $T_{1/2}=3,27$ сут и малой средней энергией позитронов ($E_{\beta^+}^{\text{cp}}=0,40$ МэВ). Для его производства достаточно использовать протонный пучок с энергией 14 МэВ и мишень из природного иттрия ^{89}Y . Этот РН призван заменить ^{124}I , жесткое гамма-излучение которого создает проблемы при его клиническом исполь-

зовании. Радионуклид ^{64}Cu также обладает привлекательным набором параметров: $T_{1/2}=12,7$ ч, $E_{\beta}^{\text{cp}}=0,28$ МэВ, низкая лучевая нагрузка, отсутствие в спектре гамма-излучения с энергией (E_{γ}), влияющей на качество ПЭТ-изображения. Для его производства достаточно использовать низкоэнергетический циклотрон. Однако необходима мишень из дорогостоящего ^{64}Ni , требующая регенерации.

Циклотронный позитронный эмиттер ^{43}Sc , выгодно отличаясь по своим свойствам ($T_{1/2}=3,9$ ч, низкая лучевая нагрузка, $E_{\gamma}=373$ кэВ), является перспективным для тераностики с ^{47}Sc . Радионуклид ^{44}Sc характеризуется большим значением параметра $I_{\beta+}$ (94,3 %).

Ограниченное ранее внимание к еще одному позитронному эмиттеру ^{45}Ti объяснялось склонностью соединений Ti(IV) к гидролизу, что затрудняло мечение этим РН препаратов и исключало возможность использования ^{45}Ti в биоконъюгатной химии [41]. Вместе с тем, этот РН обладает привлекательными характеристиками ($T_{1/2}=3$ ч, $I_{\beta+}=85$ %, $E_{\beta+}^{\text{cp}}=0,44$ МэВ, пренебрежимо малая составляющая γ -излучения). Полученные в последнее время гидролитически стабильные соединения ^{45}Ti открыли дорогу для его более широкого применения в ПЭТ.

Сохранят свою традиционно важную роль в ПЭТ-диагностике радионуклиды ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N и ^{15}O . Ожидается, что в будущем РФП для ПЭТ будут в основном метиться тремя РН: ^{18}F , ^{68}Ga и ^{89}Zr .

В последнее время на практике все чаще обращаются к комбинированию циклотронных РН в целях повышения эффективности их применения в визуализации. Так, вызывает интерес определение и разработка технологий производства новых радионуклидных пар (подобно $^{120}\text{I}/^{123}\text{I}$) для их применения в совместных диагностических исследованиях методами ПЭТ и ОФЭКТ, в частности, $^{94\text{m}}\text{Tc}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ и $^{68}\text{Ga}/^{67}\text{Ga}$ [42].

Для комбинации ПЭТ-визуализации и радионуклидной терапии в рамках концепции тераностики продолжают разрабатываться, наряду с уже применяемыми на практике $^{67}\text{Cu}/^{64}\text{Cu}$, $^{90}\text{Y}/^{86}\text{Y}$ и $^{131}\text{I}/^{124}\text{I}$, новые лечебно-диагностические радионуклидные пары [43, 44]. К ним относятся как изотопы одного элемента, например, тербия ($^{149}\text{Tb}/^{161}\text{Tb}/^{152}\text{Tb}$), скандия $^{47}\text{Sc}/^{43}\text{Sc}$ и мышьяка ($^{76,77}\text{As}/^{71,72,74}\text{As}$), так и изо-

топы разных элементов, в частности, ^{177}Lu и ^{44}Sc . Меченные ими препараты, характеризующиеся схожим распределением и фармакокинетикой в организме, обладают большим потенциалом для развития тераностики [43]. Другая радионуклидная пара ^{68}Ga и ^{177}Lu уже широко и успешно применяется за рубежом для диагностики и лечения рака предстательной железы (^{68}Ga -PSMA/ ^{177}Lu -PSMA [45]), а также для диагностики и рецепторно-таргетной терапии НЭО (^{68}Ga -/ ^{177}Lu -DOTATOC/DOTATATE [46]).

Заметную роль в мотивации дальнейшего развития циклотронного производства РН для ПЭТ играют среднеживущие позитронные эмиттеры и возможность синтеза на их основе РФП с долгим периодом биологического полувыведения [9, 47]. Эти эмиттеры востребованы для проведения ПЭТ в целях планирования радиоиммунной терапии (например, ^{64}Cu) и радионуклидной терапии (^{86}Y), визуализации медленно протекающих биологических процессов, таких как фармакокинетика нанотел, полимеров, антител (^{90}Nb), проведения дозиметрии *in vivo* и отбора пациентов для радионуклидной терапии (^{124}I), выявления солидных опухолей (^{89}Zr).

Радиофармпрепараты

Перспективы использования РФП в ПЭТ-визуализации сегодня связываются с разработкой новых индикаторов с повышенным показателем эффективности, созданием более совершенного оборудования синтеза РФП, улучшением существующих методов синтеза и их комбинированием. Так, совершенствование методов подразумевает, в частности, переход от стандартных радиохимических модулей к картриджным синтетическим системам, характеризующимися более высокой воспроизводимостью и надежностью синтеза, функциональной гибкостью оборудования и меньшим уровнем доставляемой персоналу лучевой нагрузки. Указанные перспективы поддерживаются тенденцией к все более полной автоматизации процессов производства РН, синтеза и контроля качества РФП на их основе и их интеграции в единый компьютерно-управляемый процесс. Актуальной остается задача получения РФП с фиксированной локализацией метки, высокой степенью чистоты и высокой удельной активностью.

В основе разработки новых РФП лежит требование их тропности к определенным тканям (органам) или биологическим процессам в организме. В последнее время растет интерес к созданию препаратов, механизм накопления которых в опухоли отличается от механизма, характерного для ^{18}F -ФДГ (описываемого концепцией заблокированного метаболизма). В этой связи большое внимание уделяется применению аминокислот и пептидов для оценки нарушений метаболизма [48] и процессов транспорта [49] в опухолевых клетках, а также для визуализации гормонозависимых опухолей [50]. Их мечение радионуклидами является мощным трендом использования высокоспецифичных белковых взаимодействий для сверхточной диагностики. В настоящее время для ПЭТ в радиоиммунной терапии чаще используются антитела, меченные ^{64}Cu , ^{89}Zr и ^{124}I [51], а для ПЭТ при планировании пептидно-рецепторной радионуклидной терапии – пептиды, преимущественно, меченные ^{44}Sc [52]. Разработки РФП на основе этих биомолекул нацелены на улучшение их туморотропных характеристик.

Особый интерес вызывает разработка таргетных РФП – пептидов [49, 52], моноклональных антител [51, 53], гормональных рецепторов [54, 55], препаратов для исследования гипоксии и пролиферации [56], предназначенных для ПЭТ-визуализации их распределения в организме. Такая визуализация нужна как для планирования, так и для контроля радиоиммунной терапии. К числу перспективных РФП, используемых для этих целей, относятся, в частности, конъюгаты с биологически активными таргетными молекулами. в том числе меченные ^{68}Ga фосфинные, карбоксильные и смешанные хелаты Ga, например, ^{68}Ga -NOPO [57], и препараты, меченные ^{89}Zr [53, 58], конъюгированные с антителами. Эти препараты обеспечивают прицельную доставку к ткани или органу-мишени. Таргетные РФП открывают новые возможности для повышения точности планирования терапии и индивидуализации проводимого лечения.

К числу актуальных задач сегодня относится разработка рецепторных радиолигандов, предназначенных для определения статуса рецепторов, экспрессируемых опухолевыми клетками, установления степени дифференцирования злокачественного новообразования, оценки прогноза течения болезни и возможного ответа на терапию. Так, разрабатываемые препа-

раты на основе ^{68}Ga , являются одними из самых перспективных РФП для применения в ПЭТ-диагностике опухолей с повышенной экспрессией рецептора соматостатина, в частности, НЭО [59]. В ПЭТ-исследованиях НЭО наиболее часто используются пептиды ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-TATE и ^{68}Ga -DOTA-NOC.

В настоящее время продолжают разработку РФП на основе этого РН для ПЭТ-диагностики пациентов при раке предстательной железы. Примером этих РФП может служить пептидный рецептор GRPR-антагонист, меченный ^{68}Ga [60] (^{68}Ga -JMV4168, ^{68}Ga -JMV5132). При раке простаты он обеспечивает хорошее удержание радиоактивности опухолью и быстрое ее удаление из нормальных органов. Обладая сверхэкспрессией, этот РФП используется для определения стадии заболевания.

Многообещающей мишенью для визуализации опухоли при раке простаты является простатический специфический мембранный антиген ПСМА – белок, который активно экспрессируется ее опухолевыми клетками. У пациентов с биохимическими нарушениями и низким уровнем ПСА препарат ^{68}Ga -ПСМА демонстрирует [61] существенно более высокий уровень детектирования ранней стадии рецидива болезни, чем ^{18}F -фторметилхолин (у 50 % пациентов против 12,5 %).

При раке молочной железы происходит сверхэкспрессия рецептора HER2. ПЭТ-визуализацию злокачественных новообразований в этом случае удастся успешно осуществить, в частности, с использованием фрагмента антитела C6.5 diabody, меченного ^{124}I [62] (^{124}I -C6.5db), имеющего высокое сродство к этому рецептору и специфически связывающегося с его структурой на поверхности клеток опухоли.

Одной из многообещающих мишеней в онкологии является α -фолатный рецептор – трансмембранный белок, обладающий высокой аффинностью к фолатам и участвующий в транспортировке их в клетку. Многие злокачественные опухоли, в отличие от нормальных тканей, экспрессируют высокие уровни этого рецептора. Так, фолатные рецепторы экспрессированы на опухолевых клетках при раке яичников, раке толстой кишки, раке молочной железы и раке легких. Экспрессия этого рецептора резко возрастает в опухолях эпителиального происхождения (до 90 % при раке яичников) и коррелирует со стадией заболевания и степенью злокачественности опухоли. С целью их

визуализации разрабатываются фолатные РФП с прицелом на высокую чувствительность и пространственное разрешение ПЭТ [63]. Для меченых таких РФП используются как уже широко применяющиеся на практике ^{18}F и ^{68}Ga , так и перспективные ^{44}Sc и ^{152}Tb с $T_{1/2}$, оптимально подходящим для исследования кинетики медленно протекающих процессов (3,9 и 17,5 ч соответственно). Фолатные конъюгаты, меченные ^{44}Sc (в частности, ^{44}Sc -cm09), применяются для визуализации опухолей перед проведением радионуклидной терапии с ^{177}Lu . Фолатные конъюгаты для ПЭТ находятся в стадии проведения доклинических испытаний [64].

Активно разрабатываются РФП для ПЭТ-визуализации процессов ангиогенеза, отражающих формирование новой патологической сети сосудов клетками злокачественных опухолей. Исследования ангиогенеза важны при планировании химиотерапии, поскольку патологически извитая сосудистая сеть опухоли затрудняет нормальный кровоток и может препятствовать доставке к ней цитостатических агентов. Среди перспективных разработок для таких исследований можно выделить моноклональные антитела TRC105, меченные ^{61}Cu [^{61}Cu -NOTA-TRC105, ^{61}Cu -NOTA-TRC105] и ^{64}Cu [^{64}Cu -NOTA-TRC105, ^{64}Cu -NOTA-TRC105], а также циклические двухмерные соединения на основе RGD-пептидов, меченные ^{44}Sc [52].

Вызывают немалый интерес проводимые в последнее время исследования в направлении комбинирования радиоактивности и нанотехнологии. Так, расширяется число разработок по созданию таргетных РФП для онкологии на наночастичной и биомолекулярной основе (нанотранспортеров) [66]. К наноструктурам на основе золота, двуокиси кремния и других материалов присоединяются молекулы лекарств (в частности, пептидные биорегуляторы), а также РН для их меченых (такие, как ^{72}As , ^{64}Cu , ^{89}Zr). Наночастицы (частицы размером менее 100 нм) обладают большой площадью поверхности на единицу объема, позволяя позиционировать на одной такой частице большое число химических групп и радионуклидов. Интерес к наночастицам вызван их способностью накапливаться в злокачественных опухолях по механизмам ткань-специфичной активной и пассивной направленной доставки и воздействовать эмитируемым радионуклидами излучением на клеточные структуры патологического очага.

Большое значение для развития совместной ПЭТ/МРТ-диагностики имеют предназначенные для нее двухмодальные агенты. Так, лекарственный препарат SPION, являясь МРТ-активным агентом, при его мечении, например, позитронным эмиттером ^{72}As [67] может успешно использоваться в совместных ПЭТ/МРТ-исследованиях. Разрабатываются интеллектуальные контрастные агенты, например, химическим связыванием МРТ-контрастного агента гадолиния с медью. Кроме того, сами позитронные эмиттеры (например, $^{51,52}\text{Mn}$ [68]) могут применяться в качестве контрастирующих агентов.

Заключение

Сегодня ПЭТ-визуализация является многообещающим методом по достигаемой точности и достоверности получаемых результатов. Дальнейшее повышение качества получаемых ПЭТ-изображений требует применения систем мультимодальной визуализации ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ, число которых неуклонно растет во всем мире. Сами эти системы обладают большим потенциалом развития. Этот потенциал, прежде всего, заключается в разработке и создании более совершенной электроники и ПЭТ-детекторов с улучшенными характеристиками.

Будущее ПЭТ неразрывно связано с производством для нее нетрадиционных РН фармацевтического качества, оптимизацией производства уже используемых РН, разработкой новых поколений РФП с повышенным показателем эффективности, в том числе, РФП для адресной доставки РН в патологический очаг, разработкой и валидацией новых технологических процессов, коммерциализацией инновационных методов. Целями, определяющими развитие технологий радионуклидного и радиофармацевтического обеспечения ПЭТ, являются промышленная доступность РН, РФП и сырья для их производства, высокий выход и приемлемая стоимость продукта.

Вместе с тем, широкое внедрение ПЭТ в медицинскую практику пока еще сдерживается сложностью и дороговизной ее оборудования, высокими затратами на эксплуатацию и высокой стоимостью исследований.

Список литературы

- Smith S.V. Challenges and opportunities for positron-emission tomography in personalized medicine // *IDrugs*. 2005. Vol. 8. № 10. P. 827–833.
- Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Дергунова Н.И. и соавт. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) в онкологии. – СПб: Элби-СПб. 2005. 124 с.
- Nensa F., Beiderwellen K., Heusch P., Wetter A. Clinical applications of PET/MRI: current status and future perspectives // *Diagn. Interv. Radiol.* 2014. Vol. 20. P. 438–447.
- Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика в кардиологии. // В: “Руководство по кардиологии”. Под ред. Чазова Е.И. – М: Практика. 2014. С. 571–612.
- Erlandsson K., Salvado D., Bousse A., Hutton B.F. Design optimization and evaluation of a human brain SPECT-MRI insert based on high-resolution detectors and slit-slat collimators // *Proc. IEEE Nucl. Sci. Symp. and Med. Imaging conf. (NSS/MIC)*. – Seoul. 2013. P. 1–4.
- Quantitative Nuclear Medicine Imaging: Concepts, Requirements and Methods. IAEA human health series № 9. – Vienna: IAEA. 2014.
- Bailey D.L., Willowson K.P. An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applications // *J. Nucl. Med.* 2013. Vol. 54. P. 83–89.
- Хмелев А.В., Ширяев С.В. Позитронная эмиссионная томография: физические и клинические аспекты // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2004. Т. 49. № 5. С. 52–82.
- Yang Z., Choupan J., Seperhband F., Reutens D. Tissue classification for PET/MRI attenuation correction using conditional random field and image fusion // *Int. J. of Machine Learning and Computing*. 2013. Vol. 3. № 1. P. 87–92.
- Smith S.V., Jones M., Holmes V. Production and selection of metal PET radioisotopes for molecular imaging // *Radioisotopes – applications in bio-medical science*. Chapter 10. Ed. by N. Singh, 2011; available from: <http://www.intechopen.com/books/radioisotopes-applications-in-bio-medical-science/production-and-selection-of-metal-pet-radioisotopes-for-molecular-imaging>.
- Qaim S.M. Development of cyclotron radionuclides for medical applications: from fundamental nuclear data to sophisticated production technology // In: *WTTC15 book of abstracts*. – Prague. 2014. P. 11–13.
- Maecke H.R., Good S. Radiometals (non-Tc, non-Re) and bifunctional chemistry // Vertes A., Nagy S., Klencsar Z. *Handbook of Nuclear Chemistry*. – Amsterdam: Kluwer Academic Publishers. 2003. Vol. 8.
- Alessio A.M., Kinahan P.E., Cheng P.M. et al. PET/CT scanner instrumentation, challenges, and solutions // *Radiol. Clin. North. Amer.* 2004. Vol. 42. P. 1017–1032.
- Antoch G., Bockisch A. Combined PET/MRI: a new dimension in whole-body oncology imaging? // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2009. Vol. 36. Suppl. 1. S. 113–120.
- Хмелев А.В. Позитронная эмиссионная томография: физико-технические аспекты. – М.: Издательство “Тривант”. 2016. 334 с.
- Saha G.B. *Basics of PET Imaging. Physics, chemistry and regulation*. 2nd ed. – New York: Springer. 2010. 241 с.
- Grosev D., Loncari S., Vandenberghe S., Dodig D. Triple-head gamma camera PET: system overview and performance characteristics // *Nucl. Med. Commun.* 2002. Vol. 23. № 8. P. 809–814.
- Nahmias C., Nutt R., Hichwa R.D. et al. PET tomograph designed for five minutes routine whole body studies // *J. Nucl. Med.* 2002. Vol. 43. Suppl. 5. P. 11–18.
- Townsend D.W., Carney J.P.J., Yap J.T., Hall N.C. PET/CT today and tomorrow // *J. Nucl. Med.* 2004. Vol. 45. Suppl. № 1. P. 4S–14S.
- Celik F. Summary The medical use of radiopharmaceuticals up to 2025 // *Tijdschrift voor nucleaire geneeskunde*. 2009. Vol. 31. № 3. P. 329–333.
- Ratib O., Beyer T. Whole body hybrid PET MRI: ready for clinical use? // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2011. Vol. 38. P. 992–995.
- Boellaard R., Rausch I., Beyer T. et al. MR-based attenuation correction limits accuracy of quality control experiments on whole-body PET/MR systems // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014. Vol. 41. Suppl. 2. P. S254.
- Iaguru A., Jamali M., Minamimoto R. et al. First evaluation of a time-of-flight whole-body PET/MRI scanner in oncology patients: comparison with PET/CT. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014. Vol. 41. Suppl. 2. P. S287.
- Lucignani G. Time-of-flight PET and PET/MRI: recurrent dreams or actual realities? // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2006. Vol. 33. P. 969–971.

25. Pichler B.J., Judenhofer M.S., Catana C. et al. Performance test of an LSO-APD detector in a 7-T MRI scanner for simultaneous PET/MRI // *J. Nucl. Med.* 2006. V. 47. P. 639–647.
26. Roncali E., Cherry S.R. Application of silicon photomultipliers to positron emission tomography // *Ann. Biomed. Eng.* 2011. Vol. 39. № 4. P. 1358–1377.
27. Gutte H., Hansen A.E., Henriksen S. et al. First study with hyperpolarized ^{13}C -pyruvate MRI in combination with FDG-PET // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014. Vol. 41. Suppl. 2. P. S286.
28. Humm J.L., Rosenfeld A., Del Guerra A. From PET detectors to PET scanners // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003. Vol. 30. № 11. P. 1574–159.
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. Vol. 24. № 10. P. 1301–1327.
30. Roach M., Alberini J.L., Pecking A.P. et al. Diagnostic and therapeutic imaging for cancer: therapeutic considerations and future directions // *J. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 103. № 6. P. 587–601.
31. Jensen M., Eriksson T., Severin G. et al. Experimental yields of PET radioisotopes from a prototype 7.8 MeV cyclotron // In: WTTC15 book of abstracts. – Prague. 2014. P. 85286.
32. Awasthi V., Watson J., Gali H. et al. A “dose on demand” biomarker generator for automated production of ^{18}F F- and ^{18}F FDG // *Appl. Radiat. Isot.* 2014. Vol. 89. P. 167–175.
33. Cyclotron Produced Radionuclides: Physical characteristics and production methods. Technical Report № 468. – Vienna: IAEA. 2009. 279 pp.
34. Qaim S.M. Cyclotron production of medical radionuclides. // In: Handbook of nuclear Chemistry. Ed. by Vertes A., Nagu S., Klencsar Z. et al. – Dordrecht: Springer. 2011. P. 1903–1933.
35. Valk P.E., Bailey D.L., Townsend D.W., Maisey M.N. Metal radionuclides for PET imaging. // In: Positron Emission Tomography: Basic Sciences and Clinical Practice. – New York: Springer Verlag. 2003. P. 251–264.
36. Navalkissor S., Gnanasegaran G. Radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumors // *J. Cancer & Allied Specialties.* 2015. Vol. 1. № 2. P. 1–10.
37. Devillet F.G., Courty J., Geets J.-M. et al. New conical shaped niobium ^{18}O water targets // In: Cyclotrons 2013 Proc. – Vancouver. 2013. P. 406.
38. Zeisler S.K., Becker D.W. Pavan R.A. et al. A water-cooled spherical niobium target for the production of ^{18}F fluoride // *Appl. Radiat. Isot.* 2000. Vol. 53. № 3. P. 449–453.
39. Pandey M. K., Byrne J. F., Jiang H. et al. Cyclotron production of ^{68}Ga via the $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$ reaction in aqueous solution T. R. // *Amer. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014. Vol. 4. № 4. P. 303–310.
40. Nuclear Physics for Medicine. Chapter III. Radioisotope production. Ed. by Azaiez F., Bracco A., Dobel J. et al. – Strasbourg: Eur. Sci. Found. 2015. 156 pp.
41. Severin G.W., Fonslet J., Jensen A.I., Zhuravlev F. Hydrolytically stable titanium-45 // In: WTTC15 book of abstracts. – Prague. 2014. P. 78–79.
42. Clinical nuclear Medicine. Ed. by Biersack H.J., Freeman L.M. – Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag. 2008. P. 51.
43. Kelkar S.S., Reineke T.M. Theranostics: combining imaging and therapy // *Bioconjugate Chem.* 2011. Vol. 22. № 10. P. 1879–1903.
44. Teunissen J.J., Kwেকেboom D.J., Valkema R., Krenning E.P. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumors // *Endocr. Relat. Cancer.* 2011. Vol. 8. Suppl. 1. P. S27–S51.
45. Weineisen M., Schottelius M., Simecek J. et al. ^{68}Ga - and ^{177}Lu -labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. // *J. Nucl. Med.* 2015. Vol. 56. № 8. P. 1169–1176.
46. Werner R.A., Bluemel C., Allen-Auerbach M. S. et al. ^{68}Ga - and $^{90}\text{Yttrium-}/^{177}\text{Lutetium}$: “theranostic twins” for diagnosis and treatment of NETs // *Ann. Nucl. Med.* 2015. Vol. 29. P. 1–7.
47. Severin G.W., Engle J.W., Nickles R.J., Barnhart T.E. ^{89}Zr radiochemistry for PET // *Med. Chem.* 2011. Vol. 7. № 5. P. 389–394.
48. Li W.P., Meyer L.M., Capretto D.A. et al. Receptor-binding, biodistribution, and metabolism studies of ^{64}Cu -DOTA-cetuximab, a PET-imaging agent for epidermal growth-factor receptor-positive tumors // *Cancer Biother. & Radiopharm.* 2008. Vol. 23. № 2. P. 158–171.

49. Richter S., Bouvet V., Wuest M. et al. (^{18}F)-labeled phosphopeptide-cell-penetrating peptide dimers with enhanced cell uptake properties in human cancer cells // Nucl. Med. Biol. 2012. Vol. 39. № 8. P. 1202–1212.
50. Anderson C.J., Ferdani R. Copper-64 radiopharmaceuticals for PET imaging of cancer: advances in preclinical and clinical research // Cancer Biother. Radiopharm. 2009. Vol. 24. № 4. P. 379–393.
51. Kim J.S. Combination radioimmunotherapy approaches and quantification of immuno-PET // Nucl. Med. Mol. Imaging. 2016. Vol. 50. P. 104–111.
52. Hernandez R., Valdovinos H.F., Yang Y. et al. ^{44}Sc : an attractive isotope for peptide-based PET imaging // Mol. Pharm. 2014. Vol. 11. № 8. P. 2954–2961.
53. Jauw Y.W., Menke-van der Houven van Oordt C.W., Hoekstra O.S. et al. Immuno-positron emission tomography with zirconium-89-labeled monoclonal antibodies in oncology: what can we learn from initial clinical trials? // Front Pharmacol. 2016. Vol. 7. P. 131–141.
54. Jalilian A.R. An overview on ^{68}Ga -radiopharmaceuticals for positron emission tomography applications // Iranian J. Nucl. Med. 2016. Vol. 24. Iss. 1. P. 1–10.
55. Sharma P., Singh H., Bal C., Kumar R. PET/CT imaging of neuroendocrine tumors with ^{68}Ga -labeled somatostatin analogues: an overview and single institutional experience from India // J. Nucl. Med. 2014. Vol. 29. № 1. P. 2–12.
56. Nuclear Medicine Physics: a Handbook for Teachers and Students. Ed. by Bailey D.L., Humm J.L., Todd-Pokropek A., van Aswegen A. – Vienna: IAEA. 2014. 740 pp.
57. Simecek J., Notni J., Kapp T.G. et al. Benefits of NOPO as chelator in gallium-68 peptides, exemplified by preclinical characterization of ^{68}Ga -NOPO-c(RGDfK) // Mol. Pharmaceutics. 2014. Vol. 11. № 5. P. 1687–169.
58. van Dongen G.A.M.S., Vosjan M. J.W.D. Immuno-positron emission tomography: shedding light on clinical antibody therapy // Cancer Biother. Radiopharm. 2010. Vol. 25. № 4. P. 375–385.
59. Гюстанова М.С., Ходжибекова М.М., Панфиленко А.А. и соавт. Возможности совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике нейроэндокринных опухолей: первый опыт использования отечественного модуля синтеза ^{68}Ga -DOTA-TATE // СТМ. 2016. Т. 8. № 4. С. 51–58.
60. Chatalic K.L., Franssen G.M., van Weerden W.M. et al. Preclinical comparison of Al^{18}F - and ^{68}Ga -labeled gastrin-releasing peptide receptor antagonists for PET imaging of prostate cancer // J. Nucl. Med. 2014. Vol. 55. № 12. P. 2050–2056.
61. Morigi J.J., Stricker P.D., van Leeuwen P.J. et al. Prospective comparison of ^{18}F -fluoromethylcholine versus ^{68}Ga -PSMA PET/CT in prostate cancer patients. Who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy // J. Nucl. Med. 2015. Vol. 56. № 8. P. 1185–1190.
62. Reddy S., Shaller C.C., Doss M. et al. Evaluation of the anti-HER2 C6.5 diabody as a PET radiotracer to monitor HER2 status and predict response to trastuzumab treatment // Clin. Cancer Res. 2011. Vol. 17. № 6. P. 1509–1520.
63. Muller C. Folate-based radiotracers for PET imaging – update and perspectives // Molecules. 2013. Vol. 18. P. 5005–5031.
64. Mueller C., Bunka M., Reber J. et al. Promises of cyclotron-produced ^{44}Sc as a diagnostic match for trivalent β^- -emitters: *in vitro* and *in vivo* study of a ^{44}Sc -DOTA-folate conjugate // J. Nucl. Med. 2013. Vol. 54. № 12. P. 2168–2174.
65. Hong H., Zhang Y., Orbay H. et al. Positron emission tomography imaging of tumor angiogenesis with a ($^{61/64}\text{Cu}$)-labeled F(ab')(2) antibody fragment // Mol. Pharm. 2013. Vol. 10. № 2. P. 709–716.
66. Xing Y., Zhao J., Shi X. et al. Recent development of radiolabeled nanoparticles for PET imaging // Austin J. Nanomed. Nanotechnol. 2014. Vol. 2. Iss. 2. P. 1016–1025.
67. Ellisona P.A., Chenb F., Barnharta T.E. et al. Production and isolation of ^{72}As from proton irradiation of enriched $^{72}\text{GeO}_2$ for the development of targeted PET/MRI agents // In: WTTC15 book of abstracts. – Prague. 2014. P. 110–111.
68. Wooten A.L., Lewis B.C., Laforest R. et al. Cyclotron production and PET/MRI imaging of ^{52}Mn // In: WTTC15 book of abstracts. – Prague. 2014. P. 97–99.

DEVELOPMENTS RESULTS FOR POTENTIAL APPLIES IN PET*A.V. Khmelev**Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia*

Hardware and software as well as radionuclide (RN) and radiopharmaceuticals (RPh) supporting are kept today by the research object worldwide. Time of flight PET-scanners are the most perspective developments. Their capabilities are governed by reached speed level of used electronics. Other developments are purposed on PET-imaging quality increasing through the perfecting of existing detector design as well as apply of matrix photodiode detector. Future evolution of hybrid PET/MRI systems are associated with using of silicon photomultipliers for TOF-imaging and superior methods of radiation attenuation correction. Developments of new and modification of existing targets and target materials for production of nontraditional RN, optimization of routine RN production (which includes micro cyclotron production) for PET as well as development of radionuclide pairs for theranostics and for combined SPECT and PET studies are discussed. RPh developments with increased efficiency index, in particular, targeted RPh for planning and check of radioimmunoassay technique and peptide-receptor therapy are viewed.

Key words: *PET, cyclotrons, scanners, radionuclides, radiopharmaceuticals*

E-mail: ale-khmelev@yandex.ru