

РАДИОНУКЛИДЫ ДЛЯ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ

А.В. Хмелев

Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования
Минздрава России, Москва

Целью работы является представление результатов анализа и систематизации литературных данных, касающихся актуальных аспектов радионуклидного обеспечения ПЭТ. В ней обобщены требования к позитронным эмиттерам для их практического применения в ПЭТ. На основе анализа их ядерно-физических свойств выявлены определенные ограничения и предпочтения в выборе радионуклидов (РН) для такого применения. Представлены рекомендации по селекции РН для их использования в ПЭТ-диагностике, совместных ПЭТ- и ОФЭКТ-исследованиях, терапии и некоторых специальных применениях. Проанализирован статус циклотронного и генераторного производств РН для ПЭТ и уровень развития технологии получения как рутинно используемых в ПЭТ β^+ -эмиттеров ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , так и активно разрабатываемых экспериментальных РН ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{89}Zr , ^{124}I , ^{64}Cu , $^{43,44}\text{Sc}$, ^{86}Y , ^{73}Se , ^{90}Nb , ^{45}Tl . Обсуждаются перспективы развития радионуклидного обеспечения ПЭТ.

Ключевые слова: радиоактивный распад, радионуклиды, активность, позитронная эмиссионная томография, циклотрон, радионуклидные генераторы

Введение

В радионуклидной визуализации наибольший интерес представляют радионуклиды (РН), являющиеся источниками γ -излучения, наиболее подходящего по своим характеристикам для его детектирования вне тела пациента, в организм которого они водятся в составе РФП. Испускаемое при радиоактивном распаде РН излучение переносит в виде формируемого диагностическим комплексом изображения информацию о функциональном состоянии органов и систем пациента. В случае, когда РН претерпевает β^+ -распад, эмитируемые им короткопробежные позитроны сами не используются для визуализации, однако производимое с их участием аннигиляционное излучение с энергией 511 кэВ оказывается востребованным и весьма информативным при его регистрации методом ПЭТ [1–4]. При реализации это-

го метода позитронные эмиттеры вводятся в организм пациента как в виде ионов (^{38}K , ^{51}Mn , ^{52}Mn , ^{82}Rb , ^{83}Sr , ^{128}Cs ,) либо отдельных атомов ($^{77,79}\text{Kr}$, ^{123}Xe), не требующих молекулярного носителя для доставки в область интереса, так и в связанном состоянии – в виде меченных ими молекул диагностического препарата (существует ~100 потенциальных РН-меток [5]).

На степень практического использования позитронных эмиттеров в диагностике методом ПЭТ влияют их ядерно-физические [5] и химические свойства, которые не зависят друг от друга и определяются ядрами и орбитальными электронами атомов соответственно. Кроме того, на практике оказываются важными доступный объем и приемлемая себестоимость производимых РН [6], а также совместимость их характеристик с клиническими требованиями и методами визуализации. Немаловажным является наличие возможности доставки синте-

зированных на их основе РФП к месту медицинского применения до истечения срока годности препарата, определяемого временем жизни РН-метки, испытывающего радиоактивный распад, и деградации РФП под действием эмиттируемого при этом ионизирующего излучения [6, 7]. Поэтому можно ожидать, что как полезность, так и доступность разных РН для рутинного применения в ПЭТ-диагностике могут существенно различаться.

Целью данного обзора является анализ и систематизация литературных данных, касающихся широкого спектра актуальных аспектов радионуклидного обеспечения ПЭТ. К таким аспектам относятся формулирование требований к РН для ПЭТ, их отбор по ядерно-физическим свойствам для применения в ПЭТ, к совместному применению в ПЭТ и ОФЭКТ, а также в тераностике, доступность для масштабного производства и определение перспектив практического использования позитронных эмиттеров в ядерной медицине.

Требования к позитронным эмиттерам для применения в ПЭТ

Радионуклиды имеют одинаковые ядерно-физические свойства независимо от того, находятся они в виде ионов или в качестве инкорпорированных меток в молекулах. Для использования в обоих качествах в составе вводимого пациенту препарата, предназначенного для ПЭТ-визуализации, характеристики РН должны удовлетворять определенным общим и специальным требованиям [3, 4].

Период полураспада РН ($T_{1/2}$) должен находиться в оптимальном диапазоне, определяемом типом планируемого исследования, продолжительностью подготовки пациента и проведения ПЭТ-исследования. Если $T_{1/2}$ очень короткий, то это ограничивает время приготовления РФП, доставки РФП с малым сроком годности к месту его клинического применения и проведения процедур инъекции и последующих измерений. Так, например, радионуклид ^{15}O ($T_{1/2}=122$ с), относящийся к ультракороткоживущим радионуклидам (УКЖР), $T_{1/2}$ которых составляет ≤ 100 мин, ограничивает круг синтезируемых с ним РФП, позволяя метить им только такие молекулы, как H_2O и CO_2 , и использовать их непосредственно в месте производства. При использовании короткоживущих РН ($T_{1/2}$ которых составляет более

1 ч) излучение может испускаться за пределами временных рамок исследования пациента, приводя к нежелательному увеличению лучевой нагрузки на него. При исследовании биологических процессов, лимитированных во времени, $T_{1/2}$ используемого РН должен соответствовать их характерным временам. Так, для обеспечения требуемого накопления в тканях области интереса меченных РН моноклональных антител (МКАТ) и необходимого снижения их уровня в крови в целях получения качественного изображения этой области, оказываются востребованными радионуклиды с $T_{1/2}$, составляющим от нескольких часов до нескольких дней (среднеживущие РН) [8]. Поэтому РН со временем жизни менее часа для таких исследований оказываются неприемлемыми. Среднеживущие и долгоживущие РН (с $T_{1/2} \sim$ нескольких недель) неудобны с точки зрения их хранения и утилизации.

Удельная активность (A_s), с которой производится позитронный эмиттер, должна составлять достаточную величину, характерную для каждого РН, обеспечивающую при использовании меченного им РФП получение ПЭТ-изображений высокого качества. При низких значениях A_s (когда наряду с позитронным эмиттером в произведенном материале присутствует носитель, например, стабильный изотоп этого же элемента) только малая доля меченных РН молекул в вводимом пациенту РФП является радиоактивной (производящей полезный сигнал при ПЭТ-детектировании), в то время как остальные молекулы в нем такой сигнал не производят. Поскольку проведение РНД подразумевает использование субфармакологических количеств РФП, не вызывающих нарушений биологической системы, то масса вводимого пациенту препарата должна быть как можно меньше, а его удельная активность – как можно выше [3].

Радионуклидная чистота (РНЧ) используемого для мечения препарата РН должна соответствовать требованиям национальных регламентирующих документов. Устанавливаемое ограничение связано с тем, что радионуклидные примеси (в том числе другие радиоактивные изотопы выбранного элемента), возникающие при производстве РН-метки, попадая с РФП в организм пациента, могут существенно увеличивать лучевую нагрузку на него. Кроме того, если энергия излучения примесей находится в пределах выбранного энергетического окна детекторной системы ПЭТ-сканера, то это может приводить к регистрации завышенной

скорости счета и увеличивать “мертвое” время детектора, что обуславливает ухудшение качества получаемого ПЭТ-изображения [4].

Химические свойства РН должны быть оптимальными для предназначенного медицинского использования. Радионуклид используется в качестве метки РФП, имеющего в своем составе также молекулярный носитель (коим могут быть органические соединения, пептиды, белки, антитела и их фрагменты, наночастицы, микросферы и др.), химическая структура которого обуславливает тропность (аффинитет) к тому или иному органу или ткани. Предпочтительными для радиомечения являются радионуклиды элементов, позволяющие осуществлять синтез широкого спектра химических соединений, а также легко инкорпорируемые в биомолекулы без значительных изменений свойств последних [3].

Тропность РН к тканям исследуемых органов пациента (преимущественное накопление РН в них) оказывается важным свойством [7] в ряде случаев их использования в ПЭТ. Так, радиоактивный йод обладает тропностью к щитовидной железе, а меченный им препарат гипшурат – к почкам. Однако этот критерий, отражающий особенности распределения РН по органам и тканям, не является первостепенным, поскольку РН может быть включен в состав различных молекул, биологические свойства которых резко отличаются от его собственных свойств и обеспечивают распределение РФП в организме пациента, отличное от собственного распределения РН.

Радиотоксичность – свойство РН вызывать возможные патологические изменения при его введении в организм. Величина радиотоксичности должна быть приемлемой для обеспечения безопасности пациента при ПЭТ-исследованиях [4].

Анализ ядерно-физических свойств позитронных эмиттеров

Практические применения РН определяют данными по их радиоактивному распаду, которые, как правило, хорошо известны [5, 9]. При этом маловероятно, что интерес для применения в ПЭТ могут представлять, например, РН с неприемлемым $T_{1/2}$ или РН, у которых выход позитронов и, следовательно, выход γ -излучения с энергией 511 кэВ составляют малую долю в общей схеме распада. Поэтому целесообразно рас-

смотреть на соответствие требованиям к РН только те из них, у которых период полураспада лежит в диапазоне от 1 мин до 10 дней, а выход квантов с энергией 511 кэВ составляет более 5 % [4]. Однако и в таких рамках можно выявить ограничения и предпочтения использования в ПЭТ позитронных эмиттеров, обладающих уникальными наборами ядерно-физических свойств радиоактивного распада, включающими время участия РН в конкурирующих процессах β^+ -распада и электронного захвата (ЭЗ), среднюю/максимальную энергию эмитируемых позитронов на один акт распада ($E_{\beta^+}^{cp} / E_{\beta^+}^{max}$), выход (в %) γ -квантов на один распад (I_γ), энергию γ -излучения на один распад ($E_\gamma^{расп}$), в т.ч. аннигиляционного ($E_{\text{анн}}$) и побочного ($E_{\text{поб}}$), и период полураспада РН.

Для применения в ПЭТ наиболее подходят РН, характеризующиеся максимальной долей участия в β^+ -распаде и обеспечивающие максимальный выход аннигиляционного излучения. Лишь немногочисленные позитронные эмиттеры (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{38}K) обладают единственной линией регистрируемых γ -квантов. Для них I_γ с энергией 511 кэВ составляет 200 %. При распаде эти РН переходят в основное состояние дочерних ядер. Для других позитронных эмиттеров доля участия в β^+ -распаде оказывается меньше (а для ряда РН существенно меньше) из-за их участия в побочных переходах. Так, в перечень РН с долей β^+ -распада в общей схеме распада, составляющей не менее 97 % (I_γ с энергией 511 кэВ – не менее 194 %), кроме указанных выше РН входят ^{18}F , ^{30}P , ^{52m}Mn , ^{62}Cu .

РН с минимальным выходом побочного γ -излучения, испускаемого вместе с позитронами при β^+ -распаде, обладают преимуществом для получения ПЭТ-изображений наивысшего качества. Это связано с тем, что такое излучение способно вносить нежелательный вклад в основное регистрируемое излучение с энергией 511 кэВ из-за наложения регистрируемой от них информации, возможность которого нельзя исключать, несмотря на то, что ПЭТ-сканеры позволяют осуществлять дискриминацию излучения по энергии.

Радионуклиды ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{30}P , ^{38}K характеризуются величиной $E_{\text{анн}}$, достигающей своего максимально возможного значения 1,02 МэВ. Близким к этому значению энергии обладают β^+ -излучатели ^{62}Cu и ^{64}Ga (1,00 МэВ), ^{18}F , ^{47}V , ^{52m}Mn и ^{77}Rb (0,99 МэВ), ^{71}Se и ^{82}Rb (0,98 МэВ), ^{44}Sc

(0,97 МэВ), ^{49}Cr , ^{60}Cu и ^{63}Zn (0,95 МэВ), ^{67}Ge (0,92 МэВ), ^{68}Ga (0,91 МэВ), ^{72}As и ^{92}Tc (0,90 МэВ). Указанные РН наиболее подходят для применения в ПЭТ, в то время, как РН ^{52}Mn , ^{83}Sr , $^{82\text{m}}\text{Rb}$, ^{86}Y , ^{120}I оказываются наименее приемлемыми для ПЭТ по параметру $E_{\text{ay-расп}}$. Снижение величины $E_{\text{ay-расп}}$ по сравнению с максимальной (1,02 МэВ) означает, что позитронные эмиттеры испытывают β^+ -распад менее чем в 100 % актах распада из-за их участия в побочных переходах. Для большинства РН характерна сложная схема радиоактивного распада. Так, при распаде ^{124}I может происходить заполнение возбужденных состояний ^{124}Te . Следствием такого распада ^{124}I является возникновение каскада высокоэнергетических фотонов, эмитируемых при девозбуждении ядер ^{124}Te .

Снижение выхода позитронов за счет участия РН в побочных к β^+ -распаду переходах приводит к более длительному времени получения ПЭТ-изображения для достижения такой же счетной статистики при неизменной величине вводимой пациенту активности. Это, в свою очередь, обуславливает повышение лучевой нагрузки на него. Наличие в спектре γ -излучения РН низкоэнергетических фотонов и корпускулярного излучения (β^- -частиц, электронов конверсии), имеющих высокую вероятность взаимодействия в теле пациента и практически не покидающих его, не приносит пользы, а приводит лишь к увеличению лучевой нагрузки на пациента и снижают привлекательность этого РН для ПЭТ. Применение РН, эмитирующих при β^+ -распаде побочное γ -излучение, ограничивается и возрастающей лучевой нагрузкой на персонал.

Целый ряд РН может оказаться проблематичным для использования в ПЭТ-исследованиях из-за свойственной им высокой энергии $E_{\text{ny-расп}}$. Так, к РН с $E_{\text{ny-расп}} > 3$ МэВ относятся радионуклиды $^{34\text{m}}\text{Cl}$, ^{44}Sc , $^{52,52\text{m}}\text{Mn}$, ^{55}Co , ^{57}Ni , ^{60}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Ga , ^{66}Ga , ^{67}Ge , ^{71}Se , ^{72}As , ^{76}Br , ^{82}Rb , ^{86}Y , ^{90}Nb , ^{93}Tc , $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{100}Rh , ^{104}Ag , $^{110\text{m}}\text{In}$, ^{116}Sb , ^{120}I , ^{122}I , ^{124}I , ^{134}La , ^{140}Pr , ^{152}Tb . Высокоэнергетическое γ -излучение из-за его радиотоксичности требует снижения активности вводимого пациенту РФП (что ухудшает качество ПЭТ-изображений), а также дополнительных мер по обеспечению радиационной безопасности персонала.

Таким образом, для снижения вклада побочного излучения в регистрируемый сигнал

целесообразно выбирать РН с малым выходом и невысокой энергией его квантов.

Еще одним параметром ранжирования РН для получения качественных ПЭТ-изображений является $E_{\beta^+}^{\text{cp}}$. К радионуклидам, характеризующимся малой энергией позитронов $E_{\beta^+}^{\text{cp}}$, относятся ^{77}Br ($E_{\beta^+}^{\text{cp}}=0,15$ МэВ), ^{18}F и ^{52}Mn (0,24 МэВ), ^{62}Zn и ^{79}Kr (0,26 МэВ), ^{64}Cu (0,28 МэВ), $^{82\text{m}}\text{Rb}$ (0,30 МэВ), ^{52}Fe (0,34 МэВ), ^{57}Ni , ^{71}As , ^{93}Tc и ^{109}In (0,35 МэВ), ^{11}C (0,38 МэВ), ^{89}Zr (0,40 МэВ), ^{81}Rb (0,43 МэВ), ^{45}Ti (0,44 МэВ), ^{13}N (0,49 МэВ), ^{83}Sr (0,5 МэВ). Такие РН позволяют получать ПЭТ-изображения с наивысшим пространственным разрешением (X). При этом величина $E_{\beta^+}^{\text{макс}}$ РН не превышает 2 МэВ, а средняя длина их пробега в воде, определяемая величиной $E_{\beta^+}^{\text{cp}}$, составляет менее 2 мм. Последнее свойство является определяющим, например, при функциональном исследовании маломерных структур с неоднородным распределением РФП [2, 10]. Для ПЭТ-детектирования патологических очагов малых размеров необходимо выбирать РН, обеспечивающие минимальные потери X, определяемые лишь неопределенностью расстояния между точками эмиссии позитрона и его аннигиляции с электроном. Чем ниже энергия позитрона, тем меньше средняя длина его пробега до точки аннигиляции и, следовательно, выше X [1]. И, напротив, такие РН, как ^{30}P , ^{38}K , ^{60}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Ga , ^{66}Ga , ^{67}Ge , ^{71}Se , ^{76}Br , ^{77}Rb , ^{82}Rb , ^{86}Y , ^{92}Tc , ^{120}I , ^{122}I , ^{128}Cs , ^{134}La , ^{152}Tb , ^{201}Pb оказываются малоприменимыми в таких исследованиях из-за их высокоэнергетических позитронов.

Позитронные эмиттеры, период полураспада которых составляет от нескольких часов до нескольких суток, могут рассматриваться в качестве кандидатов для использования в ПЭТ-исследованиях медленно протекающих биологических процессов. К таким РН относятся ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{52}Fe , ^{55}Co , ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Zn , ^{73}Se , ^{76}Br , ^{81}Rb , $^{82\text{m}}\text{Rb}$, ^{86}Y , ^{90}Nb , ^{93}Tc , ^{95}Ru , ^{109}In , ^{123}Xe , ^{152}Tb , $\text{T}_{1/2}$ которых составляет от 3 до 24 ч, а также ^{52}Mn , ^{57}Ni , ^{71}As , ^{72}As , ^{77}Br , ^{79}Kr , ^{83}Sr , ^{89}Zr , ^{124}I , $\text{T}_{1/2}$ которых лежит в диапазоне 1–10 сут. И, наоборот такие УКЖР, как $^{82\text{m}}\text{Rb}$, ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{18}F , ^{30}P , ^{38}K , $^{52\text{m}}\text{Mn}$, ^{68}Ga , ^{75}Br , $^{94\text{m}}\text{Tc}$, $^{110\text{m}}\text{In}$, ^{122}I непригодны для исследований медленно протекающих процессов. В исследованиях процессов продолжительностью до нескольких дней особенно лимитирующим фактором становится лучевая нагрузка

ка на пациента, требующая выбора РН с оптимальным $T_{1/2}$. Величина $T_{1/2}$ накладывает ограничения как на продолжительность синтеза меченых РФП, так и на срок их годности.

Селекция позитронных эмиттеров для различных применений

ПЭТ-диагностика

Основными критериями отбора РН для практических применений в ПЭТ могут быть их доступность, близкие к оптимальным ядерно-физические свойства, а также возможность их включения в молекулы для радиомечения, безопасность для пациента созданных на их основе РФП и особенности исследуемых биологических процессов.

Наиболее важными критериями селекции РН для рутинных применений в ПЭТ являются их доступность в промышленных объемах и стоимость. Несомненным преимуществом по этим критериям обладают ^{68}Ga и ^{82}Rb , получаемые наиболее доступным генераторным методом [11, 12]. Поскольку их применение в ПЭТ-диагностике достаточно ограничено, то для производства других актуальных РН часто используется более дорогостоящий циклотронный метод [13–17], требующий для своей реализации специальных ресурсов (технических, финансовых, кадровых, радиационно-защитных). Среди циклотронных РН наиболее привлекательными по этому критерию являются ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , которые не требуют применения высокоэнергетических ускорителей и дорогостоящего мишенного материала, и для которых хорошо отработаны технологии их производства.

Лишь ограниченное число позитронных излучателей обладает требуемыми химическими свойствами для синтеза меченных ими РФП для ПЭТ. Предпочтением пользуются РН тех элементов, с которыми можно легко производить как предшественники (химические формы, реагирующие с образованием широкого ряда меченых продуктов), так и РФП [18]. Важным критерием также является прочность удержания РН-метки в составе РФП, поскольку в случае ее освобождения диагностический эффект может не достигаться. Указанным критериям наиболее удовлетворяют такие РН, как ^{18}F , ^{11}C , ^{124}I . Включение в биомолекулы может быть проблематичным при использовании в каче-

стве меток радиометаллов ^{44}Sc , ^{68}Ga , ^{89}Zr , $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{86}Y , обладающих привлекательными ядерно-физическими свойствами. В этом случае разрабатываются методы (в частности, хелатирования), обеспечивающие защиту металлических РН-меток от биологически активных центров молекул.

На сегодняшний день совокупностью ядерно-физических свойств, близких к оптимальным свойствам для эффективного применения в ПЭТ-диагностике, обладает лишь небольшое число позитронных излучателей [5, 13, 19]. К ним относятся ставшие сегодня уже традиционными ^{18}F , ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , а также ^{68}Ga , наиболее полно удовлетворяющие требованиям к ПЭТ-радионуклидам. На их долю приходится подавляющее число проводимых в мире ПЭТ-исследований. С оговоркой, что ^{15}O и ^{13}N находят лишь ограниченное по сравнению со ^{18}F применение в ПЭТ, ранжирование других позитронных эмиттеров в этом ряду значимых для этого метода РН остается предметом для исследований.

Оптимальными для мечения РФП являются РН, позволяющие получать достоверную информацию о заболевании при минимальной доставляемой лучевой нагрузке на больного. Наибольшую безопасность для пациента представляют РН, не эмитирующие при их радиоактивном распаде фотоны и позитроны высокой энергии. К ним, в первую очередь, относятся ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{45}Ti , ^{64}Cu , ^{77}Br , ^{79}Kr , ^{81}Rb , ^{89}Zr [5]. При большой энергии эмитируемого РН излучения (например, ^{22}Na) степень радиопооражаемости оказывается выше.

Наибольший интерес для исследований быстропротекающих биологических или биохимических процессов *in vivo* представляют радиоизотопы физиологически важных элементов, которые естественным образом присутствуют во многих биомолекулах, такие, как ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O [13, 20]. Эти биогенные РН не изменяют химические свойства препаратов, в отличие, например, от используемых в ОФЭКТ радионуклидов $^{99\text{m}}\text{Tc}$ или ^{123}I . Кроме того, они обладают выгодными ядерно-физическими и химическими свойствами:

- ✓ коротким $T_{1/2}$ (2–20 мин) и способностью распадаться до нерадиоактивных продуктов, что позволяет использовать меченные ими РФП с высокой активностью в исследованиях (в том числе многократных) при малых лучевых нагрузках на пациента;

- ✓ относительно невысокой энергией эмитируемых позитронов (менее 2 МэВ), обеспечивающей минимальную потерю пространственного разрешения ПЭТ-сканера;
- ✓ ничтожно малой побочной эмиссией γ -квантов, способных давать вклад в случайные совпадения и ухудшать качество получаемых ПЭТ-изображений;
- ✓ возможностью включения в биомолекулы для изучения метаболических процессов организма человека и внедрения в биологически активные вещества для адекватного отражения происходящих в организме процессов.

Изотоп фтора ^{18}F не относится к физиологически важным элементам, но его можно использовать для замещения в молекулах атома жизненно важного элемента ^1H , не имеющего радиоактивного изотопа с излучением, детектирование которого было бы возможно вне тела пациента. Важно, что такое замещение в большинстве случаев не изменяет существенно биологическое поведение молекул. Этот РН находит самое широкое применение, с ним проводится более 90 % всех ПЭТ-исследований (метаболизма, экспрессии рецепторов эстрогена, пролиферации, гипоксии и др.). Он обладает наиболее подходящими для ПЭТ ядерно-физическими свойствами [5, 21]: близким к оптимальному $T_{1/2}$ (110 мин), минимальной $E_{\beta^+}^{\text{cp}}$ (0,24 МэВ), преимущественным участием в β^+ -распаде (97 %). Этим РН можно метить многие важные органические молекулы, такие, как 2-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза (^{18}F -ФДГ). Достаточно большой $T_{1/2}$ ^{18}F позволяет доставлять меченные им РФП к месту применения из других мест их производства.

Радионуклид ^{68}Ga , характеризующийся высокими выходами позитронов (89 %, $E_{\beta^+}=1900$ кэВ) и γ -квантов с энергией 511 кэВ (177 %) обладает по сравнению с ^{18}F оптимальным $T_{1/2}$ – более коротким (68 мин), снижающим лучевую нагрузку, но достаточным для проведения химических манипуляций при производстве большого числа РФП. Радионуклид ^{68}Ga является идеальным радиоиндикатором [22, 23], благодаря его химическим свойствам, способности формировать устойчивые комплексные соединения со многими лигандами и, в частности, метить большое число биомолекул с использованием макроциклических хелаторов. Так, меченные им пептиды и простатический специфический мембранный антиген ус-

пешно используются в ПЭТ-исследованиях нейроэндокринных опухолей (НЭО) и рака простаты соответственно. Производство ^{68}Ga возможно более дешевым способом с применением радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ в течение длительного срока его эксплуатации.

Для ПЭТ-исследований динамических процессов (прежде всего, в ядерной кардиологии) наибольшим потенциалом обладает радионуклид ^{82}Rb , благодаря его сходству с физиологическим одновалентным катионом калия, который транспортируется через клеточную мембрану [24]. Он частично экстрагируется миокардом за время одного капиллярного прохода. Период полураспада ^{82}Rb (1,3 мин), получаемого на радионуклидном генераторе $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$, позволяет проводить ПЭТ-исследования каждые 10 мин.

Для исследований патологических процессов с медленной фармакокинетикой, требующих длительного времени накопления РФП в очаге поражения, используются РН-метки с большим $T_{1/2}$ [24–27]. Так, ^{64}Cu , ^{89}Zr и ^{124}I применяются для исследований продолжительных биологических процессов с участием больших биомолекул (например, антител и их фрагментов). РФП на их основе используются для ПЭТ-визуализации и планирования терапии злокачественных новообразований (ЗНО).

Радионуклид ^{64}Cu необычен тем, что может распадаться по трем механизмам: β^+ , β^- и ЭЗ. Эта особенность позволяет его производить как реакторным, так и циклотронным методом по (n, γ)- и (n,p)-реакциям соответственно. Хорошо изученная координационная химия ^{64}Cu позволяет использовать его для проведения реакций с целым рядом хелатных систем, обеспечивающих возможность мечения антител, протеинов, пептидов и других биологически значимых малых молекул. Этот РН обладает подходящим $T_{1/2}$ (12,7 ч). Он может использоваться как для диагностики (визуализации гипоксии), так и для радионуклидной терапии, а также в качестве ПЭТ-индикатора для исследования собственного метаболизма.

Радионуклид ^{124}I , благодаря своему периоду полураспада (99,6 ч) хорошо подходит для *in vivo* исследований медленно протекающих процессов накопления меченных им МКАТ в солидных опухолях. Его производство хорошо отработано. Однако он не является идеальным ПЭТ-радионуклидом вследствие того, что обладает малой составляющей позитронного

Таблица 1

Ядерно-физические свойства основных ПЭТ-радионуклидов и применения некоторых меченных ими РФП

РН	$T_{1/2}$, ч	Тип распада, %	$E_{\beta^+}^{max}$, МэВ	E_{γ} кэВ (I_{γ}^* , %)	Примеры РФП	Применение
^{11}C	0,34	β^+ (100)	0,96	511 (200)	^{11}C -тимидин ^{11}C - L-метионин	Клеточная пролиферация Клеточный синтез белка
^{13}N	0,17	β^+ (100)	1,19	511 (200)	^{13}N -аммиак	Перфузия миокарда
^{15}O	0,03	β^+ (100)	1,72	511 (200)	^{15}O -кислород ^{15}O -вода	Потребление O_2 Скорость кровотока
^{18}F	1,83	β^+ (97) ЭЗ (3)	0,64	511 (194)	^{18}F -ФДГ ^{18}F -тирозин	Метаболизм глюкозы Дофаминовые рецепторы
^{64}Cu	12,70	β^+ (17) β^- (39) ЭЗ (44)	0,65 0,58	511 (35) 1346 (0,48)	^{64}Cu -ATSM	Гипоксия опухолей
^{68}Ga	1,13	β^+ (88) ЭЗ (12)	1,90	511 (176) 1077 (3,3)	Меченые пептиды, ^{68}Ga -PSMA	Визуализация НЭО, рака простаты
^{82}Rb	0,02	β^+ (96) ЭЗ (4)	2,60; 3,38	511 (191) 777 (15,1)	^{82}Rb -хлорид рубиния	Миокардиальный кровоток, перфузия почек
^{73}Se	7,10	β^+ (65) ЭЗ (35)	1,32	511 (130) 361 (97)	^{73}Se -селено-метионин	Метаболизм
^{89}Zr	78,40	β^+ (23) ЭЗ (77)	0,90	511 (45) 909 (99)	Меченые МКАТ	Накопление МКАТ в тканях
^{124}I	99,60	β^+ (22) ЭЗ (78)	1,50; 2,13	511(45) 603(61), 723(10), 1691(10)	Меченые МКАТ	Накопление МКАТ в тканях, иммунореакции в ЗНО

излучения (22 %), высокой $E_{\beta^+}^{max}$ (2,13 МэВ) и высокой долей побочного γ -излучения (78 %). Кроме того, он характеризуется повышенной радиотоксичностью и высокой лучевой нагрузкой на пациента.

В последнее время резко возросло внимание к радионуклиду ^{89}Zr , являющемуся идеальной меткой для ПЭТ-визуализации МКАТ, обладая для этого более подходящим по сравнению с ^{124}I периодом полураспада (78,4 ч). Вследствие своих привлекательных свойств этот РН обладает большим потенциалом для широкого медицинского применения в иммуно-ПЭТ, дозиметрии *in vivo*, планировании радионуклидной терапии (РНТ). Так, при его распаде до стабильного ^{89}Y испускается γ -излучение лишь одной энергии (909 кэВ). Эмитируемые им позитроны обладают невысокой энергией ($E_{\beta^+}^{cp}=395$ кэВ, $E_{\beta^+}^{max}=900$ кэВ), обуславливаю-

щей малую их длину пробега в биоткани и, как следствие, высокое пространственное разрешение получаемых ПЭТ-изображений. Этот РН легкодоступен для получения на циклотроне с использованием протонов невысокой энергии и недорогого мишенного материала.

Радионуклид ^{90}Nb [14], обладая периодом полураспада 14,6 ч, также является перспективным для применения в ПЭТ-исследованиях медленно протекающих биологических процессов. Его отличает невысокая энергия эмитируемых им позитронов $E_{\beta^+}^{cp}=662$ кэВ, обеспечивающая хорошее разрешение изображения и приемлемую радиационную нагрузку на пациента.

В табл. 1 приведены ядерно-физические свойства наиболее важных ПЭТ-радионуклидов и указаны области применения некоторых РФП на их основе [3, 19, 28–32].

Таблица 2

Перечень и ядерно-физические свойства позитронных эмиттеров для ПЭТ и ОФЭКТ

РН	$T_{1/2}$, ч	Тип распада (%)	$E_{\beta^+}^{max}$, МэВ	E_{γ} , кэВ
^{52}Fe	8,73	β^+ (56) $\Xi\Xi$ (44)	4,48	511 169
^{62}Cu ^{64}Cu (табл. 1)	0,16	β^+ (97) $\Xi\Xi$ (3)	2,94	511 1172
^{62}Zn	9,26	β^+ (16) $\Xi\Xi$ (84)	0,60	511 508, 548, 597
^{66}Ga	9,49	β^+ (57) $\Xi\Xi$ (43)	4,15	511 833, 1039, 2189, 2751
^{72}As	26,4	β^+ (88) $\Xi\Xi$ (12)	2,50; 3,33	511 630, 834
^{86}Y	14,74	β^+ (34) $\Xi\Xi$ (66)	1,22; 1,55; 1,99	511 0,44–1,92
^{94m}Tc	0,87	β^+ (72) $\Xi\Xi$ (28)	2,47	511 871
^{122}I	0,06	β^+ (77) $\Xi\Xi$ (23)	3,12	511 560

Совместные ПЭТ- и ОФЭКТ-исследования

В табл. 2 приведен перечень и ядерно-физические свойства РН двойного назначения, т.е. применяемых как в качестве позитронных эмиттеров в ПЭТ-диагностике, так и в качестве γ -излучателей в исследованиях пациентов методом ОФЭКТ [9, 19, 33, 34]. Энергия γ -излучения РН (сопутствующего позитронному излучению), приведенных в табл. 2, позволяет использовать их в ОФЭКТ. У некоторых из них, например, ^{52}Fe , она не выходит за рамки приемлемого для ОФЭКТ диапазона (80–500 кэВ). Другие РН (^{62}Zn , ^{81}Rb и ^{122}I) при распаде эмитируют излучение с близкой к этому диапазону энергией (менее 600 кэВ).

В последнее время на практике все чаще обращаются к комбинированию позитронных эмиттеров и γ -эмиттеров – разных радиоизотопов одного и того же элемента – в целях повышения эффективности их применения в совместных с ПЭТ диагностических исследованиях методом ОФЭКТ, в частности, таких, как $^{94m}\text{Tc}/^{99m}\text{Tc}$ и $^{68}\text{Ga}/^{67}\text{Ga}$.

Тераностика

ПЭТ сегодня является наилучшим методом в плане отбора пациентов для проведения РНТ и ее контроля, в том числе, с использованием количественных измерений. Для комби-

нации ПЭТ-визуализации и РНТ продолжают разрабатываться, наряду с уже применяемыми на практике РН $^{67}\text{Cu}/^{64}\text{Cu}$, $^{90}\text{Y}/^{86}\text{Y}$ и $^{131}\text{I}/^{124}\text{I}$, новые лечебно-диагностические радионуклидные пары [35–37]. К ним относятся как изотопы одного элемента, например, тербия ($^{149}\text{Tb}/^{161}\text{Tb}/^{152}\text{Tb}$), скандия $^{47}\text{Sc}/^{43,44}\text{Sc}$ и мышьяка ($^{76,77}\text{As}/^{71,72,74}\text{As}$), так и изотопы разных элементов, в частности, ^{177}Lu и ^{44}Sc . Меченные ими РФП, характеризуясь схожей фармакокинетикой в организме, обладают большим потенциалом для развития тераностики – области медицины, решающей задачи диагностики и лечения с использованием РФП, являющихся одновременно терапевтическими агентами и средством ранней диагностики. В отличие от РНД и РНТ, в тераностике используется комбинация излучений: терапевтического (α -частицы, β -частицы или Оже-электроны) и диагностического (γ -фотоны или позитроны). Это направление медицины возникло после разработки молекулярных векторов направленной доставки лекарственных средств, меченных РН.

Наиболее подходящими и успешно применяемыми сегодня в тераностике являются молекулы пептидов. Будучи соединенными с бифункциональными хелаторами, такими, как DOTA (тетрауксусная кислота) или ДТРА (диэтилентриаминпентауксусная кислота), эти соеди-

Таблица 3

Радионуклидные пары для тераностики

РН _{тер}	T _{1/2} , сут	РН _{диагн}	T _{1/2} , ч	β ⁺ -распад (доля в %)	Метод получения
Изотопные заменители					
¹³¹ I	8,04	¹²⁴ I	100,32	23	Циклотронный
		¹²² I	0,06	77	Циклотронный / генераторный (¹²² Xe/ ¹²² I)
⁶⁷ Cu	2,58	⁶² Cu	0,16	98	Циклотронный / генераторный (⁶² Zn/ ⁶² Cu)
⁹⁰ Y	2,67	⁸⁶ Y	14,74	33	Циклотронный
⁴⁷ Sc	3,34	⁴³ Sc	3,89	88	Циклотронный
		⁴⁴ Sc			
Неизотопные заменители					
⁹⁰ Y	2,67	⁶⁸ Ga	1,13	88	Циклотронный / генераторный ⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga
¹⁵³ Sm	1,95	⁴⁴ Sc	3,97	94	Циклотронный / генераторный (⁴⁴ Ti/ ⁴⁴ Sc)
¹⁷⁷ Lu	6,71	^{110m} In	1,15	62	Циклотронный / генераторный (^{110m} Sn/ ^{110m} In)

нения могут быть помечены трехвалентными РН для применения как в терапии (⁹⁰Y, ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ²¹³Bi, ²²⁵Ac), так и в ПЭТ-диагностике (⁶⁸Ga, ⁴⁴Sc, ⁸⁶Y, ^{110m}In). Подходящие для исследуемых процессов периоды полураспада, например, ⁶⁸Ga, ^{110m}In, ⁴⁴Sc, составляющие 1,13 ч, 1,15 ч и 3,97 ч соответственно, гарантируют качественную ПЭТ-визуализацию распределения диагностического РФП в теле больного в течение нескольких часов (⁶⁸Ga) и даже одних суток (⁴⁴Sc) после введения ему препарата.

Наиболее подходящей для тераностики является пара, у которой диагностический РН представляет собой другой изотоп элемента терапевтического РН (например, ⁸⁶Y/⁹⁰Y), поскольку в этом случае можно использовать одинаковые способы производства и очистки меченных ими РФП. Но для диагностики можно использовать и радионуклид элемента, отличного от элемента терапевтического РН, однако с тем условием, что разномеченные препараты должны обладать схожей фармакинетикой. Для целей тераностики применяются радионуклидные пары, состоящие из терапевтических РН таких, как ⁹⁰Y, ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu и диагностических ПЭТ-радионуклидов, в частности, ⁶⁸Ga, ^{43,44}Sc, ^{110m}In. В табл. 3 представлен перечень пар РН – терапевтических (РН_{тер}) и диагностических (РН_{диагн}), применяемых в тераностике [35–37].

Специальные применения

Большое значение для развития совместной ПЭТ/МРТ-диагностики имеют предна-

значенные для нее двухмодальные агенты. Так, лекарственный препарат SPION, являясь МРТ-активным агентом, при его мечении, например, позитронным эмиттером ⁷²As может успешно использоваться в совместных ПЭТ/МРТ-исследованиях [38]. Разрабатываются интеллектуальные контрастные агенты, например, химическим связыванием МРТ-контрастного агента гадолиния с медью. Кроме того, сами позитронные эмиттеры (например, ^{51,52}Mn [39]) могут применяться в качестве контрастирующих агентов.

Вызывают немалый интерес проводимые в последнее время исследования в направлении комбинирования радиоактивности и нанотехнологии. Так, расширяется число разработок по созданию целевых РФП для онкологии на наночастичной и биомолекулярной основе (нанотранспортеров) [40]. К наноструктурам на основе золота, двуокиси кремния и других материалов присоединяются молекулы лекарств (в частности, пептидные биорегуляторы), а также РН для их мечения такие, как ⁷²As, ⁶⁴Cu, ⁸⁹Zr. Интерес к наночастицам вызван их способностью накапливаться в ЗНО и воздействовать эмитируемым радионуклидами излучением на клеточные структуры патологического очага.

Производство позитронных эмиттеров

Развитие ПЭТ связано с разработкой новых РФП, определяемой доступностью РН-меток, не существующих в природе в свободном виде. Чаще всего они производятся

Таблица 4

Позитронные РН, нарабатываемые на циклотроне с протонным пучком

Уровень циклотрона	E_p , МэВ	Ядерные реакции	Производимые позитронные РН
I	≤ 10	(p,n), (p, α)	^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F
II	≤ 20	(p,n), (p, α)	^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , $^{34\text{m}}\text{Cl}$, $^{43,44}\text{Sc}$, ^{45}Ti , ^{52}Mn , $^{52\text{m}}\text{Mn}$, ^{55}Co , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{63}Zn , ^{64}Cu , ^{66}Ga , ^{68}Ga , ^{72}As , $^{76,77}\text{Br}$, ^{79}Kr , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{90}Nb , ^{92}Tc , $^{94\text{m}}\text{Tc}$, $^{110\text{m}}\text{In}$, ^{118}Sb , ^{120}I , ^{124}I и др.
III	≤ 45	(p,pn), (p,2n), (p,3n) и др.	^{22}Na , ^{30}P , ^{38}K , ^{49}Cr , ^{55}Co , ^{57}Ni , ^{62}Cu , ^{62}Zn , $^{71,73}\text{Se}$, $^{75,77}\text{Br}$, ^{77}Kr , ^{79}Kr , $^{81,82}\text{Rb}$, ^{87}Y , $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}Xe и др.
IV	≤ 200	(p,4n), (p,5n) и др.	^{22}Na , ^{52}Fe , ^{72}As , ^{77}Kr , ^{81}Rb , ^{82}Sr , ^{120}I , ^{122}I , ^{123}Xe , ^{128}Cs и др.

бомбардировкой стабильных ядер материала мишени высокоэнергетическими частицами, ускоренными на циклотроне, а также генераторным способом. При этом ядерный реактор крайне редко используется для производства позитронных РН.

Циклотронное производство

Циклотроны являются основными источниками получения РН для ПЭТ. На них возможно осуществить наработку позитронных эмиттеров при инициировании ядерных реакций в мишени, облучаемой ускоренными заряженными частицами (протонами (p), дейтронами (d) или альфа-частицами (α)): ^{11}C (p/d), ^{13}N (p/d), ^{15}O (p/d), ^{18}F (p/d), ^{38}K (p/d/ α), ^{44}Sc (p), ^{52}Mn (p), ^{52}Fe (p), ^{62}Cu (p), ^{64}Cu (p/d), ^{62}Zn (p), ^{68}Ga (p), ^{75}Br (p), ^{76}Br (p), ^{81}Rb (p/ α), ^{86}Y (p), ^{89}Zr (p), $^{94\text{m}}\text{Tc}$ (p), $^{110\text{m}}\text{In}$ (p), ^{124}I (p/d) и др. Для реализации технологии используются ускоритель заряженных частиц, мишень высокого тока с мишенным материалом, в том числе из высокообогащенного изотопа, дистанционная автоматизированная система управления и специальная радиационная защита [4, 15–17, 41]. Для выделения целевого РН из облученного материала применяются методы дистилляции (радийод), термохроматографии ($^{94\text{m}}\text{Tc}$), ион-обменной хроматографии (^{64}Cu), а также метод извлечения РН растворением мишени [17].

Активность нарабатываемого на циклотроне РН возрастает с течением времени облучения. Величина активности к концу времени облучения мишени зависит от его продолжительности, количества облучаемого материала мишени, тока бомбардирующих ее заряженных частиц и поперечного сечения ядерной реакции, определяемого энергией этих частиц

(функции возбуждения реакции). РНЧ, определяемая отношением активности целевого РН к общей активности облученного мишенного материала, зависит от его химического и изотопного состава, а также от типа и тока частиц пучка, облучающего мишень, их энергии и времени облучения [4]. С целью минимизации примесей в продукте используется мишенный материал высокой чистоты, а также применяются методики химического разделения для его очистки.

Возможность инициирования того или иного типа ядерных реакций существенным образом зависит от энергии частиц, бомбардирующих мишень. Так, для каждой частицы и типа мишенного материала существует свой энергетический порог, ниже которого целевой РН не нарабатывается. В табл. 4 приведена условная классификация циклотронов по четырем уровням, показывающая влияние энергии протонов (E_p) на тип инициируемых реакций и спектр нарабатываемых на них позитронных эмиттеров [42]. Для производства одних из них, например, ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , достаточно использовать циклотроны с $E_p \leq 20$ МэВ, а для других, в частности, ^{52}Fe и ^{72}As , требуются ускорители с энергией частиц среднего диапазона 50–100 МэВ.

Традиционные радионуклиды

Производимые в настоящее время на циклотроне РН для ПЭТ находятся на разных уровнях их практического применения. Наиболее отработанным в настоящее время является производство широко используемых в ПЭТ радионуклидов ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O [15]. Сечения ядерных реакций для их производства очень сильно зависят от энергии бомбардирующих мишень частиц. Поэтому для достижения максималь-

Таблица 5

Параметры циклотронного производства основных ПЭТ-радионуклидов

РН	T _{1/2} , мин	Ядерная реакция	Обогащение мишенного материала, %	E _п , МэВ	Выход продукта, мКи / мкА
¹¹ C	20,4	¹⁴ N(p,α) ¹¹ C	99,6	12	100
		¹¹ B(p,n) ¹¹ C	80,3	8–20	40
		¹⁰ B(d,n) ¹¹ C	19,7	7	10
¹³ N	10,0	¹² C(d,n) ¹³ N	98,9	2–6	50
		¹³ C(p,n) ¹³ N	1,1	5–10	115
		¹⁶ O(p,α) ¹³ N	99,8	8–18	65
¹⁵ O	2,0	¹⁴ N(d,n) ¹⁵ O	99,6	6–8	27
		¹⁵ N(p,n) ¹⁵ O	0,36	10–15	47
		¹⁶ O(p,pn) ¹⁵ O	99,8	>26	25
¹⁸ F	109,8	²⁰ Ne(d,α) ¹⁸ F	0,2	8–17	180
		¹⁸ O(p,n) ¹⁸ F	90,5		82

ного выхода продукта актуален вопрос выбора их энергии. В табл. 5 представлена информация о ядерных реакциях, используемых для производства традиционных РН для ПЭТ, а также данные об обогащении используемого мишенного материала, энергии протонного пучка и выходах продуктов реакций [16].

Для циклотронной наработки традиционных ПЭТ-радионуклидов с требуемыми активностями по (p,n)- и (p,α)-реакциям могут применяться протонные пучки с энергией до 20 МэВ, мишени, эксплуатируемые при токах до 300 мкА, а также производится одновременное облучение двух мишеней.

Получение наиболее часто применяемого в ПЭТ радионуклида ¹⁸F в виде ¹⁸F-F⁻, используемого для нуклеофильного мечения препаратов, осуществляется в ядерных реакциях ¹⁸O(p,n)¹⁸F или ²⁰Ne(d,α)¹⁸F. Для инициирования наиболее часто применяемой первой реакции используют протоны с энергией 11–18 МэВ, обогащенная по изотопу ¹⁸O вода со степенью обогащения 85–99 % и мишень высокого давления с объемом 0,1–4 мл. Конструкции мишеней различаются для разных типов циклотронов и энергий протонов и могут влиять на выход продукта. Так, при облучении в течение 2 часов мишенного материала ¹⁸O-H₂O двух мишеней (со степенью обогащения 98 %) протонным пучком с энергией 18 МэВ и током 150 мкА активность производимого продукта в мишени большого объема может достигать 590 ГБк. При инициировании реакции ¹⁸O(p,n)¹⁸F протонами с энергией 11 МэВ и

18 МэВ продукт ¹⁸F-F⁻ получают с A_y, равной 370 ГБк/мкмоль [2] и 11–5100 ГБк/мкмоль [4] (в зависимости от содержания носителя ¹⁹F₂ в мишени) соответственно. Величина A_y может снижаться из-за высокой химической активности ¹⁸F при его взаимодействии с материалом тела мишени и образованием носителя ¹⁹F₂ [31].

Радионуклид ¹⁸F в виде газа ¹⁸F-F₂, используемого для электрофильного мечения препаратов, чаще получают при облучении протонами газообразного мишенного материала ¹⁸O-O₂. В результате последующего охлаждения облученного ¹⁸O-O₂ при температуре жидкого азота, наработанный ¹⁸F-фтор остается в адсорбированном состоянии на стенках мишени и затем собирается при ее промывке смесью газов из нерадиоактивного ¹⁹F₂ (1 %) в качестве носителя и Kr (либо Ne). Нарбатываемая мольная активность продукта ¹⁸F-F₂ (37–370 МБк/мкмоль) [4] зависит от количества примесного газа-носителя ¹⁹F₂.

Для получения радионуклида ¹¹C чаще всего используется реакция ¹⁴N(p,α)¹¹C, иницируемая пучком протонов с энергией, как правило, не менее 10–12 МэВ. В качестве газового мишенного материала применяется чистый азот N₂ (с природным содержанием ¹⁴N, равным 99,6 %) с малой примесью кислорода (0,5–1 %). Образующийся в этой реакции углерод (¹¹C) стабилизируется в виде ¹¹C-CO и ¹¹C-CO₂. Газ ¹¹C-CO₂ вымораживается в охлаждаемой жидким азотом ловушке, из которой затем

собирается при ее нагреве либо промывке гелием. Мольная активность ^{11}C , получаемого из природного N_2 в реакции $^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$, резко возрастает при использовании N_2 высокой чистоты вместо смеси N_2 с O_2 . Однако и в этом случае не удается получать соединения, меченные ^{11}C , разбавленные ^{12}C менее, чем в 2000 раз, т.е. с мольной активностью, не превышающей 740 ГБк/мкмоль [19]. При $E_{\text{п}} \sim 18$ МэВ активность нарабатываемого за 30 мин продукта составляет 110 ГБк, а его РНЧ=99,9 %. При его восстановлении образуется предшественник метан, используемый для радиомечения препаратов. При добавлении в мишенный материал вместо кислорода 5 % H_2 производится $^{11}\text{CH}_4$ с активностью 37 ГБк.

Радионуклид ^{13}N может производиться при облучении дейтронами с энергией 6–7 МэВ мишенного материала Al_4C_3 или метана по реакции $^{12}\text{C}(\text{d},\text{n})^{13}\text{N}$ или протонами по реакции $^{13}\text{C}(\text{p},\text{n})^{13}\text{N}$. Однако чаще всего для производства ^{13}N используется чистая вода H_2O (с природным содержанием кислорода ^{16}O , равным 99,8 %), помещаемая в титановую мишень и бомбардируемая протонным пучком с энергией 8–18 МэВ. В этом случае инициируется ядерная реакция $^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{13}\text{N}$ с образованием ^{13}N в составе ионов нитратов и нитритов, используемых далее для получения ^{13}N -аммония. При добавлении в мишенный материал реагентов (спиртов, водорода или метана) и проведении реакции восстановления возможно прямое получение продукта в виде $^{13}\text{N}-\text{NH}_3$ с активностью до 15 ГБк (при облучении протонами с $E_{\text{п}} \sim 18$ МэВ в течение 15 мин).

Производство радионуклида ^{15}O осуществляют в основном в ядерных реакциях $^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$ и $^{15}\text{N}(\text{p},\text{n})^{15}\text{O}$ при облучении дейтронами с энергией 8–10 МэВ и протонами с энергией 10–12 МэВ мишенного материала из чистого природного азота и азота, обогащенного по ^{15}N , соответственно. Нарбатываемый продукт стабилизируется в формах $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ (при прямом получении), $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ и $^{15}\text{O}-\text{CO}$ (при пропускании $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ через активированный уголь, нагретый до температуры 1000°C), а также в виде $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$. Для производства ^{15}O в виде газа $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ может использоваться смесь газов азота ^{14}N , обогащенного по ^{15}N , и кислорода (2,5 %).

При облучении в течение 10 мин мишени протонами и последующем нагреве образующегося ^{15}O с водородом выход продукта в виде $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ составляет ~ 40 ГБк.

Экспериментальные радионуклиды

Целый ряд циклотронных позитронных эмиттеров сегодня находится в стадии разработки в качестве экспериментальных РН для ПЭТ (^{124}I , ^{89}Zr , ^{64}Cu , ^{86}Y , $^{43,44}\text{Sc}$, ^{68}Ga и др.). Для них получены фундаментальные данные, в частности, измерены поперечные сечения ядерных реакций, показана возможность реализации производственной технологии, установлен выход и РНЧ продукта, продемонстрированы различные применения [14, 43, 60].

В настоящее время производство ^{124}I (в том числе коммерческое) является одним из наиболее освоенных производств РН. Оно осуществляется на циклотронах с энергией протонов 10–18 МэВ по реакции $^{124}\text{Te}(\text{p},\text{n})^{124}\text{I}$ при использовании обогащенной по ^{124}Te мишени (в форме оксида). Выход ^{124}I при облучении мишени TeO_2 , обогащенной по ^{124}Te , протонами с энергией в диапазоне менее 20 МэВ составляет 21 МБк/мкА·ч [27, 44, 45].

Для производства другого радионуклида ^{89}Zr достаточно использовать медицинский циклотрон и мишень в виде фольги из природного ^{89}Y (0,1 мм). Этот РН получают по реакции $^{89}\text{Y}(\text{p},\text{n})^{89}\text{Zr}$ со средним выходом 49 МБк/мкА·ч [43] и РНЧ более 99,99 % [46, 47]. При этом мишенный материал не требует обогащения и регенерации после облучения.

Радионуклид ^{64}Cu может быть получен по ядерной реакции $^{64}\text{Ni}(\text{p},\text{n})^{64}\text{Cu}$ [48] при облучении обогащенного ^{64}Ni протонами с энергией 9–12 МэВ. Конечный продукт нарабатывается с высоким средним выходом 304 МБк/мкА·ч [43].

Относительно невысокая энергия протонов (9–14 МэВ) требуется и для производства ^{86}Y . Его получают облучением мишенного материала $^{86}\text{SrCO}_3$ на подложке из Al по реакции $^{86}\text{Sr}(\text{p},\text{n})^{86}\text{Y}$. При облучении обогащенного мишенного материала протонами с энергией 13 МэВ выход ^{86}Y может достигать более 14 МБк/мкА·ч [43].

Радионуклид ^{44}Sc может также быть получен на медицинском циклотроне по реакции $^{44}\text{Ca}(\text{p},\text{n})^{44}\text{Sc}$ с использованием в качестве ми-

шенного материала высокообогащенного порошка $^{44}\text{CaCO}_3$. Максимум поперечного сечения этой реакции достигается при энергии 11 МэВ, а РНЧ составляет более 99 % при энергии протонов 9 МэВ. Конечный продукт с активностью 1,9 ГБк получают при облучении мишенного материала (10 мг) с обогащением 97 % в течение 90 мин при токе пучка 50 мкА [43].

Перспективной является установленная возможность прямого получения на циклотроне радионуклида ^{68}Ga высокой чистоты по реакции $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$. Такая возможность продемонстрирована в процессе облучения раствора нитрата высокообогащенного ^{68}Zn в азотной кислоте протонным пучком с энергией 14 МэВ [49].

Радионуклид ^{43}Sc нарабатывают на циклотроне с протонным или дейтронным пучком по реакциям $^{43}\text{Ca}(p,n)^{43}\text{Sc}$ и $^{42}\text{Ca}(d,n)^{43}\text{Sc}$ соответственно, однако стоимость используемых при этом обогащенных кальциевых мишеней достаточно высока. Значимая для медицинских применений активность ^{43}Sc может быть произведена при облучении природного CaCO_3 α -излучением по реакции $^{40}\text{Ca}(\alpha,p)^{43}\text{Sc}$ [50].

Радионуклид ^{73}Se получают при облучении мишени ^{75}As протонами с $E_p \geq 40$ МэВ по реакции $^{75}\text{As}(p,3n)$ [51]. Ряд РН может быть получен как циклотронным методом, так и генераторным методом. К таким РН относятся ^{44}Sc , $^{52\text{m}}\text{Mn}$, ^{68}Ga , ^{77}Br , ^{82}Rb , $^{110\text{m}}\text{In}$, ^{122}I .

Для получения ^{90}Nb чаще всего используется протонный пучок с энергией до 20 МэВ и мишень в виде фольги из ^{90}Zr . Продукт получают по реакции $^{90}\text{Zr}(p,n)^{90}\text{Nb}$ [14], его выход по разным данным, составляет 120–640 МБк/мкА·ч [52].

Генераторное производство

Генераторы играют заметную роль в производстве РН для ПЭТ: ^{44}Sc , ^{62}Cu , $^{52\text{m}}\text{Mn}$, ^{68}Ga , ^{72}As , ^{77}Br , ^{82}Rb , $^{110\text{m}}\text{In}$, ^{118}Sb , ^{122}I , ^{128}Cs , ^{134}La , ^{140}Pr . Хотя известно немало радионуклидных пар, квалифицированных в качестве генераторных систем, сегодня лишь немногие из них применяются в рутинной медицинской практике ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ и $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$). Ряд других пар, например, $^{140}\text{Nd}/^{140}\text{Pr}$, $^{128}\text{Ba}/^{128}\text{Cs}$, $^{52}\text{Fe}/^{52\text{m}}\text{Mn}$, $^{134}\text{Ce}/^{134}\text{La}$, чаще применяются в генераторах, предназначенных для проведения научных

ПЭТ-исследований [53]. Степень практического применения генераторных РН определяется двумя наиболее важными факторами – их доступностью и стоимостью. Ключевыми особенностями генераторов являются их существенно меньшая по сравнению с циклотроном стоимость, удобство получения целевого РН вдали от места наработки материнского РН, а также доступность конечного продукта с высокой удельной активностью без носителя.

В генераторе материнский РН с периодом полураспада $T_{1/2,м}$ распадается, образуя дочерний РН с периодом полураспада $T_{1/2,д}$, активность которого увеличивается с течением времени. Возможно проведение многократных выделений дочернего РН, поскольку после каждого выделения активность дочернего РН вновь нарастает. С этой целью используются такие способы, как сублимация, термохроматографическое выделение, жидкостная, твердофазная экстракция и адсорбционная хроматография на колонках, осаждение при добавлении реагента, электроосаждение [53]. Процесс выделения должен быть быстрым, легко управляемым, обеспечивать получение дочернего РН с приемлемым выходом, чистотой и в химической форме, требуемой для радиомечения широкого класса молекул.

Одним из серийно выпускаемых является радионуклидный генератор ^{68}Ge ($T_{1/2,м}=271$ сут) / ^{68}Ga ($T_{1/2,д}=67$ мин) [11, 37, 53]. Он используется для получения ^{68}Ga , спектр применения которого стремительно расширяется как для ПЭТ-диагностики, так и для планирования РНТ (в концепции тераностики). В нем чаще всего используется сорбент из двуокиси титана, модифицированной 4–8 % двуокиси Zr, и элюент низкой кислотности (0,1M HCl). РНЧ продукта превышает 99,9 %, радиохимическая чистота составляет более 95 %, активность элюируемого ^{68}Ga – до 3 ГБк. Стеклообразная колонка генератора размещается в радиационно-защитном вольфрамовом корпусе (весом до 11 кг). Элюат на его выходе содержит значительное (измеряемое) количество долгоживущего радионуклида ^{68}Ge , доля которого в продукте составляет $(1-5) \cdot 10^{-3}$ / МБк. Величины выхода ^{68}Ga , составляющего более 70 %, и его удельной активности не достигают своих теоретических максимальных величин из-за присутствия в этом РН металлических примесей Zr, Ti, Fe. Максимум генерируемой активности ^{68}Ga достигается через 14,1 ч, на практике мо-

жет проводиться до трех элюирований ^{68}Ga в день. Продолжительность использования генератора достигает 12 мес. Материнский РН ^{68}Ge производится на циклотроне с энергией протонов ~ 30 МэВ по реакции $^{69}\text{Ga}(p,2n)^{68}\text{Ge}$.

Другой промышленный генератор ^{82}Sr (25,6 сут) / ^{82}Rb (1,27 мин) [12, 24, 53], применяющийся для производства ^{82}Rb , характеризуется более ограниченным использованием (в кардиологии). Это связано с труднодоступностью материнского РН ^{82}Sr высокой требуемой чистоты, получаемого на циклотроне с энергией ~ 50 МэВ по реакции $^{85}\text{Rb}(p,4n)^{82}\text{Sr}$, высокой стоимостью и необходимостью ежемесячной замены. В этом генераторе используются синтетические смолы и неорганические ионообменники такие, как ZrO_2 . Материнский радионуклид ^{82}Sr может загружаться в колонку с активностью $A_m = 3,3\text{--}5,6$ ГБк. Элюирование производится 2 % раствором NaCl . В настоящее время изготавливаются коммерческие генераторы с активностью продукта ^{82}Rb до 3,7 ГБк, выходом до 10–40 % и содержанием примесного ^{82}Sr в продукте 10^{-6} % на 1 мл.

Целый ряд других генераторов представляет значительный потенциал для дальнейшего развития ПЭТ, в частности, $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ и $^{110}\text{Sn}/^{110\text{m}}\text{In}$.

Генератор ^{44}Ti (60,3 года) / ^{44}Sc (3,97 ч) [53, 54] обеспечивает по сравнению с генератором $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ более долгоживущий дочерний РН, пригодный для продолжительных ПЭТ-измерений при решении задач тераностики. При этом величина $T_{1/2,m}$ ^{44}Ti существенно больше, чем $T_{1/2,m}$ ^{68}Ge , и составляет более 60 лет. При элюировании с использованием HCl или $\text{HCl}/\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ достигаемая в 20 мл элюата активность ^{44}Sc составляет 180 МБк. Обеспечиваемая при этом малая активность примесного ^{44}Ti (менее 10 Бк) делает продукт пригодным для радиомечения. Производство материнского РН ^{44}Ti по реакции $^{48}\text{Ti}(p,2n)^{44}\text{Ti}$ требует применения циклотрона с энергией протонов ~ 30 МэВ и длительного облучения мишени (400 ч) при токе пучка 200 мкА. При этом выход продукта составляет всего 185 МБк, что достаточно для изготовления лишь одного генератора.

Генератор ^{62}Zn (9,26 ч) / ^{62}Cu (0,16 ч) применяется для производства ^{62}Cu , используемого в измерениях гипоксии биотканей и опухолей. Материнский РН ^{62}Zn производится на

циклотроне с энергией протонов ~ 30 МэВ по реакции $^{64}\text{Ni}(p,x)^{62}\text{Zn}$. Дочерний РН элюируется в анион-обменной колонке генератора с применением 2М HCl . Малая величина $T_{1/2,m}$ ^{62}Zn (9,26 ч) требует ежедневных поставок этого генератора.

В генераторе ^{110}Sn (4,1 ч) / $^{110\text{m}}\text{In}$ (1,2 ч) получают изотопно-чистый $^{110\text{m}}\text{In}$ при элюировании в колонке 1 мл 0,02М HCl . Позитронный эмиттер $^{110\text{m}}\text{In}$ может применяться для количественных ПЭТ-исследований совместно с аналогами соединений, используемыми в ОФЭКТ (меченными ^{111}In). Недостатком этого генератора является сравнительно небольшой период полураспада, используемого в нем материнского РН (4,1 ч).

Перспективы развития радионуклидного обеспечения ПЭТ

В основе применений РН лежат данные по их радиоактивному распаду. Невозможность решения расширяющегося числа задач ПЭТ-визуализации только с помощью уже используемых β^+ -излучателей, делает актуальной потребность разработки новых РН [54]. Они будут перспективны для применения в ПЭТ, если [6]:

- ✓ обладают конкурентоспособной себестоимостью и подходящими свойствами распада для обеспечения приемлемого качества изображения и низкой радиационной нагрузки;
- ✓ могут быть произведены с активностью в одном цикле облучения $\gg 1$ Ки и химической и радиохимической чистотой на уровне более 99 %;
- ✓ производятся с использованием хорошо отработанных мишеней и мишенной химии в части выделения продукта и восстановления мишенного материала.

Заметную роль в мотивации дальнейшего развития циклотронного производства РН для ПЭТ, достигшего уровня совершенствования, играет установленная возможность синтеза РФП, меченных РН с долгим периодом биологического полувыведения [25, 35, 44, 52, 55]. Сегодня требуется дальнейшая разработка РН – меток РФП, используемых для диагностики нейроэндокринных опухолей (НЭО) и планирования РНТ (^{68}Ga), радиоиммунной терапии и отбора пациентов для нее, дозиметрии *in vivo* и (^{124}I , ^{89}Zr), исследования гипоксии и перфузии

(^{64}Cu), планирования РНТ (^{86}Y , $^{43,44}\text{Sc}$), исследования фармакокинетики нанотел, полимеров, антител (^{90}Nb).

Ожидается, что в будущем лидерами в мечении препаратов для ПЭТ будут ^{18}F , ^{68}Ga и ^{89}Zr . При этом РФП на основе ^{68}Ga смогут стать в ряде случаев лучшей альтернативой препаратам, меченым ^{18}F [8, 56]. В пользу разработки новых препаратов на основе ^{68}Ga говорят и ставшие коммерчески доступными наборы реагентов для них, а также активно разрабатываемое его производство не только на радионуклидном генераторе, но и на циклотроне. К препаратам, обладающим в ПЭТ-исследованиях НЭО более высокой чувствительностью и специфичностью, относятся пептиды, меченные ^{68}Ga : ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-TATE и ^{68}Ga -DOTA-NOC [57, 58].

Прогнозируется снижение роли ^{124}I из-за дорогостоящей его химической обработки и обеспечиваемой им сравнительно большой дозовой нагрузки на пациента. Радионуклид ^{89}Zr призван заменить ^{124}I , сопутствующее жесткое γ -излучение которого создает проблемы в его клиническом использовании. Используемый в ПЭТ позитронный эмиттер ^{89}Zr может найти свое практическое применение и в РНТ.

Перспективными для ПЭТ остаются радионуклиды ^{64}Cu и $^{43,44}\text{Sc}$, хотя оптимальные молекулы для радиомечения ими пока не определены. Радионуклиды $^{43,44}\text{Sc}$ имеют большой потенциал для тераностики в паре с ^{47}Sc : ^{44}Sc характеризуется высокой долей распада по механизму β^+ (94 %), а ^{43}Sc демонстрирует свойства, подобные свойствам ^{44}Sc , но обладает побочным γ -излучением с более низкой энергией ($E_\gamma=373$ кэВ), обеспечивая низкую побочную лучевую нагрузку на пациента. Кроме того, существенно больший $T_{1/2}$ дает возможность ^{43}Sc заменить ^{68}Ga в ПЭТ-визуализации и планировании пептид-рецепторной терапии с ^{177}Lu - и ^{90}Y -DOTA радиобиоконъюгатами. Однако для широкого применения генераторного РН ^{44}Sc потребуются годы, прежде чем станут доступными требуемые активности циклотронного материнского РН ^{44}Ti [53].

Найдут свое дальнейшее развитие комбинированные γ - и позитронные РН. Так, циклотронный РН ^{43}Sc способен оказаться полезным как для ПЭТ, так и для ОФЭКТ.

Полученные в последнее время гидролитически стабильные соединения позитронного эмиттера ^{45}Ti , обладающего привлекательными характеристиками ($T_{1/2}=3$ ч, $I_{\beta^+}=85$ %, $E_{\beta^+}^{\text{cp}}=0,44$ МэВ, пренебрежимо малой составляющей γ -излучения), открывают дорогу для его более широкого применения в ПЭТ. Ранее такое использование ограничивалось склонностью соединений Ti(IV) к гидролизу, что затрудняло мечение этим РН препаратов и исключало возможность использования ^{45}Ti в биоконъюгатной химии [59].

Радионуклидная пара ^{68}Ga и ^{177}Lu сегодня широко и успешно применяются за рубежом для диагностики и лечения рака предстательной железы (^{68}Ga -PSMA/ ^{177}Lu -PSMA [60]), а также для диагностики и рецепторно-таргетной терапии НЭО (^{68}Ga -/ ^{177}Lu -DOTA-TOC/DOTA-TATE [36]).

Циклотронное производство РН развивается по трем направлениям: исследования радиоактивного распада ядер, разработки высокоточковых мишенных систем для промышленного производства РН, совершенствование методов выделения целевых РН из обученного материала и гарантии их качества. В этой связи активно продолжаются исследования по разработке конструкций мишеней, мишенных материалов, мишенной химии. Так, большие усилия прилагаются по совершенствованию мишеней для производства ^{18}F . Надежное производство с низким расходом мишенного материала ^{18}O - H_2O реализовано на новой мишени конической формы [61] при ее облучении протонами 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 промышленного производства ^{18}F продемонстрирована также высокая эффективность сферической водной мишени [62].

Для производства экспериментальных РН разрабатываются мишени на основе сплавов и бинарных соединений (например, $\text{Al}_2^{124}\text{Te}_3$ и Cu^{375}As , используемых для производства ^{124}I и ^{73}Se соответственно), а также жидких растворов (в частности, $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Y}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) [63]. Так, в работе [64] представлены многообещающие результаты по циклотронному производству радиометаллов при облучении протонами с

энергией 13 МэВ жидких растворов с высокой концентрацией нитратов Zn, Y, Ca, Sr или гептамолибдата аммония (природного содержания) и по технологиям их выделения из облученного материала. Выход радиометаллов ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{44}Sc , ^{86}Y , $^{94\text{m}}\text{Tc}$ при облучении указанных растворов составляет 141, 360, 4,6, 31 и 40 МБк/мкА соответственно.

Достижимые токи на жидких мишенях циклотрона, предназначенных для производства ^{18}F , сегодня могут превышать уже 1000 мкА [51]. В этой связи остается актуальной задача определения энергетического диапазона циклотрона и токов его мишеней, являющихся наилучшим компромиссом для производства РН для ПЭТ.

Одной из важных целей развития генераторного производства РН для ПЭТ является производство радионуклидных генераторов ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{86}Y и наборов реагентов к ним.

Заключение

Сфера и объем применения ПЭТ-радионуклидов постоянно расширяются. К настоящему времени радионуклидное обеспечение ПЭТ достигло высокого уровня развития, при этом существует настоятельная необходимость в постоянном совершенствовании технологий производства РН циклотронным и генераторным методами. Так, существует потребность в дальнейшей разработке производства позитронных эмиттеров для рутинного использования в тераностике ($^{124,122}\text{I}$, ^{62}Cu , ^{86}Y , ^{68}Ga , $^{43,44}\text{Sc}$, $^{110\text{m}}\text{In}$), РН двойного назначения – для ПЭТ и ОФЭКТ (^{52}Fe , $^{62,64}\text{Cu}$, ^{62}Zn , ^{66}Ga , ^{81}Rb , ^{72}As , ^{86}Y , $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{122}I), для ПЭТ и МРТ (^{72}As , $^{51,52}\text{Mn}$), а также РН для мечения наночастиц (^{72}As , ^{64}Cu , ^{89}Zr). Уровень удовлетворения этой потребности во многом будет определяться темпами разработок новых технологий и оборудования, используемых в циклотронном и генераторном методах производства РН. Актуальной остается задача оптимизации процессов производства как традиционно используемых в ПЭТ β^+ -излучателей ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , так и активно разрабатываемых РН для ПЭТ ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{89}Zr , ^{124}I , ^{64}Cu , $^{43,44}\text{Sc}$, ^{86}Y , ^{73}Se , ^{90}Nb , ^{45}Ti . Эта задача решается в направлении максимального увеличения выхода продукта, снижения до минимума уровня нежелательных примесей в нем, а также снижения себестоимости его производства.

Список литературы

1. 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.
2. Saha G.B. Basics of PET Imaging. Physics, Chemistry and Regulation. 2-nd ed. – New York: Springer. 2010. 241 pp.
3. Cherry S.R., Sorenson J.A., Phelps M.E. Physics in Nuclear Medicine. 4-th ed. – Philadelphia: W.B Saunders. 2012. 523 pp.
4. Хмелев А.В. Позитронная эмиссионная томография: физико-технические аспекты. – М.: Изд-во “Тривант”. 2016. 336 с.
5. Chart of the nuclides. Available from: <http://www.nndc.bnl.gov>.
6. 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. Vol. 40. P. 155–166.
7. Костылев В.А., Наркевич Б.Я. Медицинская физика. – М.: Медицина. 2008. 460 с.
8. Nuclear Physics for Medicine. Chapter III. Radioisotope production. Ed. by Azaiez F., Bracco A., Dobes J. et al. – Strasbourg: European Science Foundation. 2015. 156 pp.
9. Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods. Technical Report № 468. – Vienna: IAEA. 2009.
10. Geworski L., Knoop B.O., de Cabrejas M.L. et al. Recovery correction for quantitation in emission tomography: a feasibility study // *Eur. J. Nucl. Med.* 2000. Vol. 27. № 2. P. 161–169.
11. Rosch F., Knapp F.F. (Russ). Radionuclide generators // In Handbook of Nuclear Chemistry. Vol. 4. Ed. by Vertes A., Nagy S., Klencsar Z. et al. – Berlin: Springer. 2011. P. 1935–1976.
12. Шимчук Гр.Г., Шимчук Г.Г., Кутузов С.Г. и соавт. Автоматизированная генераторная система клинического применения для болюсных и продолжительных инъекций хлорида Rb-82 // *Мед. физика.* 2013. № 2(58). С. 67–75.
13. Miller P.W., Nicholas J. Long N.J. et al. Synthesis of ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N radiolabels for positron emission tomography // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008. Vol. 47. P. 8998–9033.
14. Beyer G.-J., Comor J.J. The potential of PET cyclotron installations for the production of uncommon positron emitting isotopes // In:

- Intern. Conf. on clin. PET and molecular nucl. medicine. – Bangkok. 2007. P. 54–55.
15. Papash A., Alenitsky Yu. On commercial H⁻ cyclotrons up to 30 MeV energy range for production of medicine isotopes // *Problems Atomic Sci. and Technol.* 2008. № 5. P. 143–145.
 16. Schmor P. W. Review of cyclotrons used in the production of radioisotopes for biomedical applications. // In: *Proc. of Cyclotrons 2010.* – Lanzhou, China. P. 419–424.
 17. Qaim S.M. Cyclotron production of medical radionuclides // In: *Handbook of Nuclear Chemistry*. Vol. 4. Ed. by Vertes A., Nagy S., Klencsar Z. et al. – Berlin: Springer. 2011. P. 1903–1933.
 18. Кодина Г.Е., Красикова Р.Н. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины. – М.: Издат. дом МЭИ. 2014. 282 с.
 19. Хмелев А.В. Ядерная медицина: физика, оборудование, технологии: учебное пособие. – М.: НИЯУ МИФИ. 2018. 440 с.
 20. Antoni G., Kihlberg T., Langstrom B. ¹¹C: labeling chemistry and labeled compounds // In: *Handbook of Nuclear Chemistry*. Vol. 4. Ed. by Vertes A., Nagy S., Klencsar Z. et al. – Berlin: Springer. 2011. P. 1977–2021.
 21. Ross T. L., Wester H. J. ¹⁸F: labeling chemistry and labeled compounds // In: *Handbook of Nuclear Chemistry*. Vol. 4. Ed. by Vertes A., Nagy S., Klencsar Z. et al. – Berlin: Springer. 2011. P. 2022–2071.
 22. Kilian K. ⁶⁸Ga-DOTA and analogs: current status and future perspectives // *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2014. Vol. 19. Supp. L. P. S13–S21.
 23. Velikyan I. Positron emitting [⁶⁸Ga]Ga-based imaging agents: chemistry and diversity // *Med. Chem.* 2011. Vol. 7. № 5. P. 345–379.
 24. Davidson C. D., Phenix C. P., Tai T. C. et al. Searching for novel PET radiotracers: imaging cardiac perfusion, metabolism and inflammation // *Amer. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018. Vol. 8. № 3. P. 200–227.
 25. Severin G.W., Engle J.W., Nickles R.J., Barnhart T.E. ⁸⁹Zr Radiochemistry for PET // *Med. Chem.* 2011. Vol. 7. № 5. P. 389–394.
 26. Walther M., Gebhardt P., Grosse-Gehling P. et al. Implementation of ⁸⁹Zr production and *in vivo* imaging of B-cells in mice with ⁸⁹Zr-labeled anti-B-cell antibodies by small animal PET/CT // *Appl. Rad. Isot.* 2011. Vol. 69. P. 852–857.
 27. Koehler L., Gagnon K., McQuarrie S., Wuest F. Iodine-124: a promising positron emitter for organic PET chemistry // *Molecules.* 2010. Vol. 15. P. 2686–2718.
 28. Stocklin G, Pike VW. Radiopharmaceuticals for positron emission tomography: methodological aspects. – New York: Kluwer. 1993. 178 с.
 29. Дмитриев С.Н., Зайцева Н.Г., Очкин А.В. Радионуклиды для ядерной медицины и экологии. – Дубна: ОИЯИ. 2001. 103 с.
 30. Chopra D. Radiolabeled nanoparticles for diagnosis and treatment of cancer // In: *Radioisotopes – applications in bio-medical science*. Chapter 11. Ed. by Singh N. 2011: available from: <http://www.intechopen.com/books/radioisotopes-applications-in-bio-medical-science/radiolabeled-nanoparticles-for-diagnosis-and-treatment-of-cancer>.
 31. Веревкин А.А., Стервоедов Н.Г., Ковтун Г.П. Получение и применение короткоживущих и ультракороткоживущих изотопов в медицине // *Вестник Харьковского университета.* 2006. № 746. С. 54–64.
 32. Корсаков М.В. Основы ПЭТ-радиохимии. – СПб: 2002. 180 с.
 33. Куренков Н.В., Шубин Ю.Н. Радионуклиды в ядерной медицине // *Мед. радиология.* 1996. Т. 41. № 5. С. 54–63.
 34. Наркевич Б.Я. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с позитронно-излучающими радиофармпрепаратами: современное состояние и направление развития // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2000. Т. 45. № 6. С. 56–63.
 35. Rosch F., Baum R.B. Generator-based PET radiopharmaceuticals for molecular imaging of tumours: on the way to theranostic // *Dalton Transactions.* 2011. Vol. 40. № 23. P. 6104–6111.
 36. Werner R. A., Bluemel C., Allen-Auerbach M. S. et al. ⁶⁸Gallium- and ⁹⁰Yttrium-/¹⁷⁷Lutetium: “theranostic twins” for diagnosis and treatment of NETs // *Ann. Nucl. Med.* 2015. Vol. 29. P. 1–7.
 37. Rosch F., Riss P. The renaissance of the ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga radionuclide generator initiates new developments in ⁶⁸Ga radiopharmaceutical chemistry // *Curr. Top. Med. Chem.* 2010. Vol. 10. № 16. P. 1633–1668.
 38. Ellison P.A., Chenb F., Barnharta T.E. et al. Production and isolation of ⁷²As from proton irradiation of enriched ⁷²GeO₂ for the develop-

- ment of targeted PET/MRI agents // In: WTTC15 Proc. – Prague: 2014. P. 110–111.
39. Wooten A.L., Lewis B.C., Laforest R. et al. Cyclotron production and PET/MRI imaging of ^{52}Mn // In: WTTC15 Proc. – Prague: 2014. P. 97–99.
 40. Xing Y., Zhao J., Shi X. et al. Recent development of radiolabeled nanoparticles for PET imaging // Austin J. Nanomed. Nanotechnol. 2014. Vol. 2, Issue. 2. P. 1016–1025.
 41. Богданов П.В., Ворогушин М.Ф., Ламзин Е.А. и соавт. Создание компактных циклотронов СС-18/9, СС-12 и МСС-30/15 для производства медицинских радиоизотопов // Журнал техн. физики. 2011. Т. 81. № 10. С. 68–83.
 42. Wolf A.P., Jones W.B. Cyclotrons for biomedical radioisotope production // Radiochimica Acta. 1983. Vol. 34. № 1/2. P. 1–7.
 43. 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.
 44. Synowiecki M.A., Perk L.R., Nijsen J.F.W. Production of novel diagnostic radionuclides in small medical cyclotrons // EJNMMI Radiopharm. Chem. 2018. Vol. 3. № 1. P. 35–46.
 45. Glaser M., Mackay D.B., Ranicar, A.S.O. et al. Improved targetry and production of iodine-124 for PET studies // Radiochimica Acta. 2004. Vol. 92. P. 951–956.
 46. Bakhtiari M., Enferadi M., Sadeghi M. Accelerator production of the positron emitter ^{89}Zr // Annals of Nuclear Energy. 2012. Vol. 41. P. 93–107.
 47. Holland J.P., Sheh Y., Lewis J.S. Standardized methods for the production of high specific-activity zirconium-89 // Nucl. Med. Biol. 2009. Vol. 36. № 7. P. 729–739.
 48. McCarthy D.W., Shefer R.E., Klinkowstein R.E. et al. Efficient production of high specific activity ^{64}Cu using a biomedical cyclotron // Nucl. Med. Biol. 1997. Vol. 24. P. 35–49.
 49. 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 // Amer. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2014. Vol. 4. № 4. P. 303–310.
 50. Walczak R., Krajewski S., Szkliniarz K. et al. Cyclotron production of ^{43}Sc for PET imaging // EJNMMI Phys. 2015. Vol. 2. P. 33–43.
 51. Qaim M. Development of cyclotron radionuclides for medical applications: from fundamental nuclear data to sophisticated production technology // In: WTTC15 Proc. – Prague: 2014. P. 18–20.
 52. Rosch B. F., Qaim S. M. Cross section data for the production of the positron emitting niobium isotope ^{90}Nb via the $^{90}\text{Zr}(p, n)$ -reaction // Radiochim. Acta 2002. Vol. 90. № 1. С. 1–5.
 53. Pillai M.R.A., Dash A., Knapp F.F. (Russ) Jr. Radionuclide generator: ready source diagnostic and therapeutic radionuclides for nuclear medicine applications // In Radiopharmaceuticals: application, insights and future. Ed. by Santos-Oliveria R. – Lambert Academic Publishing. 2016. P. 63–118.
 54. Filosofov D.V., Loktionova N.S., Rutsch F. A $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ radionuclide generator for potential application of ^{44}Sc -based PET-radiopharmaceuticals // Radiochim. Acta. 2010. Vol. 98. Issue. 3. P. 149–156.
 55. Jalilian A.R. The application of unconventional PET tracers in nuclear medicine // Iran J. Nucl. Med. 2009. Vol. 17. № 1. P. 1–11.
 56. Pagou M., Zerizer I., Al-Nahhas A. Can gallium-68 compounds partly replace (18)F-FDG in PET molecular imaging? // Hell. J. Nucl. Med. 2009. Vol. 12. № 2. P. 102–105.
 57. Глостанова М.С., Ходжибекова М.М., Панфиленко А.А. и соавт. Возможности совместной 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.
 58. Ларенков А.А., Кодина Г.Е., Брускин А.Б. Радионуклиды галлия в ядерной медицине: радиофармацевтические препараты на основе изотопа ^{68}Ga . // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2011. Т. 56. № 5. С. 56–73.
 59. Severin G.W., Fonslet J., Jensen A.I., Zhuravlev F. Hydrolytically stable titanium-45 // In: WTTC15 Proc. – Prague: 2014. P. 103–106.
 60. 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.

61. 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. 406–408.
62. 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.
63. Smith S.V., Jones M., Holmes V. Production and selection of metal PET radioisotopes for molecular imaging // In: Radioisotopes – Applications in Bio-Medical Science. Chapter 10. Ed. by Singh N. 2011: available from: <http://www.intechopen.com/books/radioisotopes-applications-in-bio-medical-science/production-and-selection-of-metal-pet-radioisotopes-for-molecular-imaging>.
64. Hoehr C., Oehlke E., Hou H. et al. Production of radiometals in liquid target // In: WTTC15 Proc. – Prague: 2014. P. 41–42.

RADIONUCLIDES FOR POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY

A.V. Khmelev

FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

It is the purpose of the paper to present results of analysis and systematization of scientific data concerning of PET radionuclides actual aspects. In these paper requirements to PET positron emitters for their application in practice are generalized. Based on analysis of their nuclear physics properties some limitations and preferences in radionuclides choice for such applications are find out. Recommendations on radionuclide selection for using in PET-diagnostics, joint PET and SPECT studies, theranostics and some special applications are given. Status of cyclotron and generator radionuclide production and technology development are analyzed for routine used in PET ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O as well as for actively developed ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{89}Zr , ^{124}I , ^{64}Cu , $^{43,44}\text{Sc}$, ^{86}Y , ^{73}Se , ^{90}Nb , ^{45}Ti . Evolution outlook of PET providing with radionuclides is discussed.

Key words: *radioactive decay, radionuclides, activity, positron emission tomography, cyclotron, radionuclide generators*

E-mail: ale-khmelev@yandex.ru