

## РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПЭТ-ИССЛЕДОВАНИЙ

А.В. Хмелев

*Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва  
“Научно-исследовательский институт – Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы” Москва*

Представлены анализ и систематизация данных исследований, касающихся актуальных фундаментальных и прикладных аспектов разработки и клинического применения радиофармацевтических лекарственных препаратов для ПЭТ. В статье обобщены клинические, биологические, химические, производственно-экономические требования к ним и проанализированы их характерные свойства и факторы, влияющие на биораспределение в организме. Она дает представление и раскрывает сущность молекулярных механизмов накопления и локализации препаратов для ПЭТ в теле человека, важных для понимания причин их нормального физиологического и аномального распределения в организме и корректной интерпретации получаемых данных ПЭТ-исследований. Приведена классификация радиофармацевтических лекарственных препаратов по биологическим процессам, лежащим в основе проводимой с ними ПЭТ-диагностики. Обсуждаются области их клинических применений и вопросы регулирования их обращения.

Ключевые слова: *радиофармацевтический лекарственный препарат, радионуклид, механизмы локализации, свойства, биологический процесс, клиническое применение, ПЭТ-исследования*

### Введение

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

Выполнение диагностики методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) [1–3] для визуализации, описания и измерения биологических процессов в живых системах, в частности, метаболизма, транспорта веществ, лиганд-рецепторных взаимодействий предполагает использование в качестве РФЛП биохимических зондов – маркеров метаболизма, лигандов рецепторов и пр. Чаще всего ПЭТ-исследования проводятся при введении пациентам РФЛП, способных проникать в опухолевые клетки, а также тропных к их мембранам. Создание высокоэффективных РФЛП для ПЭТ остается актуальной задачей, наиболее важными составляющими которой являются обеспечение высокой специфичности радиомеченого препарата и выбор оптимального по свой-

ствам и доступности позитронно-эмитирующего радионуклида (РН)-метки. Роль РН-метки в таком препарате заключается в инициировании излучения, возникающего вследствие эмиссии при радиоактивном распаде РН позитронов и их аннигиляции с электронами среды. Это аннигиляционное излучение оказывается весьма информативным при его регистрации в кольцевом детекторе ПЭТ-сканера. Критерии выбора РН для мечения синтезируемых РФЛП, их ядерно-физические свойства, доступность и методы синтеза подробно рассмотрены в работах [4–7].

Другим компонентом РФЛП является активная фармацевтическая субстанция (АФС), представляющая собой молекулярную структуру (вектор, носитель, лиганд) и предназначенную для локализации РФЛП в диагностируемом органе с существенно отличающимися уровнями накопления при наличии и отсутствии патологии в нем. Она служит для обеспечения специфичности и селективности накопления препарата в мишенях (в частности, клеточных мембран, определенных рецепторных систем, антигенов, ферментов, транспортеров и ДНК), обеспечивающих возможность проведения эффективной ПЭТ-визуализации. Кроме того, участие РФЛП в биопроцессах дает возможность отслеживать специфические метаболические изменения, гипоксигенацию ткани, различия в энергетических потребностях клеток, изменения экспрессии генов и протеинов, различия в васкуляризации и перфузии, увеличение числа чувствительных рецепторов [8, 9].

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

Целью данной статьи является представление результатов анализа и систематизации литературных данных, касающихся актуальных аспектов создания и применения РФЛП для ПЭТ, включающих в себя клинические, биологические, химические, производственно-экономические требования к ним, характерные

свойства, механизмы накопления в теле человека, классификацию РФЛП по исследуемым биологическим процессам, а также вопросы регулирования их обращения. Такие аспекты являются основополагающими как в разработке новых РФЛП с повышенной специфичностью, улучшенным отношением сигнал/шум и биораспределением, так и в обеспечении достоверности клинической интерпретации получаемых ПЭТ-изображений.

## 1. Требования для клинического применения РФЛП

В соответствии с клиническими требованиями, РФЛП должны быть прежде всего эффективными для применения при специальных показаниях. Эффективность РФЛП в ПЭТ-диагностике обеспечивается использованием РН-меток, способных прочно удерживаться в структуре препарата, не имеющих в своем спектре сопутствующих аннигиляционному излучению побочных излучений и позволяющих получать достоверную информацию о заболевании при минимальной доставляемой лучевой нагрузке на больного. Кроме того, она определяется выбором носителя (АФС), обеспечивающего после введения препарата пациенту его быстрое поступление в диагностируемый орган и накопление в нем с активностью, достаточной для получения качественного ПЭТ-изображения, а также быстрое выведение из организма после проведения исследования. РФЛП для своего клинического применения должны удовлетворять также следующим основным требованиям [1, 3, 9, 11, 12]:

- ✓ обладать способностью специфично локализоваться в организме, согласно своему предназначенному применению;
- ✓ не оказывать физиологического и химического воздействия на пациента, создающего опасность для его здоровья;
- ✓ быть свободными от токсических примесей и радиоактивных веществ, содержащих долгоживущие дочерние РН, образующиеся в процессе распада РН-меток;
- ✓ минимально накапливаться в печени, почках, окружающих патологический очаг тканей, специфических тканях (сетчатке глаза, семеннике и др.), быстро выводиться из организма предпочтительно через почки, не требуя их защиты или лекарств для ускорения процесса;

- ✓ обладать приемлемым сроком годности (оптимально для практики – 8–12 ч), определяемым периодом полураспада ( $T_{1/2}$ ) РН-метки и характерным временем деградации (радиолиза) РФЛП и превышающим суммарное время его доставки, введения пациенту, накопления в органе и сбора диагностической информации;
- ✓ иметь достаточную для таргетирования (прицельной доставки к мишени) удельную активность, которая особенно важна при ограниченном числе активных центров мишени для РФЛП, например, в случае направленной доставки к антигенам или рецепторам;
- ✓ использоваться в субфармакологическом количестве, не вызывающем нарушений биологической системы, обеспечиваемом как можно меньшей массой вводимого пациенту препарата ( $\leq 100$  мкг) и как можно большей удельной активностью синтезируемого РФЛП;
- ✓ быть доступными, в том числе в конфигурации с РН-меткой без носителя (идеальной, но не всегда обязательной [11]), способного блокировать активные центры мишени и снижать качество ПЭТ-изображения, например, в случае ограниченных по массе пептидов и антител.

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

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

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

Регуляторные требования к производству РФЛП включают в себя, в частности, обеспечение их стерильности, апиrogenности, воспроизводимости, химической, радиохимической и радионуклидной чистоты, минимально требуемой величины выхода продукта, приемлемой удельной активности, быстрого синтеза за время, меньшее 2–3-х периодов полураспада РН-метки [1–3, 13, 14], а также безопасности для здоровья пациента. Так, для применения в ПЭТ уровень оптимизированного выхода синтеза РФЛП должен быть выше 25 % [11], а радиохимическая чистота, в частности, часто применяемых в ПЭТ препаратов 2-фтор-2-дезоксид-D-глюкозы ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ),  $^{13}\text{N}$ -аммония и  $^{18}\text{F}$ -NaF – более 90, 95 и 99 % соответственно [2, 14]. Синтез РФЛП желателно проводить при комнатной температуре с минимальным количеством химических стадий и обеспечивать введение РН в молекулу, по возможности, на последней стадии. Из-за небольших вводимых пациенту масс реагентов необходимо использовать малогабаритное оборудование, а для обеспечения воспроизводимого выхода продукта – автоматизированные модули синтеза с эффективным контролем радиационной безопасности (РБ) персонала [1, 9, 13]. Требованиям к синтезу РФЛП является минимизация его побочных продуктов с возможностью их идентификации, регулирования и очистки препарата от них. Для снижения риска токсичности препарата (из-за побочных продуктов, примесей и высокой концентрации несвязанного предшественника) РФЛП должен иметь высокую удельную активность [11], составляющую, в частности, не менее 37 ГБк/мкмоль для  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и не менее 3,7 ГБк/ммоль для  $^{18}\text{F}$ -FDOPA [2]. Этот параметр зависит от метода выделения РН из облученного материала и его концентрирования. Он достигает максимума при синтезе конечного продукта, свободного от носителя, т.е. стабильного изотопа элемента РН либо элемента, отличного от элемента РН, включаемого в РФЛП при синтезе [15], например, при его мечении с хелатором в присут-

ствии других металлических ионов. Вышеуказанным требованиям для применения в ПЭТ наиболее полно удовлетворяет РН-метка  $^{18}\text{F}$ . Конечный РФЛП изготавливается с использованием полуфабрикатных продуктов таких, как элюат радиоактивных генераторов, радиоактивные прекурсоры, нерадиоактивные компоненты, а его свойства подтверждаются физико-химическими, радиохимическими и биологическими тестами [3]. Предпочтительной (но не обязательной) лекарственной формой выпуска РФЛП является готовый расфасованный в шприцы препарат, а также разлитый во флаконы (при использовании для его введения радиационно-защитного инъекционного автомата). Прогнозируется, что применение лекарственной формы РФЛП, предназначенной для орального введения, в будущем станет исключительным случаем.

Основными экономическими требованиями к РФЛП для ПЭТ [4, 11, 12] являются наличие у них потенциала коммерциализации, подтверждаемого медицинскими потребностями рынка и его признанием профессиональным сообществом, а также возможностью легкодоступного производства в промышленных масштабах, определяемого низкой стоимостью сырья, высокой степенью автоматизации процесса синтеза, обеспеченным выходом продукта выше минимально приемлемого порога (неоптимизированного выхода  $\geq 15\%$  [11]) и приемлемой себестоимостью. Кроме того, должна быть доступной возможность быстрого выведения нового РФЛП на рынок.

## 2. Характерные свойства

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

В ряде случаев на практике используются РФЛП без носителя, вводимые в организм пациента в виде ионов ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{38}\text{K}$ ,  $^{51}\text{Mn}$ ,  $^{52}\text{Mn}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{83}\text{Sr}$ ,  $^{128}\text{Cs}$ ) либо отдельных атомов ( $^{77,79}\text{Kr}$ ,  $^{123}\text{Xe}$ ), которые сами обеспечивают требуемые локали-

зационные свойства. Но в основном радионуклиды не являются самонаводящимися на мишень. Поэтому в большинстве случаев для доставки РН в область интереса используются РФЛП, имеющие в своем составе носители (транспортёры). Такие носители чаще всего представляют собой биомолекулы, обладающие высокой селективностью, от которой во многом зависит качество получаемых ПЭТ-изображений, и определяющие локализацию и биораспределение РФЛП в организме. При этом в качестве АФС могут использоваться природные биохимические и синтетические молекулы для зондирования биологических процессов (метаболизма, ангиогенеза, апоптоза и др.) или таргетирования молекулярных мишеней в исследуемом органе, например, гексокиназы, тимидинкиназы, нейрорецепторов. Ими могут быть, в частности, малые молекулы, аптамеры, аминокислоты, пептиды, протеины, антитела и их фрагменты [12]. Кроме того, в таком качестве могут использоваться нано- и микроносители (например, приготовленные из биомолекул наночастицы размером  $\leq 100$  нм, микросферы, клетки крови и пр.) [16]. Наночастицы характеризуются сверхвысокой площадью поверхности на единицу объема и позволяют позиционировать на своей поверхности большое число химических групп (например, пептидных биорегуляторов) и РН, обеспечивающих соответственно высокое сродство и высокую удельную активность РФЛП. Примером РФЛП с наноносителем является препарат  $^{68}\text{Ga}$ -HER2-Nanobody, хорошо подходящий для ПЭТ-визуализации опухолей молочной железы (МЖ) [12].

Поведение молекул РФЛП в организме определяется их физико-химическими свойствами (размером, молекулярным весом, химической структурой и зарядом молекулы, растворимостью, липофильностью, удельной активностью), способностью связываться с биологическими молекулярными мишенями и протеинами плазмы, а также возможностью их метаболического расщепления [1, 17]. Так, размер молекулы влияет на биораспределение РФЛП *in vivo* и определяет скорость локализации РФЛП в ткани мишени и время очистки кровотока от него. При этом малые органические молекулы ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ,  $^{18}\text{F}$ -MISO,  $^{18}\text{F}$ -FAZA,  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM [12]) и малые пептиды локализуются в мишени с высокой скоростью, а для больших молекул характерны более длительные времена накопления в ней. При планировании ПЭТ-исследования

конкретного биологического и патологического процесса важно учитывать как размер молекул РФЛП, так и их молекулярный вес, который, в частности, для препаратов  $^{18}\text{F}$ -ФДГ,  $^{64}\text{Cu}$ -PTSM и  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC составляет 181,3, 308 и 1500 Да соответственно. Большинство РФЛП относится к малым молекулам, обладающим молекулярным размером менее 2 нм и характеризующимся быстрой кинетикой накопления в мишени и выведения из немисленных тканей [18]. К большим молекулам относятся, например, моноклональные антитела (МКАТ), радиомеченые пептиды.

Химическая структура молекул РФЛП служит для обеспечения их тропности к тому или иному органу или ткани. При мечении АФС [3] ее стабильный атом может замещаться на радиоактивный атом того же элемента с получением соединения, не отличающегося по своим биологическим свойствам от исходной молекулы. Так, биогенные позитронные эмиттеры  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  легко замещают стабильные атомы соответствующих широко распространенных в природе элементов в соединениях, участвующих в биологических процессах. Радионуклид  $^{11}\text{C}$  почти всегда связывается с молекулой-носителем в виде  $^{11}\text{C}$ -метильной группы, присоединенной к аминной, гидроксильной или карбоксильной функциональным группам [9]. Кроме того, возможно получение при мечении АФС химического аналога исходного соединения в результате его модифицирования радионуклидом. Аналоги позволяют использовать РН элементов, не столь широко распространенных в природе, но обладающих важными ядерно-физическими свойствами, например, фтора и йода. Так,  $^{18}\text{F}$  может замещать почти всегда присутствующий в молекулах элемент водород. Получаемые при этом аналоги соединений, в которых связи С–Н или С–ОН замещены на связь С– $^{18}\text{F}$ , обладают измененными биологическими свойствами. Примером является глюкоза, замещение в которой гидроксильной группы ОН на  $^{18}\text{F}$  приводит к образованию ее аналога  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ( $\text{C}_6\text{H}_{11}^{18}\text{FO}_5$ ). В зависимости от типа используемой РН-метки (металла, галогена, физиологического элемента) при мечении молекул в их структуру могут вводиться химические фрагменты (линкеры, спейсеры) и осуществляться химические модификации. В качестве спейсеров служат комплекс металл-лиганд ( $^{68}\text{Ga}$ ) и ковалентное связывание РН ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ) с молекулой носителя [9]. При этом

взаимодействие металла с лигандом оказывается намного слабее, чем при ковалентном связывании РН. При мечении более крупных биологических молекул (антител, пептидов, протеинов) позиционирование РН-метки осуществляется вдали от их биологически активных центров (например, рецепторного распознавания) с минимальным изменением их биологических свойств [3, 8].

В частности, пептиды мечаются с использованием бифункциональных хелаторов, например, циклического DOTA (тетрауксусная кислота) или линейного типа DTPA (диэтилентриаминпентауксусная кислота) [12]. В результате структура, например, меченных  $^{68}\text{Ga}$  пептидов состоит из активной части (ТОС, НОС, ТАТЕ), хелатора (DOTA) и РН [7].

МКАТ могут быть помечены  $^{64}\text{Cu}$  с использованием 1,4,7-триазаацетилонан-1,4,7-ацетилацетонуксусной кислоты (NOTA) или  $^{89}\text{Zr}$  с применением дезферриоксиамина (ДФО) [12].

При синтезе РФЛП важно сформировать метаболически стабильную его структуру. Иначе его *in vivo* расщепление приведет к искажению биораспределения введенной пациенту активности и снижению качества ПЭТ-изображения из-за смешанной визуализационной картины, возникающей от молекул РФЛП и их радиоактивных метаболических фрагментов [17], а также снижению доставки РФЛП к мишени и специфического связывания с ее молекулами из-за присоединения метаболических продуктов к другим тканям, осложняя интерпретацию визуализационных данных [11].

Заряд радиомеченой молекулы определяет растворимость препарата в различных растворителях [17]. Полярные молекулы РФЛП демонстрируют высокую растворимость в воде и быстро выводятся через почки. Растворимость РФЛП в водном растворе будет тем выше, чем больше заряд, а растворимость в органических растворителях и липидах оказывается наибольшей для препаратов, не имеющих заряда. Кроме того, заряд влияет на биораспределение РФЛП *in vivo*. Заряженными после радиомечения оказываются несколько типов РФЛП. Так, конечный препарат в виде молекул с зарядом образуется в реакции комплексообразования между металлом (или переходным металлом) и хелатором вследствие разнообразных окислительных состояний металла (или переходного металла) и заряда, выводимого из молекулы хелатора, содержащей атомы N, O, S.

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

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

Удельная активность РФЛП ( $A_y$ ) определяется активностью единицы его массы и отражает факт наличия в составе РФЛП как радиоактивных, так и нерадиоактивных компонентов. От величины  $A_y$  зависит число молекул РФЛП из вводимой пациенту пробы, связывающихся с мишенью и дающих детектируемый сигнал. При фиксированной массе пробы требуемая величина  $A_y$  определяется концентрацией молекул мишени таких, как специфические рецепторы, ферменты, протеины или гены, присутствующие в данной клетке или ткани. Чем меньше плотность таких молекул, тем большая должна быть величина  $A_y$  вводимого пациенту РФЛП. Так, визуализационные исследования нейрорецепторов или генов требуют использования РФЛП с очень высокой  $A_y$  (74–370 ГБк/мкмоль), а в опосредованных ферментами исследованиях используются РФЛП с меньшей в 100–1000 раз величиной  $A_y$ . Удельная активность РФЛП определяется периодом

полураспада РН-метки препарата и его чистотой, для увеличения которой снижают количество предшественника для радиомечения или проводят очистку РФЛП от примесей после его синтеза [17].

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

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

Пригодность РФЛП для клинического использования в ПЭТ-диагностике определяется во многом их биологическими свойствами. Так, использование малых молекул РФЛП основано на их способности связываться с определёнными биологическими молекулярными мишенями – специфическими биополимерами такими, как рецепторные, ферментные, регуляторные белки или нуклеиновые кислоты, и изменять их химический состав, пространственную структуру, активность и функцию. При этом биологически активный лиганд может связываться

со специфическим активным центром на белке-мишени либо с двойной спиралью ДНК. Использование больших молекул пептидов основано тем, что они способны связываться с соматостатиновыми рецепторами (SSTR), экспрессированными на поверхности клеток нейроэндокринных опухолей (НЭО). Эти молекулы могут быть помечены радионуклидами с достаточно большим периодом  $T_{1/2}$ , составляющим, например, для  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{110\text{m}}\text{In}$  и  $^{44}\text{Sc}$  1,13 ч, 1,15 ч и 3,9 ч [3] соответственно, для исследований длительных (~ часов) процессов в организме. Другие большие молекулы – МКАТ, меченные, например,  $^{124}\text{I}$  и  $^{89}\text{Zr}$  (с  $T_{1/2}$ , равным 4,2 и 3,3 сут соответственно [6]) – обладают способностью связываться с онко-антигенами, экспрессированными на поверхности раковых клеток.

РФЛП в ПЭТ-диагностике могут применяться в качестве как специфичных, так и неспецифичных препаратов, при этом все радиомеченные зонды молекулярной визуализации являются высокоспецифичными препаратами. У таких препаратов минимизация побочных связей гарантирует, что центры накопления РФЛП корректно представляют молекулярную патологию, а не физиологический процесс [12]. Специфические РФЛП применяются для направленного воздействия на специфические клеточные рецепторы – биологические макромолекулы на поверхности клетки. Так, препараты  $^{18}\text{F}$ -MPPF и  $^{18}\text{F}$ -фаллиприд обладают высоким сродством и селективностью к серотониновым рецепторам 5HT<sub>1A</sub> и допаминовым рецепторам D<sub>2</sub> соответственно [20]. Неспецифичные РФЛП могут использоваться для исследования метаболизма тканей. Так, используемый для этой цели препарат  $^{18}\text{F}$ -ФДГ не является специфичным для визуализации злокачественных новообразований (ЗНО), поскольку он может накапливаться также в очагах воспаления и других нормальных тканях, характеризующихся повышенным потреблением глюкозы.

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

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

### 3. Накопление и локализация в организме

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

Накопление РФЛП в теле пациента может протекать по различным путям – как уже хорошо изученным, так и требующим дальнейших исследований [14, 22, 23]. Оно зависит от транспорта РФЛП из капилляров во внеклеточную тканевую жидкость, механизма локализации молекул препарата на поверхности клетки, их переноса в нее через клеточную мембрану и внутриклеточного захвата. На накопление РФЛП в тканях мишени влияют его удельная активность, сродство, *in vivo* стабильность, неспецифическое связывание, а также тканевой кровотока и перфузия. Часто соотношение РФЛП с определенным механизмом оказывается затруднительным либо точный механизм является дискуссионным, и нередко накопление РФЛП происходит по нескольким различным механизмам. В табл. 1 представлена информация о механизмах накопления и локализации в организме наиболее изученных и актуальных РФЛП и радиотрейсеров, меченных  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  [17, 20, 28]. Наиболее известные из таких механизмов обсуждаются ниже.

1. *Пассивный перенос вещества* (диффузия) через клеточные мембраны [22, 23] может осуществляться путем растворения транспор-

Таблица 1

**Механизмы накопления и локализации меченных  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  и  $^{15}\text{O}$  радиотрейсеров и РФЛП для ПЭТ и их применения**  
**[Uptake and localization mechanisms of PET radiotracers and radiopharmaceuticals labeled by  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  and their appliances]**

Радиотрейсеры и РФЛП для ПЭТ	Механизмы накопления и локализации	Применения в клинических исследованиях
$^{11}\text{C}$ -раклоприд	Рецепторное связывание. Дофамин D2	Изучение нейрорецепторов и болезни Паркинсона
$^{11}\text{C}$ -флюмазенил	Рецепторное связывание. GABA-бензодиазепин	Изучение нейрорецепторов
$^{11}\text{C}$ -L-метионин	Облегченная диффузия с аминокислотным белком, внутриклеточный захват при синтезе белка или трансметилировании	Локализация аномальных желез при гиперпаратиреодизме, визуализация множественной миеломы
$^{11}\text{C}$ -холин	Субстрат для холинкиназы в метаболизме холина	Изучение опухолей простаты
$^{11}\text{C}$ -ацетат	Цикл Кребса	Оценка сердечной функции и метаболизма
$^{11}\text{C}$ -тимидин	Субстрат для тимидинкиназы (ТК-1) в синтезе ДНК	Оценка синтеза ДНК
$^{15}\text{O}$ -кислород	Метаболизм кислорода	Оценка острого инсульта, функции миокарда
$^{15}\text{O}$ -вода	Свободная диффузия через мембраны	Церебральное, миокардиальное кровообращение / перфузия
$^{13}\text{N}$ -аммоний	Активный транспорт и перфузия	Церебральное, миокардиальное кровообращение
$^{18}\text{F}$ -ФДГ	Облегченная диффузия с транспортерами глюкозы. Субстрат для гексокиназы в метаболизме глюкозы	Изучение метаболизма глюкозы в опухоли и миокарде, эпилептических очагов в головном мозге, при лобно-височной деменции и болезни Альцгеймера
$^{18}\text{F}$ -мизонидазол	Внутриклеточная трансформация и связывание	Изучение гипоксических тканей
$^{18}\text{F}$ -тимидин	Субстрат для тимидинкиназы (ТК-1) в синтезе ДНК	Изучение пролиферации
$^{18}\text{F}$ -этилтирозин	–	Детектирование опухолей головного мозга
$^{18}\text{F}$ -метилтирозин	Облегченная диффузия с аминокислотным белком, внутриклеточный захват при синтезе белка или трансметилировании	Дифференцирование доброкачественных и злокачественных опухолей
$^{18}\text{F}$ этилтирозин	–	Детектирование опухолей
$^{18}\text{F}$ -ДОФА	Транспорт аминокислот и синтез белка. Предшественник для синтеза дофамина	Изучение дофаминергической системы ГМ при нарушениях движений, меланомабиомаркер
$^{18}\text{F}$ -октреотид	Связывание с SSTR	Изучение НЭО
$^{18}\text{F}$ -холин $^{18}\text{F}$ -этилхолин $^{18}\text{F}$ -пропилхолин $^{18}\text{F}$ -метилхолин	Субстраты для холинкиназы в метаболизме холина	Выявление опухолей по увеличенному накоплению радиомеченого холина
$^{18}\text{F}$ -эстрадиол	Специфическое связывание с эстрогенными рецепторами	Детектирование опухолей молочной железы
$^{18}\text{F}$ -FDDNP	–	Детектирование амилоидных бляшек и болезни Альцгеймера
$^{18}\text{F}$ -фаллиприд	Рецепторное связывание. Дофаминергические D2 рецепторы	Изучение нейрорецепторов и болезни Паркинсона
$^{18}\text{F}$ -MPPF	Рецепторное связывание. Серотониновые рецепторы 5HT1A	Изучение нейрорецепторов и болезни Паркинсона
$^{18}\text{F}$ -NaF	Инкорпорация в кристаллы гидроксиапатитов в костях	Визуализация костей
RGD пептид $^{18}\text{F}$ -FBE[c(RGDyK)] 2	Рецепторное связывание. Рецепторы интегринов ( $\alpha\text{V}\beta3$ ) на эндотелиальных клетках новообразованных сосудов	Изучение ангиогенеза

тируемых веществ в липидах мембраны, прохождения молекул через поры, образуемые полярными заряженными группами липидов и белков, а также транспорта молекул через незаряженные поры. Такой перенос вещества обусловлен наличием градиента концентрации или градиента потенциала в растворе и не требует использования энергии. Наиболее важными параметрами молекул, участвующих в трансмембранной диффузии, являются полярность, размер, рН, а типами пассивного переноса – простая диффузия, перенос через поры, транспорт с помощью переносчиков.

В случае простой диффузии молекулы диффундирующего вещества переносятся без образования комплекса с другими молекулами через межмолекулярные промежутки липидного бислоя (если диффундирующее вещество растворимо в жирах) либо через заполненные водой каналы, пронизывающие некоторые крупные транспортные белки. Путём простой диффузии в клетку через ее мембрану быстро проникают гидрофобные молекулы, например,  $O_2$  (его коэффициент проницаемости ( $K_p$ ) составляет 0,23 м/с), липофильные молекулы (например, радионуклиды газов ксенона и криптона, обычно используемые для вентиляции легких), малые полярные молекулы ( $CO_2$ ,  $H_2O$ ). Число их ограничено, при этом клеточная мембрана оказывается практически непроницаемой для больших незаряженных молекул (например, аминокислот) и всех заряженных молекул, включая ионы, имеющие малый размер, например,  $Na^+$  и  $K^+$  ( $K_p = 10^{-16}$  м/с) [22]. Обычно могут пройти через мембрану молекулы размером не более 80 Да [23]. По механизму простой диффузии осуществляется малоспецифичный перенос таких РФЛП, как  $^{15}O-O_2$ ,  $^{15}O-H_2O$  и  $^{15}O-CO_2$ . Однако поскольку потребность клетки в водообмене не удовлетворяется по этому механизму, то для регулирования водных потоков служит также семейство мембранных каналообразующих белков, называемых аквапоринами, которые пронизывают клеточную мембрану насквозь и обеспечивают путь для быстрого транспорта воды (а также углекислого газа) через биологические мембраны [24].

Облегченная диффузия обеспечивается фиксированными в мембране белками-каналами и (или) подвижными, погруженными в нее белками-переносчиками, связывающими в химической реакции переносимое вещество по одну сторону мембраны и освобождающими

его после диффузии по другую ее сторону. Скорость такой диффузии зависит от трансмембранного концентрационного градиента переносимого вещества, количества переносчика, а также скоростей связывания вещества переносчиком и его освобождения на противоположной поверхности мембраны. Ионные каналы позволяют осуществлять диффузию с высокой специфичностью, при этом большинство веществ переносится через мембрану посредством специфичных белков-переносчиков, обеспечивающих более высокую по сравнению с простой диффузией скорость облегченной диффузии. По такому механизму через мембраны проходят заряженные частицы (ионы) и большие полярные молекулы (в частности, аминокислоты).

Потоки веществ в клетку путем диффузии обоих видов практически никогда не прекращаются, поскольку они вовлекаются в метаболические превращения, а их убыль в ней постоянно восполняется извне. Носитель характеризуется селективностью, и он может быть подавлен присутствием подобных молекул, также подходящих для транспорта вещества. С помощью облегченной диффузии может осуществляться не только пассивный, но и активный (см. ниже) транспорт вещества. Облегченная диффузия не требует специальных энергетических затрат за счёт гидролиза аденозинтрифосфата (АТФ), что отличает ее от активного трансмембранного транспорта.

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

По механизму облегченной диффузии осуществляется перенос глюкозы в клетку [22, 25]. Глюкоза, как молекула высокой полярности и промежуточного размера, вводится в клетку посредством трансмембранных протеиновых транспортеров [GLUT] [8], которые сильно экспрессированы в опухолях из-за увеличенного потребления глюкозы их клетками. Попадая в нее, глюкоза фосфорилируется гексокиназой, а образующийся продукт (глюкоза-6-фосфат) затем начинает гликолитический путь метаболизма. Радиомеченый аналог глюкозы  $^{18}F$ -ФДГ также попадает в клетку по этому механизму, но в отличие от нее он подвергается в ней толь-

ко первому шагу метаболического пути глюкозы – гликолизу (ее фосфорилированию, катализируемому гексокиназой, в цитоплазме). Образующееся при таком метаболическом захвате  $^{18}\text{F}$ -ФДГ соединение  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-6- $\text{PO}_4$  обладает низкой мембранной проницаемостью и не способно участвовать в дальнейшем метаболизме в большинстве биологических тканей (за исключением печени, селезенки и почек). Оно может накапливаться в клетках различных типов, но преимущественно в опухолях, и удерживаться в них во время ПЭТ-исследования, что позволяет измерять концентрацию  $^{18}\text{F}$  в биоткани.

При введении пациенту препарата  $^{18}\text{F}$ - $\text{NaF}$  он диссоциирует в крови на катионы натрия ( $\text{Na}^+$ ) и анионы фтора ( $^{18}\text{F}^-$ ) и локализуется в его костях в результате прохождения  $^{18}\text{F}^-$  через клеточную мембрану по механизму обменной диффузии и последующего обмена ионных химических аналогов  $^{18}\text{F}^-$  и  $\text{OH}^-$  (химического связывания) в костном минерале гидроксиапатите  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$  [9, 22] – основном минеральном компоненте костей, составляющем около половины их общей массы. При присоединении  $^{18}\text{F}$  к компонентам клетки на гидроксиапатитной структуре костной ткани формируются стабильные молекулы  $^{18}\text{F}$ -фторапатита ( $^{18}\text{F}$ - $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3$ ). Инкорпорация таких молекул в кости является медленным процессом, который ускоряется в областях злокачественного поражения костей (ремоделирования). Однако этот механизм остается пока дискуссионным в силу имеющихся не согласующихся друг с другом данных.

2. *Активный транспорт* представляет собой другой тип опосредованного носителем переноса вещества через клеточную или внутриклеточную мембрану (трансмембранный активный транспорт) или через слой клеток (трансцеллюлярный активный транспорт), протекающий против градиента концентрации в сторону больших ее значений, т. е. с затратой свободной энергии организма [23]. Примером механизма, обеспечивающего противоположно направленный активный транспорт ионов, служит важный для сердечной мышцы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насос [22]. Функционирование транспортера (белка-переносчика  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы) может быть представлено как насос, обеспечивающий перенос 3 положительных ионов  $\text{Na}^+$  из клетки на каждые два положительных иона  $\text{K}^+$  в клетку, что поддерживает концентрацию  $\text{K}^+$  внутри

нее в 10–20 раз выше, чем снаружи, а концентрацию  $\text{Na}^+$  вне ее – во столько же ниже. Эта работа сопровождается накоплением на мембране разности электрических потенциалов. Транспорт  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  осуществляется за счет гидролиза АТФ с выделением энергии, требуемой для работы насоса. Активный транспорт глюкозы в клетку осуществляется белком-переносчиком и схож с однонаправленным переносом иона  $\text{Na}^+$ .

Примером реализации механизма активного транспорта и перфузии является накопление в клетках миокарда ПЭТ-радиотрейсеров  $^{82}\text{Rb}$ -хлорида и  $^{13}\text{N}$ -аммония [8, 14, 22]. Ион рубидия  $\text{Rb}^+$  (химического аналога калия, располагающегося рядом с ним в периодической системе элементов) и полиатомный катион  $\text{NH}_4^+$  обладают ионным радиусом, сравнимым с ионным радиусом  $\text{K}^+$ , и потому подобны  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насосу. Поскольку такое накопление осуществляется в результате доставки РФЛП к клеткам миокарда посредством потока крови коронарных артерий, то получаемые с этими РФЛП ПЭТ-данные отражают также и коронарную перфузию.

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

3. *Специфическое рецепторное связывание* – механизм, основанный на фиксации молекул РФЛП по типу “замок-ключ” на специфических активных центрах клеточного связывания малых лигандов (таких, как пептидные гормоны и нейротрансмиттеры [14, 22]), обладающих высоким сродством и называемых рецепторами [23]. Этот механизм характеризуется селективностью, конкурентным ингибированием подобными молекулами и возможным достижением насыщения. Примером реализации этого механизма является накопление в головном мозге (ГМ) препаратов  $^{18}\text{F}$ -flutemetamol (fluoro-PiB),  $^{18}\text{F}$ -florbetapir (AV-45) и  $^{18}\text{F}$ -florbetaben (BAY 94-9172), C-11 PiB, отражающее их присоединение к бета-амилоидам и исполь-

зуемое в ПЭТ-диагностике болезни Альцгеймера (БА). По такому же механизму осуществляется накопление препарата на клетках НЭО  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-(Tyr<sup>3</sup>)-октреотида ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC) [26, 27], представляющего собой разновидность аминокислоты в соматостатине. Введенный в кровеносную систему меченный  $^{68}\text{Ga}$  аналог гормона соматостатина демонстрирует сильное соединение с SSTR, сверхэкспрессия которого на поверхности клеток НЭО возникает при перерождении здоровых тканей в ЗНО [12].

4. Механизм присоединения антител к антигенам связан с тем, что многие раковые клетки синтезируют большое количество протеинов или гликопротеинов, являющихся по своей природе антигенами [14, 22], которые могут быть внутриклеточными или экспрессированными на поверхности клеток, а также выделяться из них во внеклеточную тканевую жидкость или в кровообращение. В ответ на онко-антигены иммунная система пациента вырабатывает антитела (специализированные защитные белки), которые обладают способностью распознавать раковые клетки в организме и присоединяться к онко-антигенам, экспрессированным на их поверхности. Такое присоединение может сопровождаться последующей интернализацией РФЛП, их деградацией в лизосомы и внутриклеточным захватом РН-метки, увеличивающем удержание активности опухолью [12, 28]. К ассоциируемым со злокачественной опухолью антигенам относятся, в частности, простат-специфический мембранный антиген (ПСМА) и антиген CD20, экспрессируемый на клетках лимфомы. Пациенту вводятся радиомеченные МКАТ, которые имитируют активность собственных антител. Вследствие непрозрачности для них биологических мембран они демонстрируют медленное прохождение через межклеточные пространства капилляров, что приводит к более длительному по сравнению с пептидами их накоплению в мишени. Активность в пуле крови также снижается медленно, поскольку они не выводятся через почки [18]. Примерами таких РФЛП являются  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab и  $^{89}\text{Zr}$ -pertuzumab, молекулы которых присоединяются к антигенам на поверхности опухолей МЖ [12].

#### 4. Классификация и применение в ПЭТ-исследованиях

Самое широкое применение сегодня находят препараты на основе радионуклида  $^{18}\text{F}$  (обладающего удобным для практики  $T_{1/2}$ , равным 110 мин, и хорошими визуализационными свойствами), с которыми проводится до 90 % всех ПЭТ-исследований (метаболизма, пролиферации, гипоксии, экспрессии рецепторов эстрогена и др.) [1–3]. На их актуальность указывает и высокая частота выдачи патентов на новые разработки РФЛП, меченных этим РН, составлявшая в 2009–2015 гг. 50–100 в год [28]. Остаются популярными и препараты, меченные биогенными радионуклидами  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  физиологически важных элементов, которые естественным образом присутствуют во многих биомолекулах [8, 15, 20, 27]. Распределение меченных ими РФЛП в организме адекватно отражает параметры исследуемого биохимического процесса и/или функционального состояния организма. В табл. 1 указаны области применений РФЛП, меченных  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ . Кроме них, все чаще на практике используются РФЛП на основе нетрадиционных РН –  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{124}\text{I}$  и др. Ниже проводится классификация РФЛП для ПЭТ по исследуемым с ними биологическим процессам. Информация об исследуемых с ними биологических процессах и областях их применения представлена в табл. 2 [6, 12, 17, 30, 31].

Целый ряд РФЛП, меченных  $^{11}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$  – радиоактивных аналогов углеводов, аминокислот, нуклеотидов и липидов [17] – применяется для исследований метаболизма, проводимых методом ПЭТ для целей онкологии, кардиологии и неврологии. Так, абсолютным лидером по частоте применений остается аналог глюкозы – препарат  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, поскольку большинство диагностируемых заболеваний связано с изменением скорости накопления глюкозы в клетках [1–3, 8, 20]. В ПЭТ-диагностике онкологических заболеваний он эффективен, поскольку подавляющее количество опухолей в сравнении с нормальными тканями характеризуется повышенным потреблением глюкозы, а биологическая активность опухоли прямо пропорциональна степени ее метаболического захвата. Патологии, связанные с сердцем, обнаруживаются по снижению поглощения  $^{18}\text{F}$ -ФДГ его клетками, обычно поглощающими много глюкозы. Так, при ишемической болезни

Таблица 2

**РФЛП для ПЭТ на основе нетрадиционных РН и их применения  
[PET radiopharmaceuticals on basis of nontraditional radionuclides]**

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

сердца отсутствие накопления <sup>18</sup>F-ФДГ в миокарде может говорить о рубцовых (необратимых) изменениях в нем, а поглощение этого аналога глюкозы в области снижения миокардиального кровотока свидетельствует о наличии живых участков миокарда (жизнеспособности миоцитов), поскольку глюкоза является

основным субстратом для производства АТФ и выживания клеток. Использование <sup>18</sup>F-ФДГ в неврологии основано на эффективности ПЭТ в выявлении нарушений метаболизма глюкозы, являющегося практически единственным источником энергии в клетках ГМ, диагностике его первичных опухолей, оценке их лечения,

изучении различных видов слабоумия, ранней диагностике БА. В исследованиях метаболизма применяются и другие РФЛП, в частности,  $^{11}\text{C}$ -ацетат,  $^{11}\text{C}$ -холин,  $^{18}\text{F}$ -холин,  $^{11}\text{F}$ -этилхолин, используемые для визуализации злокачественных опухолей ГМ, печени, предстательной железы (ПЖ), а также МЖ [22].

Поскольку ЗНО часто демонстрируют увеличение скорости синтеза протеинов, в котором аминокислоты играют ключевую роль [22], то для исследования этого процесса используются аминокислотные радиотрейсеры, такие как  $^{18}\text{F}$ -ДОФА,  $^{11}\text{C}$ -метионин,  $^{18}\text{F}$ -этилтирозин, повышенное поглощение которых в опухолевой ткани позволяет осуществлять ее ПЭТ-визуализацию. Аминокислоты, меченные, как правило,  $^{11}\text{C}$  либо  $^{18}\text{F}$ , переносятся через мембрану клетки различными аминокислотными транспортерами [12], которые активируются в опухолевой ткани или могут служить субстратом для специальных ферментов, также активируемых в патологических состояниях (например, тирозинкиназы). Быстрое накопление в опухолевой ткани  $^{11}\text{C}$ -метионина ассоциируется с активизацией аминокислотного транспортера L-типа (LAT1) и пролиферацией микроциркуляторного русла опухоли ГМ, и позволяет проводить ее ПЭТ-визуализацию с высокой чувствительностью (76–91 %) и специфичностью (75–100 %) [32]. Введенный пациенту препарат  $^{18}\text{F}$ -ДОФА захватывается дофаминовыми нейронами и декарбоксилируется в меченный  $^{18}\text{F}$  дофамин, скорость накопления которого коррелирует с количеством функциональных дофаминэргических нейронов. Этот препарат эффективен в диагностике болезни Паркинсона, а также в визуализации НЭО [9, 20]. Накопление препарата  $^{18}\text{F}$ -этилтирозина в опухоли отражает скорость трансмембранного переноса аминокислоты в ее клетки [33], он перспективен в дифференциации остающихся после лечения тканей опухоли и воспалений.

Ряд РФЛП используется в качестве маркеров пролиферации (клеточного роста). ПЭТ-исследования с такими препаратами, как  $^{18}\text{F}$ -тимидин,  $^{11}\text{C}$ -тимидин,  $^{11}\text{C}$ -холин,  $^{18}\text{F}$ -холин, позволяют получать информацию, отражающую повышенную скорость пролиферации опухолевых клеток (агрессивность опухоли) [9]. Маркер синтеза ДНК препарат  $^{11}\text{C}$ -тимидин является действенным заменителем нуклеозида ДНК (тимидина) и потому используется напрямую в таком синтезе. Наиболее многообещающим

РФЛП является  $^{18}\text{F}$ -тимидин, который поступает в раковые клетки посредством нуклеозидных транспортеров [12]. Его накопление в них отражает активность тимидинкиназы и скорость пролиферации опухолевых клеток [20], однако он не интегрируется в ДНК и потому не отражает непосредственно скорость синтеза ДНК. Препарат  $^{11}\text{C}$ -холин, испытывая в организме химические превращения, производит продукты, являющиеся субстратами для синтеза клеточных мембран. Злокачественные опухоли, поглощаясь в которых холин фосфорилируется с помощью фермента холинкиназы до фосфорилхолина, инкорпорируемого в фосфолипиды, характеризуются увеличенной по сравнению со здоровыми тканями скоростью синтеза клеточных мембран. Повышенное поглощение  $^{11}\text{C}$ -холина в опухолях успешно используется для их обнаружения и дифференциальной диагностики в ГМ, ПЖ, легких и пищеводе и при планировании лечения рака ПЖ [12, 32].

Нарушение утилизации кислорода клетками ЗНО в процессе метаболизма приводит к образованию в опухоли гипоксических областей, появляющихся в результате высокого уровня пролиферации и формирования патологического кровоснабжения [34]. Одним из ключевых эффектов возникающего гипоксического состояния является переход от окислительного к гликолитическому метаболизму. Препараты  $^{18}\text{F}$ -мизонидазол ( $^{18}\text{F}$ -МИЗО),  $^{18}\text{F}$ -FAZA,  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM демонстрируют повышенное накопление в опухолевой ткани по механизму, основанному на ферментах, активируемых в гипоксическом состоянии [9], что позволяет исследовать гипоксию. Оценка кислородного статуса ЗНО и идентификация области гипоксии в объеме опухоли оказывается крайне важной для точной настройки режимов терапии и персонализированного подхода к лечению, поскольку эта область характеризуется повышением устойчивости к лечению (в том числе к ее облучению), а терапевтический эффект во многих случаях применения цитостатиков и внешнего облучения может приводить к изменению размера области гипоксии в объеме опухоли. Препарат  $^{18}\text{F}$ -мизонидазол, являющийся золотым стандартом среди этих РФЛП, используется для измерений жизнеспособной гипоксической ткани [20]. Он эффективен для прогнозирования развития опухолей головы, шеи и легких, а также оценки их отклика на лучевую терапию [17]. Состояние хронической гипок-

сии характерно для солидных опухолей. В качестве суррогатного маркера гипоксии используется препарат  $^{18}\text{F}$ -ФДГ [35].

Лиганд-рецепторное взаимодействие позволяет исследовать экспрессию рецепторов. Так, для ее исследования применяются РФЛП, специфично связывающиеся с отдельными типами рецепторов центральной нервной системы. Они позволяют получать ценную информацию о механизмах рецепторных взаимодействий и количественных характеристиках плотности и распределения рецепторов в различных отделах мозга (например,  $^{11}\text{C}$ -флюмазенил) [36]. ПЭТ-исследования с такими РФЛП могут давать информацию об изменениях рецепторной системы, происходящих на различных стадиях заболевания и в процессе его лечения, например, функционирования D2 рецепторов дофамина при различных видах психической патологии. Препараты  $^{18}\text{F}$ -флюмазенил обладает высоким сродством к центральным бензодиазепиновым рецепторам, позволяя определять точную локализацию эпилептогенного очага, необходимую для выполнения хирургической операции [27]. Меченные  $^{68}\text{Ga}$  пептиды,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC и  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC [12, 37], взаимодействующие с SSTR, предоставляют необходимую для оценки НЭО информацию о статусе этих рецепторов. Эти РФЛП, обладая более высокой чувствительностью и специфичностью, обеспечивают более точные и информативные результаты ПЭТ-диагностики, чем пептиды, меченные  $^{111}\text{In}$ , применяемые в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [38]. Пептиды, меченные  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{43,44}\text{Sc}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{110\text{m}}\text{In}$ , используются в биомедицинской практике для ПЭТ-диагностики, проводимой, в том числе с целью планирования прицельной терапии в тераностике. Так, для диагностики и лечения рака ПЖ успешно применяется ПСМА, меченный  $^{68}\text{Ga}$  и  $^{177}\text{Lu}$  соответственно [39]), а для диагностики и пептидно-рецепторной радионуклидной терапии (ПРРТ) НЭО – препараты  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC/DOTATATE и  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC/DOTATATE соответственно [40]. Еще один РФЛП этой группы  $^{18}\text{F}$ -эстрадиол позволяет осуществлять ПЭТ-визуализацию экспрессии рецепторов эстрогена при диагностике рака тела матки [17].

К РФЛП, предназначенным для исследования экспрессии антигенов, относятся, прежде всего, МКАТ и их производные, меченные РН

с большим  $T_{1/2}$  ( $^{89}\text{Zr}$  и  $^{124}\text{I}$ ). Присоединяясь к онко-антигенам, экспрессированным на поверхности раковых клеток, они позволяют исследовать патологические процессы с медленной (~ суток) фармакокинетикой, требующие длительного времени накопления РФЛП в очаге поражения. Так, МКАТ и их производные, меченные  $^{89}\text{Zr}$ , имеют большой потенциал применения в планировании радиоиммунной терапии (РИТ) ( $^{89}\text{Zr}$ -cetuximab) [41, 42], иммуно-ПЭТ (DN30) [28] и детектировании ЗНО (CD20, CD44v6,  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab) [12], а те же препараты, меченные  $^{124}\text{I}$ , используются для исследований рака щитовидной железы ( $^{124}\text{I}$ -NaI) [12], солидных опухолей ( $^{124}\text{I}$ -girentuximab) [43], изучения апоптоза ( $^{124}\text{I}$ -аннексин V) [17].

Для ПЭТ-исследований динамических процессов (прежде всего, в ядерной кардиологии) используются РФЛП, меченные  $^{38}\text{K}$ ,  $^{51,52,52\text{m}}\text{Mn}$ ,  $^{62,64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{94\text{m}}\text{Tc}$  (табл. 2). Наибольшим потенциалом среди них обладает препарат  $^{82}\text{Rb}$ -хлорид, используемый в виде ионов, благодаря его сходству с физиологическим одновалентным катионом калия. Исследования с этим РФЛП проводятся в целях диагностики коронарного кровотока в динамике, дефицит которого ниже определенного уровня может с большой вероятностью указывать на наличие нежизнеспособных тканей (нефункционирующих областей миокарда). Радиотрейсер  $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ , являясь свободно диффундирующим газом, используется для измерений мозгового кровотока, а также изучения метаболизма кислорода миокардом.  $^{13}\text{N}$ -аммоний применяется для ПЭТ-визуализации перфузии миокарда, количественных исследований миокардиальной и церебральной перфузии, а также оценки жизнеспособности ткани (накопление  $\text{NH}_4^+$  в сердечной мышце демонстрирует ее жизнеспособность). Препараты  $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$  востребованы для количественных измерений мозгового кровотока, мозговой и миокардиальной перфузии и перфузии опухолей [27].

Накопление препарата  $^{18}\text{F}$ -NaF в костях, по некоторым установленным данным, ассоциируется с кристаллизацией гидроксиапатита в остеобластическом процессе ремоделирования костей. Его повышенное поглощение отражает увеличение регионального кровотока и метаболизма костей, подобное тому, которое наблюдается в связи со злокачественными поражениями костей и активностью остеобла-

стов. Этот препарат используется в детектировании первичных остеобластических опухолей и метастазов в кости, в частности, у пациентов с раком ПЖ [22, 27, 44].

## 5. Регуляторные аспекты

В большинстве стран мира широкомасштабное коммерческое производство и мелко-масштабное изготовление РФЛП для ПЭТ разрешено в радиофармацевтической промышленности и радиофармацевтических отделениях медицинских учреждений соответственно, при этом оба эти вида деятельности являются лицензируемыми и контролируемыми. Они регулируются национальными компетентными органами такими, как Административное управление США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) [12, 27]. Национальные фармакопеи служат официальным руководством по стандартам качества ЛС, призванным предотвращать вывод на рынок не соответствующих им продуктов и снижать риски для здоровья населения.

РФЛП является специальной категорией ЛС, для которой характерен строгий режим регулирования их обращения. Для клинического использования РФЛП на человеческом организме подлежит рассмотрению целая серия нормативных и юридических аспектов. Применение РФЛП контролируется в отношении их качества и испускаемого излучения. Так, регулируемый FDA контроль качества включает проведение доклинических испытаний препарата для оценки безопасности, стабильности, фармакокинетики, фармакологических эффектов и механизмов действия при клиническом использовании, а также его клинических испытаний с выпуском основного протокола исследований фармакокинетики, фармакологии и биораспределения в теле пациента [2]. После его утверждения выдается регистрационное удостоверение (РУ) и разрешение для вывода РФЛП на рынок, требуемые для коммерческого производства и применения в клинических или исследовательских целях на человеке. В табл. 3 приведены данные об 11 разрешенных FDA к применению РФЛП для ПЭТ в онкологии ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ,  $^{18}\text{F}$ -NaF,  $^{18}\text{F}$ -flucicovine,  $^{11}\text{C}$ -холин,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC), кардиологии ( $^{82}\text{Rb}$ -хлорид,  $^{13}\text{N}$ -аммоний,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ) и неврологии

( $^{18}\text{F}$ -flutemetamol,  $^{18}\text{F}$ -florbetaben,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ) [45, 46]. После проведения таких же испытаний согласно правилам надлежащей лабораторной практики (GLP) десять РФЛП для ПЭТ зарегистрированы и разрешены EMA для применения в онкологии:  $^{11}\text{C}$ -ацетат,  $^{11}\text{C}$ -метионин,  $^{18}\text{F}$ -ДОФА,  $^{18}\text{F}$ -этилтирозин,  $^{18}\text{F}$ -NaF,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ,  $^{18}\text{F}$ -МИЗО,  $^{18}\text{F}$ -холин,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC,  $^{18}\text{F}$ -тимидин [12].

В РФ производство РФЛП осуществляется производителями ЛС, имеющими лицензию на их производство и подтверждение соответствия лицензиата Правилам надлежащей производственной практики (Правилам). Согласно Государственному реестру лекарственных средств РФ, по состоянию на 2018 г. шесть производителей  $^{18}\text{F}$ -ФДГ имели государственную регистрацию этого РФЛП [47]. При этом государственной регистрации не подлежат РФЛП, изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, и используемые только для нужд того медицинского учреждения, где они изготовлены. Радиационное регулирование РФЛП включает в себя [2, 3, 44] лицензирование производственных мощностей на соответствие требованиям Правил, сертификацию, валидацию технологий и методов, обеспечение РБ. Требования Правил направлены на защиту РФЛП от воздействия окружающей среды, в том числе персонала. Работа с РФЛП контролируется требованиями по РБ, направленными на охрану окружающей среды, в том числе персонала, от воздействия излучения радиоактивного продукта.

## Заключение

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

Таблица 3

## РФЛП для ПЭТ, зарегистрированные FDA [FDA approved PET radiopharmaceuticals]

РФЛП /год получения РУ	Производитель	Торговая марка	Утвержденные показания к применению (для взрослых)
$^{18}\text{F}$ -NaF 1972	Разные	–	Определение областей с измененным образованием костной ткани
$^{82}\text{Rb}$ -хлорид 1989	Bracco Diagnostics  Draximage	Cardiogen-82®  Ruby-Fill®	Исследование перфузии миокарда, дифференцирование нормальных и нарушенных областей миокарда при подозрении на инфаркт миокарда
$^{18}\text{F}$ -ФДГ 1994 (очаги эпилепсии) 2004 (метаболизм)	Разные	–	РФЛП для оценки нарушенного метаболизма глюкозы в онкологии, гибернации миокарда, идентификации областей аномального метаболизма глюкозы, связанного с источниками приступа эпилепсии
$^{13}\text{N}$ -аммоний 2007	Разные	–	ПЭТ-диагностика миокарда в условиях покоя или фармакологического стресса для оценки перфузии миокарда при предполагаемом или имеющемся заболевании коронарной артерии
$^{18}\text{F}$ -florbetapir 2012	Eli Lilly	Amyvid™	–
$^{11}\text{C}$ -холин 2012	Разные	–	ПЭТ-визуализация при предполагаемом рецидиве рака простаты на основе повышенного уровня ПСА крови после терапии и неинформативной сцинтиграфии костей, КТ или МРТ с целью идентификации локализации рецидива рака для последующего гистологического подтверждения
$^{18}\text{F}$ -flutemetamol 2013 $^{18}\text{F}$ -florbetaben 2014	GE Healthcare  Life Molecular Imaging	Vizamyl™  Neuraceq™	Визуализация ГМ и оценка плотности амилоидных нейритических бляшек у взрослых пациентов с когнитивными расстройствами для оценки БА или других случаев снижения интеллекта
$^{18}\text{F}$ -flucicovine 2016	Blue Earth Diagnostics	Axumin™	ПЭТ-визуализация при подозрении на рецидив рака ПЖ при повышенном уровне ПСА крови после терапии
$^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE 2016 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC	Advanced Accelerator Applications University of Iowa	Netspot™  –	Локализация соматостатиновых рецепторов у взрослых пациентов и детей с положительным результатом диагностики НЭО

вводимых пациенту РФЛП в биологических процессах в качестве маркеров, позволяющем устанавливать особенности их протекания в области интереса, и на их селективном накоплении в патологических очагах, обеспечивающем возможность точной локализации. Успех применения радиомеченых препаратов в ПЭТ-диагностике зависит от знания их свойств, закономерностей участия в биологических процессах, механизмов накопления и локализации РФЛП, облегчающего понимание причин его нормального физиологического и аномального распределения в организме и способствующего корректной интерпретации полу-

чаемых данных ПЭТ-исследований. Наиболее перспективными для развития становящейся все более популярной тераностики являются механизмы связывания РФЛП с рецепторами и антигенами. При этом многие механизмы все еще остаются недостаточно изученными, и функциональная ПЭТ-визуализация способна внести свой вклад в решение этой проблемы. Наблюдаемый в последнее время в мире тренд увеличения числа зарегистрированных РФЛП для ПЭТ будет сохраняться в связи с растущим интересом клиницистов к этому методу и участием в их создании большого числа групп разработчиков.

## Список литературы

1. Vallabhajosula S. Molecular imaging: radiopharmaceuticals for PET and SPECT. Verlag Berlin Heidelberg: Springer. 2009. 133 p.
2. Saha GB. Basics of PET Imaging. Physics, Chemistry and Regulation. 2-nd ed. New York: Springer. 2010. 241 p.
3. Хмелев АВ. Позитронная эмиссионная томография: физико-технические аспекты. М.: Изд-во "Тривант". 2016. 336 с. [Khmelev AV. Positron emission tomography: physical and technical aspects. Moscow: Trovant. 2016. 336 p. (In Russ.)].
4. Zimmermann RG. Industrial constraints in the selection of radionuclides and the development of new radiopharmaceuticals. World J Nucl Med. 2008; 7: 126-34.
5. Qaim M. Development of cyclotron radionuclides for medical applications: from fundamental nuclear data to sophisticated production technology. In: WTTC15: Proceedings of WTTC15; 2014 Aug 18-21; Prague, Czech Republic: 2014. P. 18-20.
6. Хмелев АВ. Анализ состояния радионуклидного обеспечения позитронной эмиссионной томографии. Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019; 64(6): 70-81 [Khmelev AV. Analysis of positron emission tomography providing with radionuclides. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019; 64(6): 70-81. (In Russ.)].
7. Кодина ГЕ и Красикова РН. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины. М.: Издат. дом МЭИ. 2014. 282 с. [Kodina GE, Krasikova RN. Methods of Production of Radiopharmaceuticals and Radionuclide Generators for Nuclear Medicine. Moscow: MEI Publishing House; 2014. 282 p. (In Russ.)].
8. Davidson CD, Phenix CP, Tai TC, Khaper N, Lees SJ. Searching for novel PET radiotracers: imaging cardiac perfusion, metabolism and inflammation. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2018; 8(3): 200-27. PMID: 30042871. PMCID: PMC6056242.
9. Wadsak W, Mitterhauser M. Basic and principles of pharmaceuticals for PET/CT. EJN. 2010; 73: 461-9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.12.022. PMID: 20181453.
10. Miller PW, Long NJ, Vilar R, Gee AD. Synthesis of  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  and  $^{13}\text{N}$  radiolabels for positron emission tomography. Angew Chem Int Ed. 2008; 47: 8998-9033. DOI: 10.1002/anie.200800222. PMID: 18988199.
11. Zimmermann RG. Why are investors not interested in my radiotracer? The industrial and regulatory constraints in the development of radiopharmaceuticals. Nucl Med Biol. 2013; 40: 155-66. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2012.10.012. PMID: 23218796.
12. Lau J, Rousseau E, Kwon D, Lin K-S, Bernard F, Chen X. Insight into the development of PET radiopharmaceuticals for oncology. Cancers. 2020; 12(5):1312-65. DOI: 10.3390/cancers12051312. PMID: 32455729. PMCID: PMC7281377.
13. Mourtada F, Sims-Mourtada J, Azhdarinia A, Yang DJ. Regulatory requirements for PET radiopharmaceuticals production: is automation an answer? Current Medical Imaging. 2008; 4(1): 28-33. DOI: 10.2174/157340508783502804.
14. Vallabhajosula S, Killeen RP, Osborne JR. Altered biodistribution of radiopharmaceuticals: role of radiochemical/pharmaceutical purity, physiological, and pharmacologic factors. Semin Nucl Med. 2010; 40: 220-41. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2010.02.004 PMID: 20513446.
15. Ziessman H, O'Malley J. Nuclear medicine: The Requisites. 4<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Saunders. 2014. 464 p.
16. Kamkaew A, Ehlerding EB, Cai W. Nanoparticles as radiopharmaceutical vectors. In: Radiopharmaceutical Chemistry. Eds.: Lewis J, Windhorst A, Zeglis B: New York: Springer, Cham. 2019. P. 181-203.
17. Lee YS. Radiopharmaceuticals for molecular imaging. The Open Nuclear Medicine Journal. 2010; 2:178-185.
18. Jeong JM. Application of a small molecule radiopharmaceutical concept to improve kinetics. Nucl Med Mol Imaging. 2016; 50: 99-101. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13139-015-0369-6>.
19. Waterhouse RN. Determination of lipophilicity and its use as a predictor of blood-brain barrier penetration of molecular imaging agents. Mol Imaging Biol. 2003; 5(6): 376-89. DOI: 10.1016/j.mibio.2003.09.014 PMID: 14667492.
20. Silindir M, Oezer AY. Recently developed radiopharmaceuticals for positron emission tomography (PET). Fabad J Pharm Sci. 2008; 33: 153-62.

21. Colom M, Vidal B, Zimmer L. Is there a role for GPCR agonist radiotracers in PET neuroimaging? *Front Mol Neurosci.* 2019; 12: 255-94. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00255. PMID: 31680859. PMCID: PMC6813225.
22. Komal S, Nadeem S, Faheem Z, Raza A, Sarwer K, Umer H, et al. Localization mechanisms of radiopharmaceuticals. 2020. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/localization-mechanisms-of-radiopharmaceuticals>. DOI:10.5772/intechopen.94099.
23. Ponto JA. Mechanisms of radiopharmaceutical localization. Ed. Norenberg J. New Mexico: UNM College of pharmacy. 2012; 16(4): 2-35.
24. Yang NJ, Hinner MJ. Getting across the cell membrane: an overview for small molecules, peptides, and proteins. *Methods Mol Biol.* 2015; 1266:29-53. DOI: 10.1007/978-1-4939-2272-7\_3. PMID: 25560066.
25. Lim MMD, Gnerre J, Gerard P. Mechanisms of uptake of common radiopharmaceuticals. *RadioGraphics fundamentals | Online presentation. Radiographics.* 2018; 38(5):1550-1. Available from: <https://doi.org/10.1148/rg.2018180072>.
26. Kilian K. <sup>68</sup>Ga-DOTA and analogs: current status and future perspectives. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2014; 19(Suppl): S13-21. DOI: 10.1016/j.rpor.2014.04.016. PMID: 28443194.
27. Huang YY. An overview of PET radiopharmaceuticals in clinical use: regulatory, quality and pharmacopeia monographs of the United States and Europe. 2018. Available from: <https://www.intechopen.com/books/nuclear-medicine-physics/an-overview-of-pet-radiopharmaceuticals-in-clinical-use-regulatory-quality-and-pharmacopeia-monograph>. DOI:10.5772/intechopen.79227.
28. Perk LR, Stigter-van Walsum M, Visser GW, Kloet RW, Vosjan MJWD, Leemans CR, et al. Quantitative PET imaging of Met-expressing human cancer xenografts with <sup>89</sup>Zr-labelled monoclonal antibody DN30. *Eur J Nucl Med. Mol. Imaging.* 2008; 35: 1857-67. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0774-5>.
29. Brooks AF, Drake LR, Stewart MN, Cary BP, Jackson IM, Mallette D, et al. Fluorine-18 patents (2009–2015). Part 1: novel radiotracers. *Pharm Pat Anal* 2016; 5(1): 17-47. DOI: 10.4155/ppa.15.36. PMID: 26670619. PMCID: PMC5561792.
30. Pagani M, Stone-Elander S, Larsson SA. Alternative positron emission tomography with non-conventional positron emitters: effects of their physical properties on image quality and potential clinical applications. *Eur J Nucl Med.* 1997; 24(10): 1301-27. DOI: 10.1007/s002590050156. PMID: 9323273.
31. Juřdal L, Le Loirec C, Champion C. Positron range in PET imaging: non-conventional isotopes. *Physics in Medicine and Biology.* IOP Publishing. 2014; 59: 7419-34. Available from: <https://www.hal.archives-ouvertes.fr/hal-01174227>.
32. Jung J, Ahn B-C. Current radiopharmaceuticals for positron emission tomography of brain tumors. *Brain Tumor Res Treat.* 2018; 6(2): 47-53. DOI: 10.14791/btrt.2018.6.e13. PMID: 30381916. PMCID: PMC6212689.
33. Зыков ЕМ, Поздняков АВ, Костеников НА. Рациональное использование ПЭТ и ПЭТ-КТ в онкологии. *Практическая онкология.* 2014; 15(1): 31–6. [Zykov EM, Posdnyakov AV, Kostenikov NA. Efficient use of PET and PET/CT in oncology. *Practical Oncology.* 2014; 15(1): 31-6. (In Russ.)].
34. Панов АВ, Рагинов ИС, Бурмистров МВ, Бердников АВ, Миндубаев ЕЮ, Манненков ПМ и соавт. Гипоксия опухолей. *Экспериментальная онкология.* 2013; 1: 35-7. [Panov AV, Raginov IS, Burmistrov MV, Berdnikov AV, Mindubaev EYu, Mannenkov PM, et al. Tumor Hypoxia. *Experimental Oncology.* 2013; 1: 35-7. (In Russ.)].
35. Lopci E, Grassi I, Chiti A, Nanni C, Cicoria G, Toschi L, et al. PET radiopharmaceuticals for imaging of tumor hypoxia: a review of the evidence. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 4(4): 365-84. PMID: 24982822. MCID: PMC4074502.
36. Andersson JD, Halldin C. PET radioligands targeting the brain GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine receptor complex. *J. Label Compd Radiopharm.* 2013; 56: 196-206. DOI: 10.1002/jlcr.3008. PMID: 24285326.
37. Meisenheimer M, Saenko Yu, Eppard E. Gallium-68: Radiolabeling of radiopharmaceuticals for PET imaging- a lot to consider. 2019. Available from: <https://www.intechopen.com/books/medical-isotopes/gallium-68-radiolabeling-of-radiopharmaceuticals-for-pet-imaging-a-lot-to-consider>. DOI: 10.5772/intechopen.90615.
38. Deroose CM, Hindie' E, Kebebew E, Goichot B, Pacak K, Taieb D, et al. Molecular imaging of

- gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current status and future directions. *J Nucl Med.* 2016; 57: 1949-56. PMID: PMC6952053. PMID: 27811124. DOI: 10.2967/jnumed.116.179234.
39. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S, et al.  $^{68}\text{Ga}$ - and  $^{177}\text{Lu}$ -labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. *J Nucl Med.* 2015; 56(8): 1169-76. PMID: 26089548. DOI: 10.2967/jnumed.115.158550.
40. Werner RA, Bluemel C, Allen-Auerbach MS, Higuchi T, Hermann R.  $^{68}\text{Ga}$ - and  $^{90}\text{Yttrium-}/^{177}\text{Lutetium}$ : "theranostic twins" for diagnosis and treatment of NETs. *Ann Nucl Med.* 2015; 29: 1-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12149-014-0898-6>.
41. van de Watering FCJ, Rijpkema M, Perk L, Brinkmann U, Oyen WJG, Boerman OC, et al. Zirconium-89 labeled antibodies: a new tool for molecular imaging in cancer patients. *Bio-med Res Int.* 2014; 2014:203601. DOI: 10.1155/2014/203601. PMID: 24991539.
42. Dijkers EC, Kosterink JG, Rademaker AP, Perk LR, van Dongen GAMS, Bart J, et al. Development and characterization of clinical-grade  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab for HER2/new immunoPET imaging. *J Nucl Med.* 2009; 50: 974-81. PMID: 19443585 DOI: 10.2967/jnumed.108.060392.
43. Mahajan S, Divgi CR. The role of iodine-124 positron emission tomography in molecular imaging. *Clin Transl Imaging.* 2016; 4(4):297-306. PMID: 27158012. DOI: 10.1016/j.cpet.2008.05.001.
44. Копка К., Wagner S. Radiopharmaceuticals for PET. In: Basic principles. *Radiology Key.* 2016. Available from: <https://radiologykey.com/basic-principles-2>.
45. FDA-approved radiopharmaceutical. Cardinal Health. 2019; Rev. 21/6.26.20. Available from: <https://www.cardinalhealth.com/content/dam/corp/web/documents/fact-sheet/cardinal-health-fda-approved-radiopharmaceuticals.pdf>.
46. Clarke BN. PET radiopharmaceuticals: what's new, what's reimbursed, what's next? *J Nucl Med Tech.* 2018; 46(1): 12-16. PMID: 29438008. DOI: 10.2967/jnmt.117.205021.
47. Зелинская Е. Радиофармацевтика – уникальное направление фармацевтической индустрии. *Новости GMP.* 2018; 2(16): 55-70. [Zelinskaya E. Radiopharmacy – unique trending of pharmaceutical industry. *GMP News.* 2018; 2(16): 55-70 (In Russ.)].
- Статья подготовлена в рамках Государственного задания № 075-00907-21-00 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.
- The article is arranged as a part of performance of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation State Assignment № 075-00907-21-00.

### **Конфликт интересов / Conflict of interest**

Конфликт интересов отсутствует/No conflict of interest

**RADIOPHARMACEUTICALS FOR PET STUDIES**

A.V. Khmelev

*Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia,  
Moscow, Russia*

*Federal Research Center for Project Evaluation and Consulting Services”, Moscow, Russia*

This paper is written in order to analyze and systematize the research data concerning of topical fundamental and practical aspects basing of PET radiopharmaceuticals development and clinical appliance. Therein general clinical biological, chemical, productive-economic requirements are summarized; definitive properties and factors affecting the biodistribution in organism are analyzed. We present here the overall summary and insight into uptake and molecular localization mechanisms in the body of patient important for causal understanding of their normal physiological and abnormal distribution in organism as well as correct interpretation of received PET data. This paper presents results of performed PET radiopharmaceuticals classification on biological processes underlying of realizing with them PET diagnostics. Data about PET radiopharmaceuticals clinical appliances and aspects of radiopharmaceuticals circulation regulation are discussed.

*Key words: : radiopharmaceuticals, radionuclide, localization mechanism, properties, biological process, clinical appliance, PET studies*

E-mail: [ale-khmelev@yandex.ru](mailto:ale-khmelev@yandex.ru)