



РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ, НЕСПЕЦИФИЧНЫХ К ГЛЮКОЗЕ

© 2023 г. Е. Д. Белицкая*, **, #, В. А. Димитрева*, **, А. Н. Козлов*,
В. А. Олейников*, **, А. В. Зальгин*, **

*Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”,
Россия, 115409 Москва, Каширское шоссе, 31

**ФГБУН “Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова” РАН,
Россия, 117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Поступила в редакцию 21.02.2023 г.

После доработки 26.02.2023 г.

Принята к публикации 27.02.2023 г.

На сегодняшний день для диагностики злокачественных опухолей наиболее часто используют ^{18}F -фтордезоксиглюкозу — радиофармакологический препарат для диагностики методом позитронно-эмиссионной томографии, использующий факт повышенного метаболизма глюкозы опухолевыми клетками. В то же время в ряде случаев подход на основе производных глюкозы неприменим. Воспалительные или другие доброкачественные процессы зачастую неотличимы от злокачественных. В подобных случаях неспецифичности опухоли к глюкозе (не только опухолевые, но и здоровые клетки активно потребляют ^{18}F -фтордезоксиглюкозу) требуется использование иных метаболических путей, которые в случае конкретной опухоли в данном органе окажутся специфичными к применяемому радиофармпрепарату.

Ключевые слова: радиофармпрепараты, радиофармакология, радиохимия, ПЭТ, ОФЭКТ

DOI: 10.31857/S0132342323060039, **EDN:** PQVYEM

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	575
СИНТЕЗ РФП	576
БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЕ РФП	578
<i>Биораспределение у лабораторных животных ..</i>	<i>578</i>
<i>Биораспределение у человека</i>	<i>581</i>
МИШЕНЬ ДЛЯ РФП	585
ПРИМЕНЕНИЕ РФП В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ	586
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	588
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	589

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время онкологические заболевания становятся одной из главных причин смерт-

ности во всем мире. Ключевой элемент успешного лечения онкологических заболеваний — точная и своевременная диагностика. В этом контексте радиофармацевтические препараты (РФП), используемые для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), представляют собой инструмент для диагностики и определения стадии развития опухолевых заболеваний [1].

Однако большинство радиофармпрепаратов используются для визуализации опухолей, специфичных к глюкозе. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность, такие препараты не всегда способны обнаружить опухолевые клетки, которые не имеют высокой потребности в глюкозе или находятся в местах с повышенным потреблением глюкозы, например, в головном мозге, что ограничивает применение таких препаратов в диагностике опухолевых заболеваний. Поскольку РФП для опухолей, неспецифичных к глюкозе, разрабатываются с целью обойти данную неспецифичность с использованием иных метаболических путей и веществ, наиболее предпочтительным представляется классифицировать

Сокращения: РФП — радиофармацевтический препарат; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; FDG — фтордезоксиглюкоза; FLT — 3'-дезоксид-3'- ^{18}F -фтортимидин; FMT — фторметилтирозин; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Автор для связи: (тел.: +7 (902) 099-70-00; эл. почта: belitskayakatya@yandex.ru).

Таблица 1. Классификация РФП, неспецифичных к глюкозе

На основе аминокислот	Для оценки синтеза ДНК	На основе липидов	Для оценки ангиогенеза	Для оценки апоптоза	Для оценки гипоксии	Взаимодействующие с опухолевыми рецепторами
¹¹ C-метионин ¹⁸ F-FMT	¹¹ C-тимидин ¹⁸ F-FLT	¹¹ C-холин ¹⁸ F-холин ¹¹ C-ацетат	⁶⁸ Ga-NOTA-RGD ¹⁸ F-галакто-RGD	^{99m} Tc-аннексин-V ¹²⁴ I-аннексин-V	¹⁸ F-FMISO ¹⁸ F-FAZA ⁶⁴ Cu-ATSM	С рецепторами эстрогена: ¹⁸ F-фторэстрадиол С рецептором соматостатина: ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC ¹¹¹ In-октреотид ^{99m} Tc-TOC ^{99m} Tc-TATE

Примечание: FMT – фторметилтирозин; FLT – 3'-дезоксид-3'-¹⁸F-фтортимидин; NOTA – 1,4,7-триазациклононан-*N,N,N'*-триуксусная кислота; RGD – аргинилглициласпарагиновая кислота; FMISO – фтормизонидазол; FAZA – арабинозид фторазомицина; ATSM – диацетил-*бис*(*N*4-метилтиосемикарбазон); DOTA – тетраазамакроциклические лиганды; TOC – Tug3-октреотид; TATE – Tug3-октреотат.

эти препараты именно по мишеням для РФП – химическим процессам, протекающим в опухолях, и участвующим в них веществам [2]. Классификация РФП, не специфичных к глюкозе, приведена в табл. 1.

Среди РФП, представленных в табл. 1, наиболее хорошо изучены и часто применяются в клинике шесть препаратов: ¹¹C-метионин, ¹⁸F-FLT, ¹¹C-холин и ¹⁸F-FMISO – для ПЭТ-диагностики; ^{99m}Tc-аннексин-V и ¹¹¹In-октреотид – для ОФЭКТ-исследований.

В связи с широкой распространенностью именно эти препараты были выбраны в качестве примеров для более полного и детального обзора клинических характеристик РФП, применяемых для диагностики опухолей, не специфичных к глюкозе.

СИНТЕЗ РФП

Первый этап в создании РФП – производство радионуклида. ¹¹C получают, как правило, на компактных циклотронах, установленных непосредственно в больнице. Основная реакция – “бомбардировка” протонами ядер азота: ¹⁴N(p,α)¹¹C. Период полураспада получаемого изотопа составляет ~20 мин, что обеспечивает малую дозовую нагрузку на пациента и дает врачам возможность проводить повторные измерения. Радионуклид распадается на 99.76% по позитронному типу распада с испусканием позитронов с максимальной энергией 0.961 МэВ и на 0.24% – по типу электронного захвата. В результате позитронного распада образуются два γ-кванта аннигиляции с энер-

гией 0.511 МэВ, которые регистрируются внешней системой детекторов томографической камеры.

Синтез ¹¹C-метионина представляет собой ¹¹C-метилирование сульфид-анион-*L*-гомоцистеина, полученного в присутствии основания из тиолактонов – предшественников *L*-гомоцистеина. Приведенная реакция (рис. 1) происходит при высокой температуре с последующей очисткой для получения стерильного раствора ¹¹C-метионина для клинического применения [3].

Для синтеза ¹¹C-холина сначала получают ¹¹C-иодид метила. Сперва [¹¹C]-CO₂ восстанавливают до метанола с помощью LiAlH₄ в среде тетрагидрофурана (ТГФ). После выпаривания ТГФ из реакционной смеси в реакционную пробирку добавляют 57%-ный раствор иодоводородистой кислоты – она вступает в реакцию с [¹¹C]-MeOH и образует [¹¹C]-CH₃I [4]. Затем [¹¹C]CH₃I переносят в другой реакционный сосуд и растворяют в диметиламиноэтаноле (0.5 мл) при –10°C. При нагревании сосуда при 130°C в течение 5 мин образуется ¹¹C-холин. При вакуумировании сосуда при 130°C прекурсоры удаляются путем выпаривания, и продукт, ¹¹C-иодид холина, остается в сосуде. Затем этот продукт, растворенный в воде, очищают с помощью картриджа с катионообменной смолой. После 20-минутной работы устройства из 26 ГБк (700 мКи) [¹¹C]-CO₂ получают 11 ГБк (300 мКи) ¹¹C-холина. Этот препарат готов к медицинскому применению [5].

Радионуклид ^{99m}Tc образуется посредством деления ⁹⁹Mo (реакция протекает в течение 6 ч) с помощью генераторной системы (рис. 2) [6].

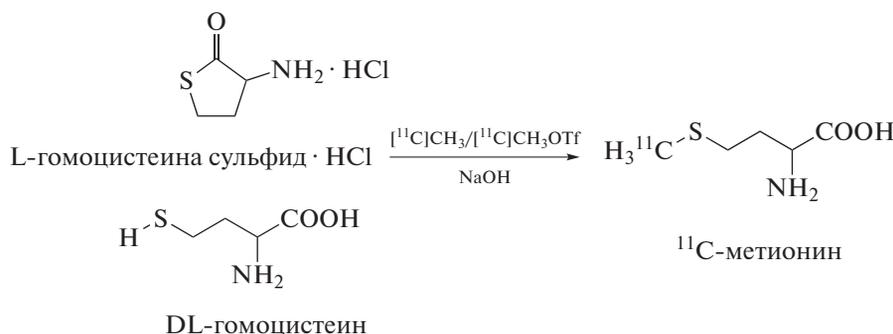


Рис. 1. Радиохимический синтез $[^{11}\text{C}]$ -метионина. Адаптировано из Lodi et al. [3].

Получение $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -аннексина-V: аннексин-V обычно продуцируется путем экспрессии в *E. coli* [7]. В одном из существующих исследований для маркировки Tc в качестве обменного агента используют глюкогептонат. Раствор, содержащий 20 мМ глюкогептонат натрия и 10 мМ HEPES-буфер (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота), доводят до pH 6.6 и дезоксигенируют аргоном. Добавляют $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ до 128 мкг/мл, аликвоты по 1 мл разливают во флаконы из боросиликатного стекла, лиофилизируют, закрывают завинчивающимися крышками с тефлоновой подкладкой под аргоном и хранят при -20°C . Для радиомаркировки 100 мкл $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ в 0.9% NaCl добавляют к 200 мкл олова/глюкогептоната (из лиофилизированной аликвоты, только что восстановленной 1 мл дезоксигенированной H_2O). Затем добавляют 100 мкг (100 мкл) восстановленного белка. Реакционную смесь инкубируют в течение 60 мин при комнатной температуре [8].

^{18}F обычно производят на циклотроне путем протонного облучения ^{18}O , стабильного природного изотопа кислорода. Зачастую мишень жидкая (H_2O^{18}), в этом случае получается раствор ^{18}F -фторид-иона. Ядерные характеристики ^{18}F : претерпевает в большинстве случаев позитронный распад (97%), период полураспада ~ 110 мин, энергия испускаемых позитронов 835 кэВ [9].

Для производства ^{18}F -FLT и ^{18}F -FMISO используют реакцию, идущую по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ афилиотического нуклеофильного фторирования, которое включает замену группы ^{18}F -фторида на уходящую группу. Подробный процесс производства ^{18}F -FLT приведен на рис. 3, а ^{18}F -FMISO – на рис. 4.

^{111}In получают главным образом в виде хлорида индия ($^{111}\text{InCl}$) в циклотронах посредством облучения потоком протонов кадмиевой мишени либо по реакции $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$, либо по реакции $^{111}\text{Cd}(p,n)^{111}\text{In}$ [10]. Первая реакция используется чаще, поскольку приводит к получению радионуклида более высокой чистоты [10]. Здесь глав-

ный загрязнитель – побочный продукт ядерных реакций $^{114}\text{m}2\text{In}$ ($T_{1/2} = 49.51$ сут, $E_{\gamma} = 190.3$ keV, $I_{\gamma} = 15.0\%$, $IT 96.75\%$, $EC 3.25\%$), который при той же активности, что и ^{111}In , создает в 80 раз большую поглощенную дозу. Ядерные характеристики изотопа ^{111}In : претерпевает распад по типу электронного захвата ($EC = 100\%$), период полураспада 2.81 сут, энергия перехода $7/2 \rightarrow 5/2$ $E_{\gamma} = 171.3$ keV, $I_{\gamma} = 90.3\%$ и энергия перехода $5/2 \rightarrow 1/2$ $E_{\gamma} = 245.4$ keV, $I_{\gamma} = 94\%$.

$^{111}\text{InCl}$ затем используется для связывания радионуклида с антителами, пептидами или прочими молекулами с использованием хелата для проведения реакции связывания, что обусловлено необходимостью прочно связать ион ^{111}In с пептидной молекулой октреотида за счет ковалентных связей с ней. Таким образом производится в том числе и ^{111}In -пентетреотид: октреотид связывается с ^{111}In посредством диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТРА) [10].

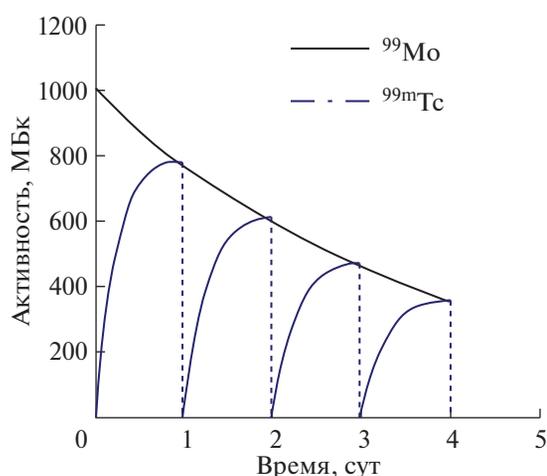


Рис. 2. Элюирование генератора $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Генератор имеет номинальную активность 1000 МБк в день 0 (понедельник). Его элюировали ежедневно, 5 раз в неделю, получая 1000, 780, 600, 470 и 360 МБк. Адаптировано из Bailey et al. [6].

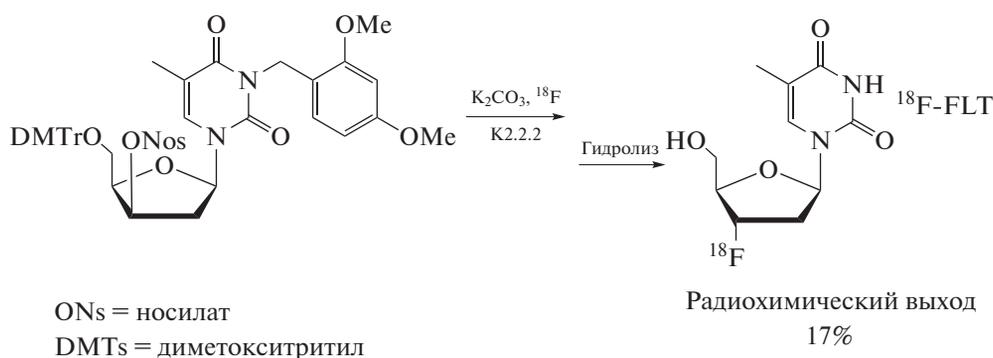


Рис. 3. Производство ^{18}F -FLT. Адаптировано из Jacobson et al. [9].

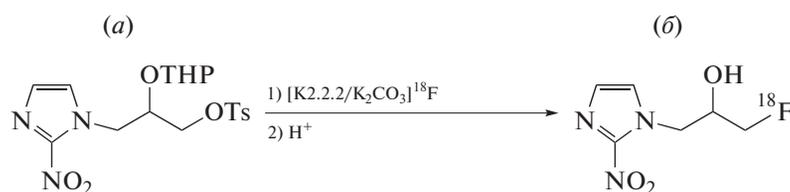


Рис. 4. Химическая структура FMISO (а) и с радиоактивной меткой ^{18}F (б). Адаптировано из Lee et al. [25].

БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЕ РФП

ПЭТ применяется в качестве ценного диагностического метода при многочисленных патологиях. Радиофармпрепараты, используемые при исследованиях, различны, и они участвуют в метаболических процессах в разных местах, следовательно, их распределение в организме, а также сродство к разным тканям также различны.

Биораспределение у лабораторных животных

Для оценки биораспределения ^{11}C -метионина у лабораторных животных был проведен ряд исследований. Так, выяснено, что у свиней распределение препарата следующее: самые высокие концентрации ^{11}C -метионина были обнаружены в тонком кишечнике, печени, почках, тимусе, двенадцатиперстной кишке и костях, меньшая активность наблюдалась в других областях, таких как толстая кишка, сердце и мозг, и незначительная активность выявлена в мочевом пузыре [11]. Второе рассматриваемое исследование было направлено на изучение биораспределения препаратов ^{11}C -метионина и ^{18}F -FDG у интактных крыс линии Wistar [12]. Были получены похожие результаты (рис. 5): наибольшее накопление выявлено в печени и селезенке, а в мозге и сердце оно практически не наблюдалось.

Изучали биораспределение ^{18}F -FLT у мышей [13]. Значительное накопление препарата наблюдалось в крови, плазме, печени, почках и тонком кишечнике и значительно ниже — в головном,

спинном мозге, сердце и мышцах. Было проведено исследование, целью которого было изучение биораспределения ^{18}F -FLT у взрослых домашних кошек [14]. На рис. 6 показано, что наибольшее поглощение препарата наблюдалось в кишечнике, а также в гепатобилиарной (комплекс органов и тканей, относящихся к печени, желчному пузырю и желчным протокам) и мочевыделительной системах. Минимальное поглощение выявлено в мозге, легких, миокарде, скелетных мышцах и селезенке. Интенсивное накопление в мочевыделительной системе, скорее всего, обусловлено выведением РФП через почки.

Zheng et al. изучали биораспределение ^{11}C -холина у мышей с атимией рака молочной железы [15]. Поглощение препарата в опухолях составило 1.8–2.0%. Наибольшее накопление наблюдалось в таких органах, как почки (15–24%), печень (7–13%) и тонкая кишка (4–7%) (рис. 7).

Tolvanen et al. [16] изучали распределение ^{11}C -холина у лабораторных крыс (рис. 8). Радиоактивность в основном выявлена в почках, легких, надпочечниках и печени, в то время как минимальное накопление наблюдалось в головном мозге. Для каждого из этих органов поглощение радиоактивности постепенно снижалось с 10 мин после инъекции.

Для оценки биораспределения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -аннексина-V препарат вводили через хвостовую вену лабораторным мышам [17]. Результаты биораспределения фиксировали через 60 мин после инъекции. Самые высокие значения поглощения

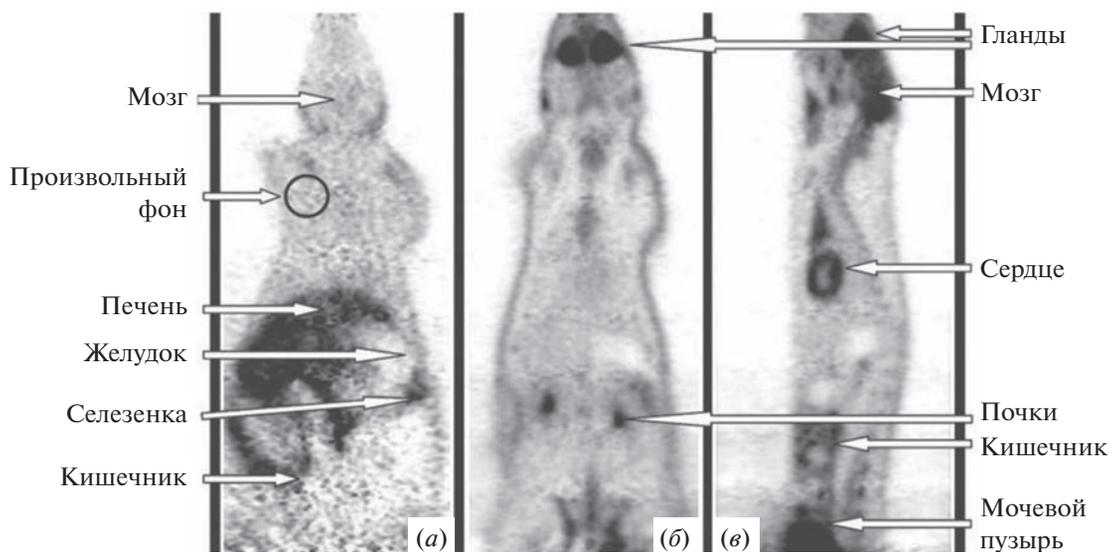


Рис. 5. Накопление РФП у крысы: (а) – ^{11}C -метионин, корональный вид, (б) и (в) – ^{18}F -FDG, корональный и сагитальный вид соответственно. Адаптировано из Stolc et al. [12].

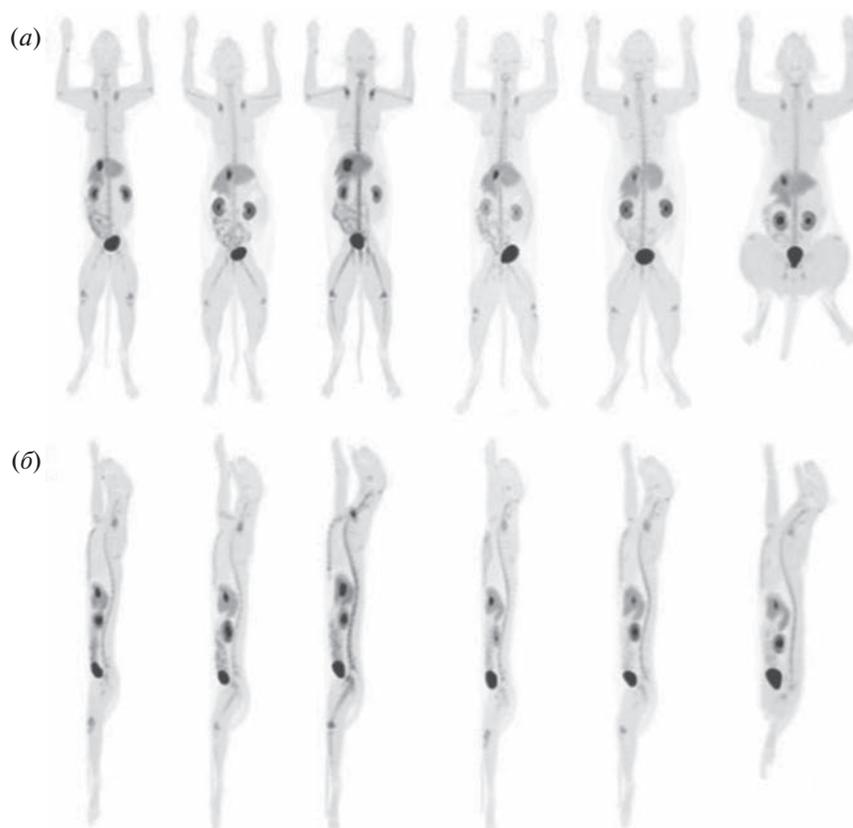


Рис. 6. Репрезентативные изображения, иллюстрирующие закономерности биораспределения ^{18}F -FLT по всему телу, наблюдаемые у здоровых молодых взрослых кошек через 80.8 ± 7.5 мин (среднее значение \pm SD) после инъекции. Приведены проекции максимальной интенсивности ПЭТ в дорсальной (а) и сагитальной (б) плоскостях. Адаптировано из Rowe et al. [14].

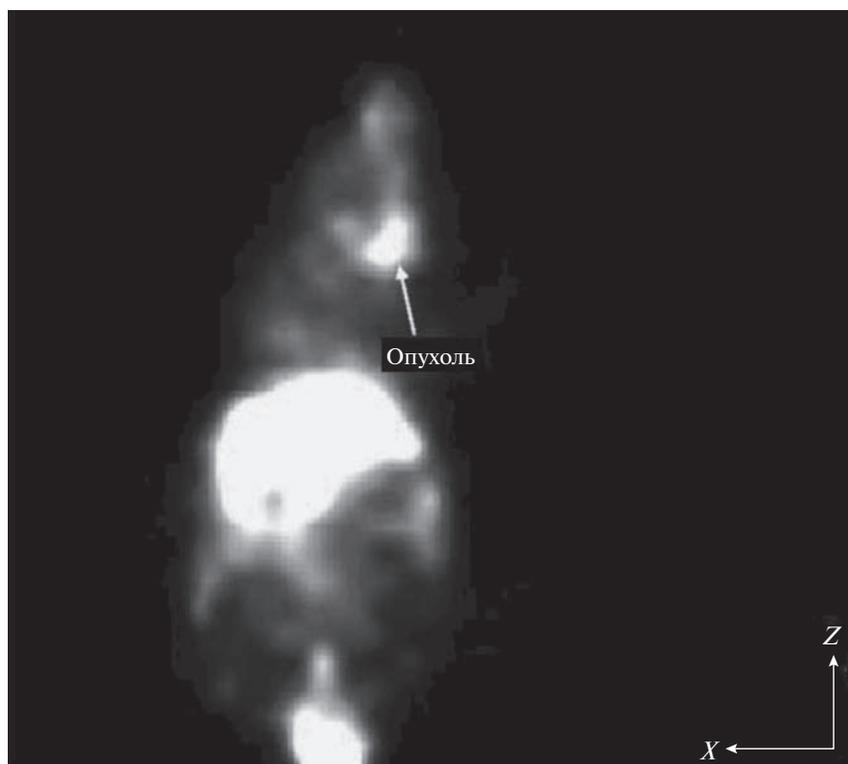


Рис. 7. Визуализация распределения ^{11}C -холина у мыши с атимией MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7), трансфицированной имплантированным IL-1 α . Адаптировано из Zheng et al. [15].

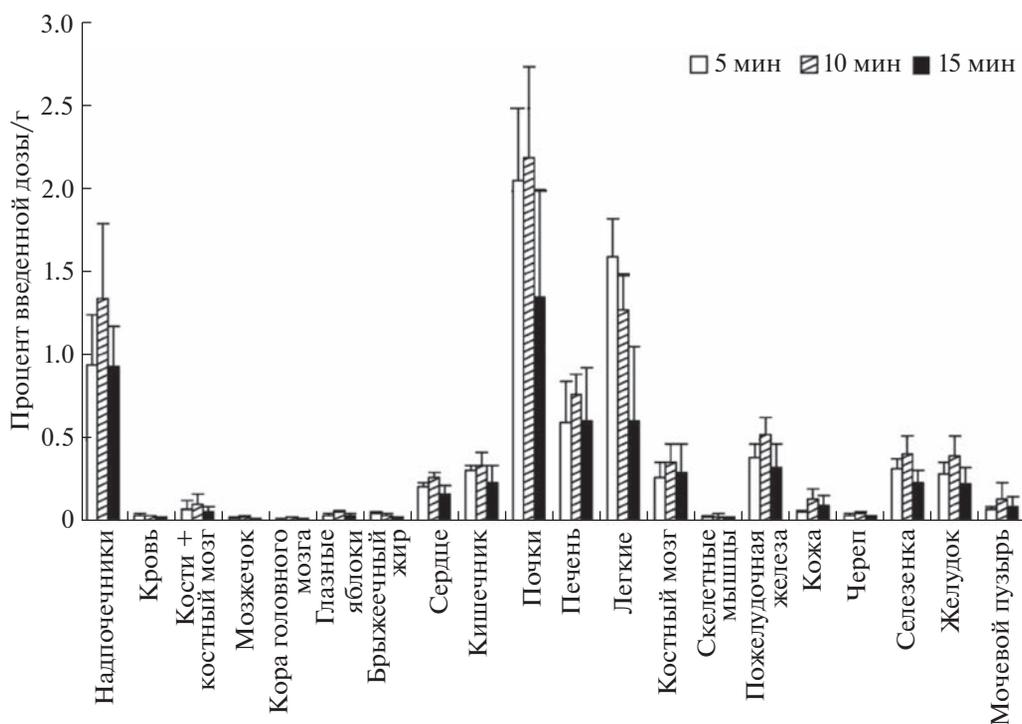


Рис. 8. Поглощение радиоактивности в различных органах, полученное через 5, 10 и 15 мин после инъекции ^{11}C -холина. Для определения поглощения в органах использовали трех крыс в каждый момент времени, а для крови, мозжечка и коры головного мозга — двух крыс. Адаптировано из Tolvanen et al. [16].

наблюдались в почках и печени. Blankenberg et al. [18] также изучали биораспределение ^{99m}Tc -аннексина-V в мышцах. Показано, что наименьшее накопление зафиксировано в мозге, сердце и тимусе – менее 0.2% от введенной дозы. Исследователи заметили, что локализация в почках была в основном в почечной коре. Препарат был обнаружен и в других органах, таких как селезенка, желудок и легкие.

Биораспределение ^{18}F -FMISO исследовали на примере мышей с раком кишечника [19]. Показано повышенное накопление ^{18}F -FMISO в здоровых клетках кишечника и печени, что, как отмечают авторы статьи, наблюдалось и при исследованиях мышечных опухолей других органов (рис. 9). Это объясняется большим количеством анаэробных бактерий, содержащихся в кишечнике и поглощающих РФП, и липофильностью ^{18}F -FMISO, описывавшейся ранее. Наименьшее содержание данного РФП через 120 мин после введения наблюдалось в крови, селезенке, сердце, желудке и особенно в мышцах; несколько большее содержание было выявлено в легких и костях. Опухоль показала приблизительно такое же поглощение, как и почки, но в ~2 раза меньшее, чем кишечник, и в 1.5 раза меньшее, чем печень.

Биораспределение ^{111}In -октреотида у лабораторных животных при использовании плазмозамещающих лекарственных средств исследовали Van Eerd et al. на примере крыс и мышей [20]. Использование плазмозаместителей было обусловлено тем, что обычно ^{111}In -пентетреотид вследствие своей пептидной природы демонстрирует

повышенное почечное поглощение, что дополнительно ограничивает вводимую дозу данного РФП. С поправкой на использование плазмозаместителей (PBS, лизин и гелофузин) в случае крыс результаты показали очень низкое биораспределение в таких органах и тканях, как печень, селезенка, легкие, кишечник, мышцы и кровь, но очень высокое – в надпочечниках, поджелудочной железе и почках (рис. 10). Биораспределение у мышей при использовании тех же плазмозаместителей показало иные результаты: повышенное накопление в легких, но пониженное (по сравнению с крысами) – в таких рецептор-позитивных органах, как надпочечники и поджелудочная железа.

Биораспределение у человека

Harris et al. оценили биораспределение ^{11}C -метионина в органах, не пораженных опухолью, у детей, обследованных на предмет наличия злокачественных заболеваний [21]. Получены следующие результаты: самое высокое содержание ^{11}C -метионина было обнаружено в поджелудочной железе и печени (рис. 11). Менее интенсивное поглощение наблюдалось в других областях, таких как слюнные железы, миндалины и костный мозг. В легких, жировой ткани и мышцах поглощение было незначительным. Поглощение в костном мозге, околоушных железах и миндалинах было незначительным, но у мужчин оно было статистически значимо выше, чем у женщин. Высокое поглощение ^{11}C -метионина достоверно обнаруживалось в поджелудочной железе и печени, что согласуется с анаболическими функциями

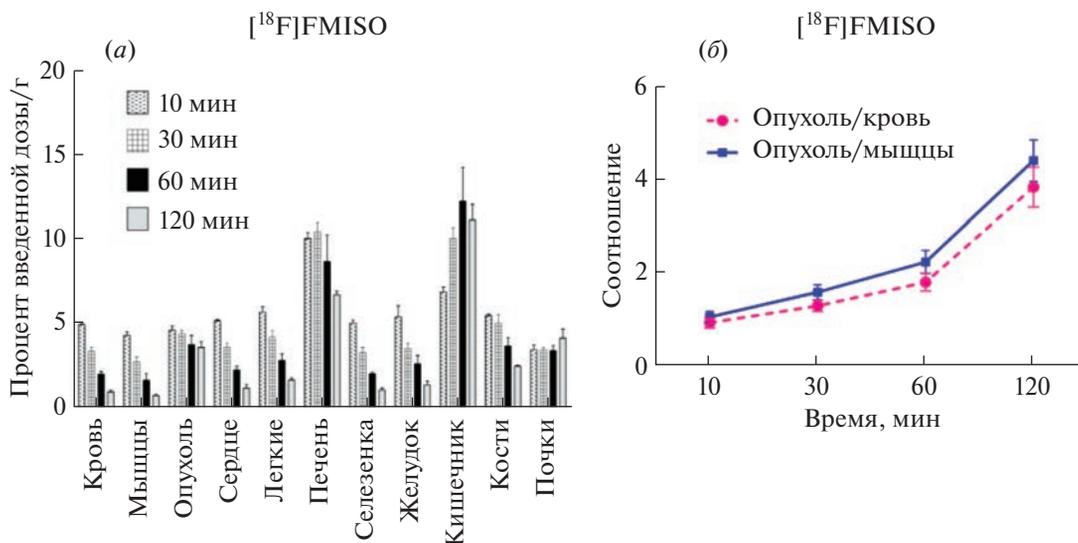


Рис. 9. (а) – Биораспределение ^{18}F -FMISO (0.15 МБк на 0.1 мл) у ксенотрансплантированных мышей СТ-26 через 10, 30, 60 и 120 мин после инъекции; (б) – соотношение опухоли к крови и опухоли к мышцам с учетом времени. Результаты представляют собой средний процент введенной дозы на 1 г ткани \pm стандартное отклонение (%ID/g \pm SD); $n = 4$ в каждый момент времени. Адаптировано из Seelam et al. [19].

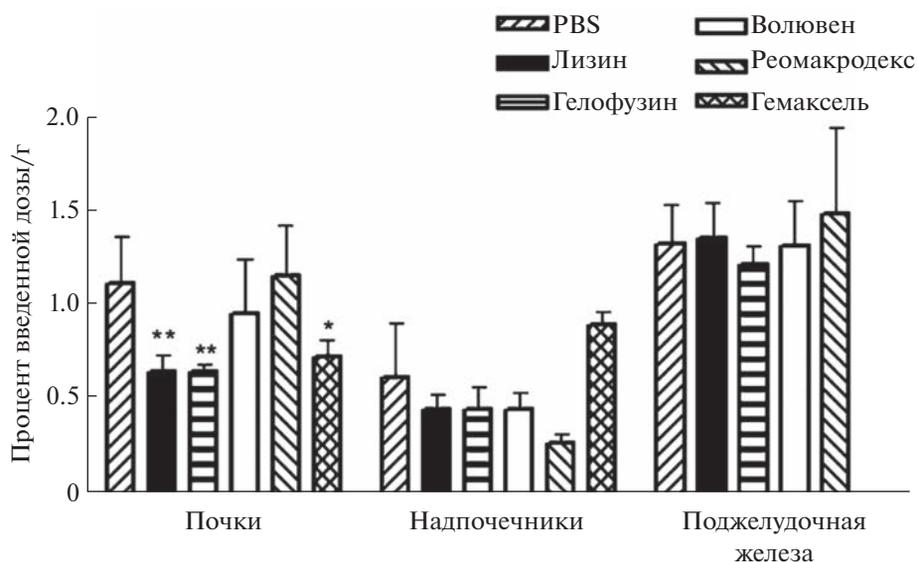


Рис. 10. Данные о биораспределении, полученные с помощью различных расширителей плазмы через 20 ч после внутривенного введения ^{111}In -октреотида крысам. Крысам вводили PBS, лизин (80 мг), гелофузин (20 мг), волювен (20 мг), реомакродекс (30 мг) или гемаксел (17.5 мг) (0.5 мл внутривенно) за 2–5 мин до введения ^{111}In -октреотида. Результаты представлены в виде среднего значения %ID/г; столбики ошибок указывают SD. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. Адаптировано из Van Eerd et al. [20].

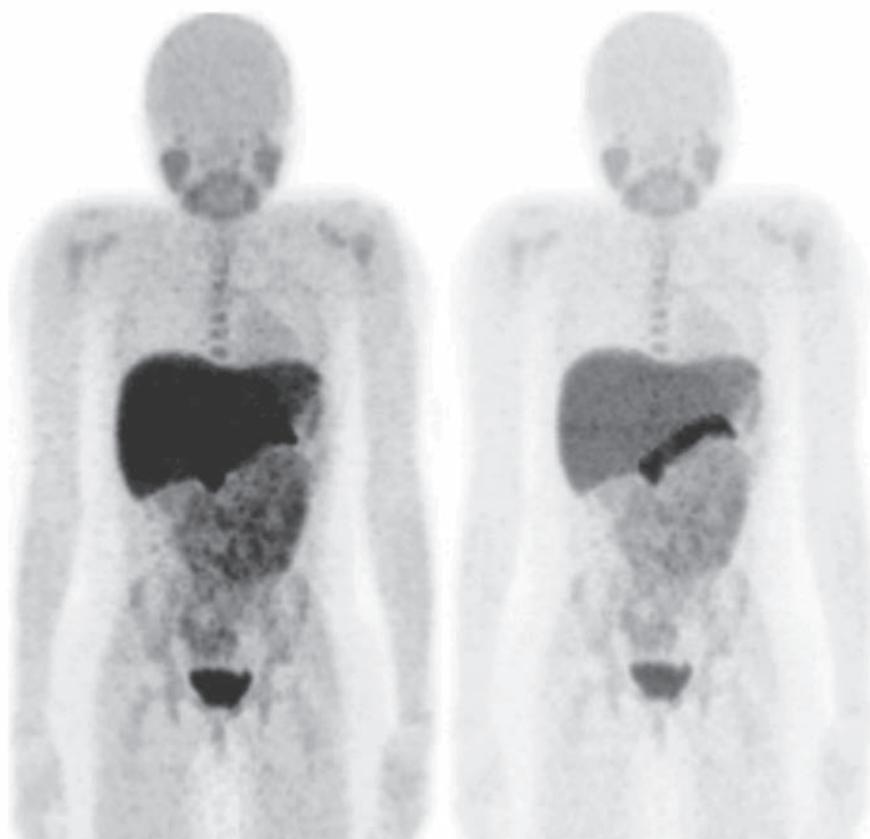


Рис. 11. Проекционное изображение передней части тела с максимальной интенсивностью у 7-летней девочки, обследованной на предмет новообразования головного мозга. Визуализация с двумя различными интенсивностями, чтобы показать относительное распределение ^{11}C -метионина [21].

этих органов. Интенсивное поглощение в верхней части живота может ограничить диагностическую полезность ^{11}C -метионина в этой области.

Фармакокинетика и дозиметрия ^{11}C -метионина у взрослых описаны DeLoar et al. на основе данных ПЭТ всего тела [22]. Поджелудочная железа, печень, мочевой пузырь и почки показали наибольшее начальное поглощение ^{11}C -метионина. Субъекты в этом исследовании подвергались сканированию в несколько моментов времени для расчета дозиметрии. Поджелудочная железа и печень имели наибольшую активность среди исследованных органов.

Первые исследования с использованием ^{18}F -FLT у людей показали физиологическое поглощение в костном мозге, печени и мочевыводящих путях. Поглощение не наблюдается в головном мозге, скелетных мышцах и миокарде. Изучено распределение этого РФП в теле человека (рис. 12). Выяснено, что наблюдается повышенное поглощение ^{18}F -FLT в костном мозге, а также в печени и селезенке [23].

Tolvanen et al. [16] изучили распределение ^{11}C -холина у людей. В основном препарат накапливался в почечной коре, слюнных железах, печени, селезенке, поджелудочной железе, крови и мышцах (рис. 13). Особое внимание было уделено

оценке дозы РФП в костях, т.к. костный мозг очень чувствителен к радиации. Результаты ПЭТ-исследований не демонстрировали возможность визуализации костных структур.

Для оценки безопасности $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -аннексина-V Kemerink et al. исследовали его биораспределение у шести добровольцев мужского пола (рис. 14) [24]. Результаты показали следующее: почки накапливали ~50% введенной дозы через 3 ч после инъекции, печень – 13%, красный костный мозг – 9.2%, селезенка – 4.6%. Биологический период полураспада активности, зарегистрированной по всему организму, был длительным (69.7 ч). Обнаружено, что поглощенные дозы составляют 196 ± 31 Гр/МБк для почек, 41 ± 12 Гр/МБк для селезенки, 16.9 ± 1.3 Гр/МБк для печени и 8.4 ± 0.9 Гр/МБк для красного костного мозга. Никаких побочных эффектов не наблюдалось.

В обзоре Lee et al. описаны результаты ПЭТ-исследований у людей с использованием ^{18}F -FMISO. Показано максимальное поглощение в мочевом пузыре (из-за высокого поглощения в моче) и высокое поглощение – в кишечнике, печени и почках. Наименьшее поглощение выявлено в таких органах и тканях, как кровь, селезенка, сердце, легкие, мышцы, кости и головной мозг [25].

Исследование биораспределения ^{111}In -октреотида в организме человека предоставляет ценную

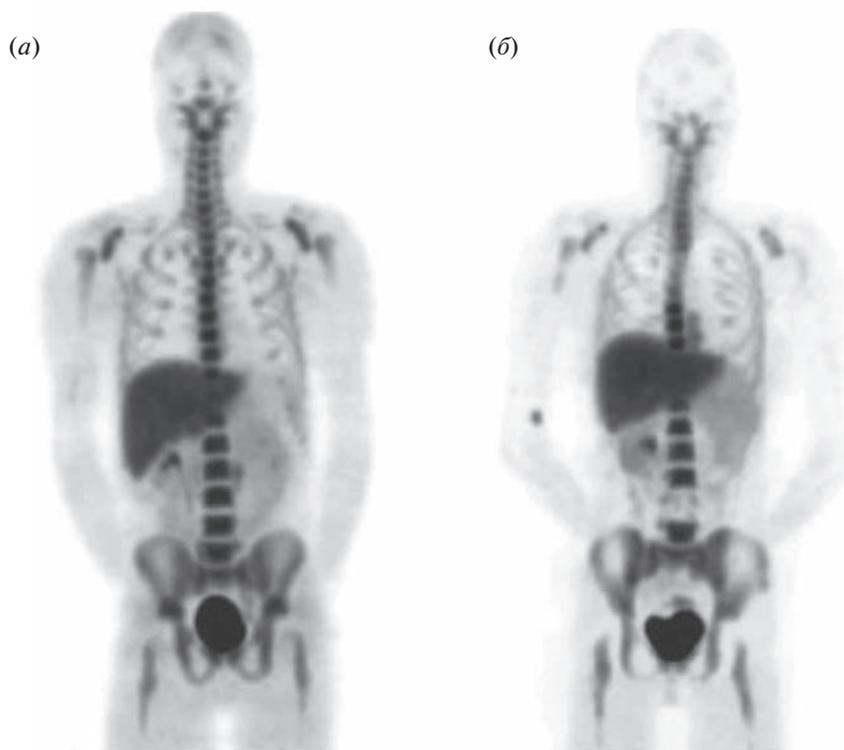


Рис. 12. Нормальное распределение ^{18}F -FLT, выявленное с помощью ПЭТ. Влияние лучевой терапии на активность костного мозга в четвертом поясничном позвонке (а) и средних грудных позвонках (б). Адаптировано из Agool et al. [23].

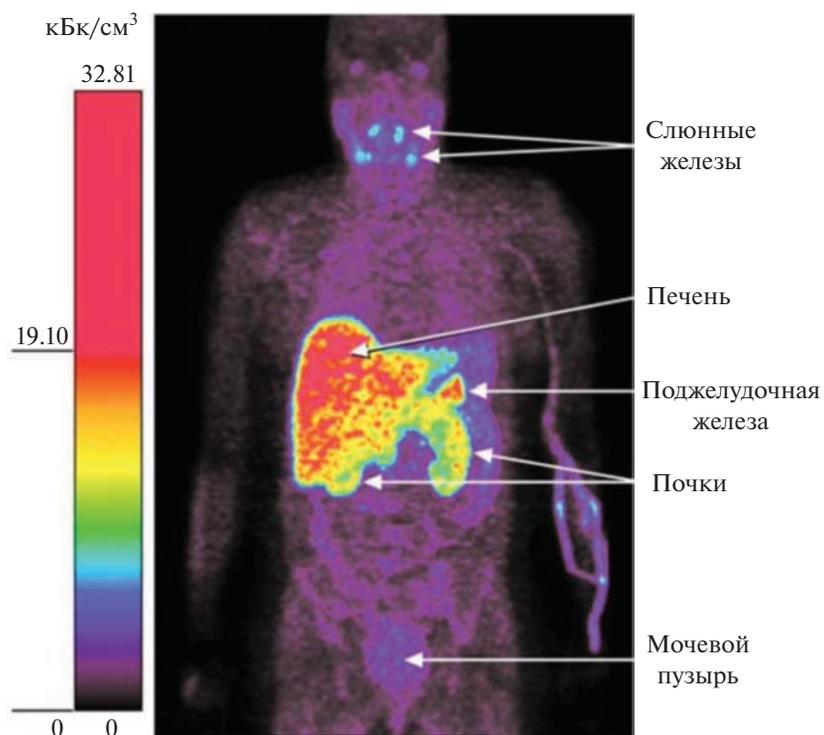


Рис. 13. Репрезентативное корональное ПЭТ-изображение всего тела пациента с ревматоидным артритом через 10 мин после инъекции ^{11}C -холина. Адаптировано из Tolvanen et al. [16].

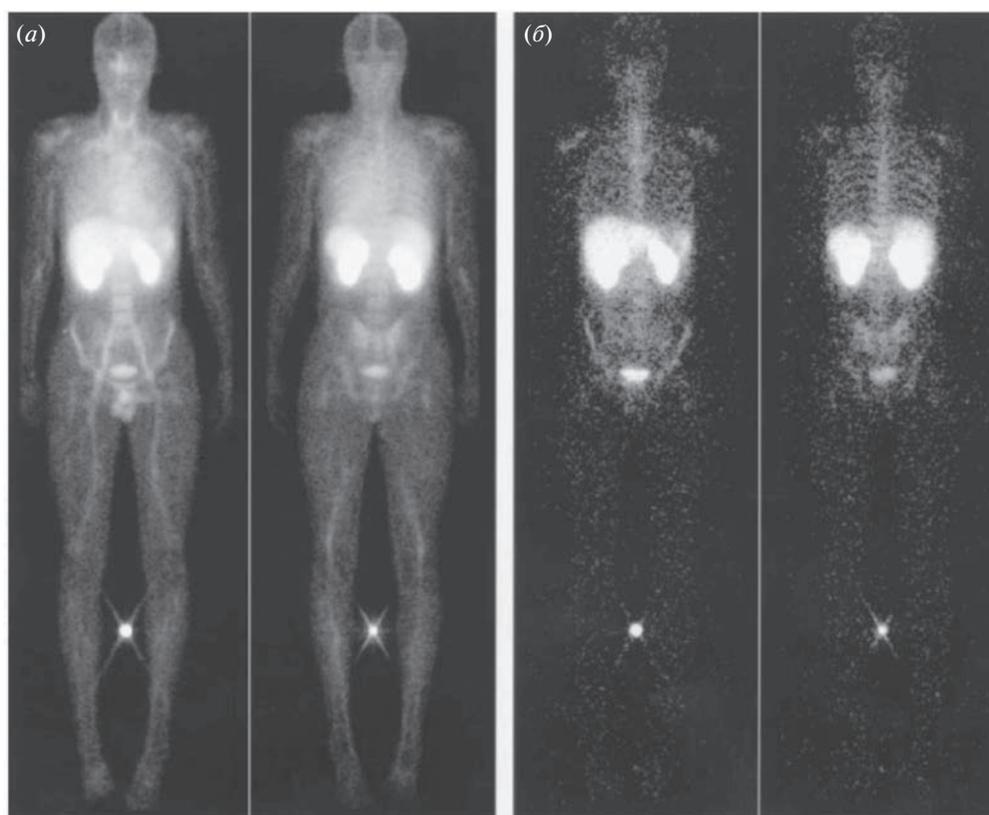


Рис. 14. Сопряженные снимки всего тела 22-летнего добровольца мужского пола через 30 мин (а) и 24 ч (б) после внутривенной инъекции $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -аннексина-V. Адаптировано из Kemmerink et al. [24].

информацию о его локализации в тканях. У здоровых людей относительно высокое поглощение этого препарата наблюдается в селезенке, печени, почках и мочевом пузыре. Слабое поглощение также может быть в гипофизе, щитовидной железе и слюнных железах. При применении препарата обычно наблюдается видимая активность кишечника, которая в основном увеличивается на отсроченных изображениях. Активность сердечно-сосудистого кровотока обычно видна на ранних изображениях, и, таким образом, отсроченные изображения более полезны для изображения поражений средостения (патологических состояний, которые захватывают область средостения, т.е. пространство между грудиной и позвоночником, где расположены органы грудной полости) [26]. Согласно работе Forssell-Aronsson et al. [27], в которой было рассмотрено биораспределение введенного внутривенно [^{111}In -DTPA-Phe1]-октреотида 100 пациентам, среди опухолевых тканей в среднем наивысшая активность (%IA/кг) была обнаружена в карциноидных опухолях, а именно 0.33–77 %IA/кг. Для медуллярной карциномы щитовидной железы поглощение было на уровне 0.017–7.8 %IA/кг, а для дифференцированных опухолей щитовидной железы – в пределах 0.061–88 %IA/кг. Интересно, что в данной работе не было выявлено различий в поглощении октреотида доброкачественными и злокачественными опухолями. В то же время два метастаза лимфатических узлов одной из гюртлеклеточной карцином щитовидной железы имели очень высокие значения поглощения (40 и 88 %IA/кг соответственно). Для рака молочной железы наивысшая активность ^{111}In составляла 0.61–7 %IA/кг. Во всех эндокринных опухолях поджелудочной железы (EPT – endocrine pancreatic tumours), кроме одного случая инсулиномы, выявлена очень высокая активность ^{111}In . В целом наивысшая активность ^{111}In регистрировалась в основном в метастазах (а не в первичных опухолях), что наблюдалось в случаях метастазов лимфатических узлов и печени, хотя было несколько исключений.

МИШЕНЬ ДЛЯ РФП

Опухолевые клетки отличаются от здоровых тканей не только своей нестабильностью и быстрым делением, но и способностью накапливать РФП. Это свойство позволяет использовать РФП в диагностике и лечения различных видов рака. Однако для достижения максимальной эффективности лечения необходимо точно определить мишени, на которые будут направлены РФП. В данном разделе мы рассмотрим, какие мишени используются для доставки РФП в раковые ткани, и как это влияет на эффективность лечения.

Метионин – незаменимая аминокислота, необходимая для клеточного роста и репликации. По мере репликации клеток возрастает потребность в синтезе белка и фосфолипидов, что делает транспорт и регенерацию незаменимых аминокислот критически важными для роста опухоли. Известно, что облегченный транспорт аминокислот усиливается через капилляры глиомы, и опухоли могут стимулировать увеличенную экспрессию переносчиков аминокислот в их поддерживающей сосудистой сети [28]. Зависимость от метионина может отражать общий дисбаланс в трансметилировании, который приводит к гиперметилированию одних веществ и гипометилированию других в опухолевых клетках.

^{18}F -FLT проникает в клетку как посредством пассивной диффузии, так и облегченного транспорта Na^+ -зависимыми носителями. Впоследствии ^{18}F -FLT фосфорилируется тимидинкиназой 1 (TK1) в ^{18}F -FLT-монофосфат, после чего он задерживается в клетке [29]. Установлено, что TK1 – один из маркеров пролиферирующих клеток, который может быть использован при оценке раковой опухоли [30]. Так, выяснено, что активность TK1 в злокачественных клетках в 3–4 раза выше, чем в доброкачественных, что способствует большему накоплению ^{18}F -FLT в опухолевых клетках по сравнению со здоровой тканью.

При образовании опухоли повышается уровень внутриклеточного фосфорилхолина, являющегося ключевым промежуточным продуктом в синтезе фосфатидилхолина. Именно поэтому быстро пролиферирующие опухолевые клетки содержат большое количество фосфатидилхолина и других фосфолипидов. При введении ^{11}C -холина он переносится в указанные клетки специфичными транспортерами, а также может поглощаться через гематоэнцефалический барьер и клеточную мембрану [31].

Один из признаков начала апоптоза клеток – образование фосфатидилсерина на поверхности клетки. Фосфатидилсерин – простой анионный фосфолипид, который обычно ограничен внутренним листком плазматической мембраны. Аннексин-V обладает высоким сродством к клеточным мембранам с привязанным фосфатидилсерин, поэтому аннексин-V используется для выявления апоптоза в гемопоэтических клетках, нейронах, фибробластах, эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках, карциномах, лимфомах. Также в исследовании Stratton et al. [32] этот белок был предложен в качестве средства визуализации для обнаружения тромбов *in vivo*, поскольку активированные тромбоциты экспрессируют большое количество фосфатидилсерина на своей поверхности.

^{18}F -FMISO – биологический маркер тканевой гипоксии. Подробно процесс аккумуляции

^{18}F -флуоромизонидазола в слабо оксигенированных тканях описан Lee et al. [25]. ^{18}F -FMISO попадает в клетку путем пассивной диффузии, где восстанавливается ферментами нитроредуктазами, после чего может сохраняться в пределах клетки лишь при условии пониженного парциального давления кислорода в ткани. В нормально снабжаемых кислородом тканях родительское вещество (изначальная форма РФП, которая не прошла процесс метаболизма) ^{18}F -FMISO быстро реоксигенируется избыточным кислородом и не остается в клетках таких тканей. Отсюда следует, что наблюдается обратная корреляция накопления РФП и содержания кислорода в конкретной ткани. В то же время важное условие сохранения ^{18}F -FMISO в клетке – наличие функционирующих редуктаз, которые не работают в некротизированных тканях. Таким образом, мишенью для данного РФП могут быть все патологии, при которых наблюдается пониженное снабжение ткани кислородом (но не некроз).

Октреотид, представляющий собой октапептид, – это аналог натурального гормона соматостатина, и, соответственно, он прикрепляется к опухолевым клеткам, имеющим рецепторы соматостатина [33].

ПРИМЕНЕНИЕ РФП В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В силу того, что разные РФП реагируют на разных возбудителей в клетках, их применение также отличается. В данном разделе для каждого РФП приведены примеры заболеваний, при которых их можно использовать в качестве веществ для диагностики.

^{11}C -метионин в основном используется в диагностике очаговых поражений в центральной нервной системе. Имеются также исследования с использованием этого радиофармпрепарата в диагностике первичного, вторичного и третичного гиперпаратиреоза, а также множественной миеломы. Также ^{11}C -метионин может применяться для диагностики лимфопролиферативных заболеваний и солидных опухолей.

^{18}F -FLT представляет собой ПЭТ-индикатор, который все чаще используется в исследованиях ПЭТ/КТ для оценки онкологического ответа, являясь биомаркером опухолевой пролиферации для нескольких типов рака, таких как НМРЛ (немелкоклеточный рак легкого), плоскоклеточный рак головы и шеи, рак молочной железы.

^{11}C -холин используется в ПЭТ-диагностике для выявления таких заболеваний, как рак предстательной железы, пищевода, мочевого пузыря и опухоли головного мозга. Также проводились исследования, в которых данный препарат приме-

нялся для визуализации синовиальной пролиферации, связанной с ревматоидным артритом.

Медицинские применения для визуализации меченого аннексина-V разрабатываются с целью использования в онкологии, при трансплантации органов и терапии сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, этот препарат позволяет визуализировать апоптотические клетки при остром инфаркте миокарда, миокардите, отторжении трансплантата сердца, нестабильной атеросклеротической бляшке и опухоли после эффективной химиотерапии. Примечательно, что $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -аннексин-V был использован для мониторинга терапевтического эффекта антиапоптозных препаратов у пациентов с сердечной недостаточностью [34].

^{18}F -FMISO представляет собой биомаркер тканевой гипоксии, характерной для солидных опухолей. Так, описывается его применение для диагностики опухолей головы и шеи, плоскоклеточного рака (рак кожи) [35]. Помимо этого, успешным оказалось применение ^{18}F -FMISO в диагностике сарком мягких тканей [36].

Как говорилось выше, октреотид реагирует с рецепторами соматостатина и, соответственно, визуализирует все патологические процессы, при которых возможна экспрессия соматостатиновых рецепторов [37]: опухоли с высоким уровнем экспрессии рецепторов, опухоли симпатoadrenalной системы (феохромоцитомы, нейробластомы, ганглионевромы и параганглиомы), гастроэнтеропанкреатические опухоли (ГЭП), мелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, лимфомы, астроцитомы и др.

Большинство клинических исследований с использованием ^{11}C -метиона направлено на диагностику различных заболеваний мозга (глиомы, глиобластомы). Проведен обзор исследований, в которых оценивалась точность использования ПЭТ с ^{11}C -метионином для обнаружения глиомы головного мозга и метастаз [38]. Выяснено, что ПЭТ с ^{11}C -метионином показывали точность 76–100% как при глиомах низкой, так и высокой степени злокачественности, но при этом был сделан вывод, что ПЭТ с ^{11}C -метионином не позволяет оценить степень злокачественности глиомы. Проведено исследование, направленное на оценку точности использования ^{11}C -метионина при диагностике множественной миеломы [39]. Обследованы 19 человек с выявленным заболеванием. ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином выявила активную множественную миелому у 15 (78.9%) из 19 пациентов, у 7 (36.8%) из 19 субъектов была выявлена диссеминированная (распространенная) форма заболевания.

Был проведен анализ статьи, представляющей обзор последних ПЭТ-исследований с использо-

ванием ^{18}F -FLT с целью оценки диагностической эффективности данного метода [29]. При исследовании мелкоклеточного рака легких РФП продемонстрировал 86%-ное накопление в злокачественных тканях, причем в доброкачественных тканях обнаружение отсутствовало, что свидетельствует о 100%-ной специфичности данного препарата. При диагностировании опухолей грудной клетки выявлено следующее: при обнаружении злокачественных образований препарат продемонстрировал 56%-ную точность, но при этом специфичность составляла 100%. При исследовании опухолей головного мозга ^{18}F -FLT характеризуется недостаточными показателями и ограниченной способностью визуализации. Однако данный РФП показал более высокие результаты специфичности при обнаружении рецидивов по сравнению с ^{18}F -FDG. В целом не совсем понятно, может ли ^{18}F -FLT быть достаточно специфичным и отличать здоровую ткань от злокачественной в головном мозге. При исследовании колоректального рака ^{18}F -FLT показал высокую чувствительность (>90%) со специфичностью 76%. ^{18}F -FLT смог дифференцировать саркому мягких тканей низкой и высокой степени злокачественности в соответствии с системой классификации, однако невозможно было различить доброкачественные и низкодифференцируемые злокачественные опухоли мягких тканей.

Lara et al. [39] изучали эффективность использования ^{11}C -холина для диагностики множественной миеломы. Эксперименты проводили вместе с препаратом ^{11}C -метионином на 19 пациентах. ПЭТ/КТ с использованием ^{11}C -холина показала положительный результат у 14 (73.7%) из 19 пациентов. У остальных четырех (21.1%) пациентов метаболически активной миеломы выявить не удалось. Что касается интрамедуллярных поражений множественной миеломы, ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином выявила поражение аппендикулярного скелета у 11 (57.9%) из 19 пациентов.

^{11}C -холин применяется для наблюдения за пациентами с раком простаты. Krause et al. [40] провели исследование с участием 63 пациентов с раком простаты с биохимическим рецидивом после первичного лечения ^{11}C -холином методом ПЭТ/КТ. Выявлена значительная и строгая корреляция между частотой обнаружения рака: частота обнаружения составила 36% для простатического специфического антигена (ПСА) в концентрации <1 нг/мл, 43% – при 1–2 нг/мл, 62% – при 2–3 нг/мл и 73% – при концентрации ≥ 3 нг/мл. Общая частота выявления рака простаты с использованием ^{11}C -холина методом ПЭТ/КТ составила 59%.

Один из альтернативных методов маркировки аннексина-V – использование $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -гидразиникотинамид-аннексина-V – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-ан-

нексина-V. Применение данной модификации обеспечивает гораздо более простое и быстрое получение данного препарата со значительно более высокими радиохимическими выходами при комнатной температуре и требует существенно более низких начальных активностей (1.11–1.48 ГБк). Все эти преимущества делают $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-аннексин-V гораздо более подходящим препаратом для рутинного производства и быстрого применения в клинических условиях по сравнению с другими методами маркировки $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -аннексина-V. Исследование 18 пациентов с раком головы и шеи показало высокую корреляцию между количественным поглощением опухолью $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -аннексина-V и количеством апоптотических опухолевых клеток. Однако средний процент абсолютного поглощения опухолью введенной дозы на 1 см³ объема опухоли составил всего 0.0003% через 1 ч после инъекции и 0.0001% через 5–6 ч ($p = 0.012$) [41]. Nagula et al. [42] описали применение $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -аннексина-V для визуализации апоптоза при отторжении сердечного аллотрансплантата. В этом исследовании с участием 18 реципиентов сердечного аллотрансплантата у пяти пациентов выявлено положительное поглощение миокардом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -аннексина-V, а у 13 пациентов поглощение отсутствовало.

Hirata et al. в ПЭТ-исследованиях с препаратом ^{18}F -FMISO для глиомы IV класса получили 100%-ную чувствительность и 100%-ную специфичность. При этом ^{18}F -FDG, использовавшийся для сравнительного исследования тех же опухолей, при такой же чувствительности показал только 66%-ную специфичность [43].

Согласно исследованию Shi et al. [44], ^{111}In -октреотидная сцинтиграфия оказалась полезной для определения как первичных опухолей, так и отдаленных метастазов для большинства испытуемых ($n = 48$). В данной работе октреотидная сцинтиграфия показала для карциноидов чувствительность 95%, в то время как для ПЭТ-измерений чувствительность составила всего 90.6%, что соответствует диапазону значений чувствительности ^{111}In -октреотида (85–95%). Среди всех 83 опухолевых поражений 33 (44%) были обнаружены посредством КТ, 29 (43%) – с помощью МРТ и 72 (87%) – с использованием процедуры Osteoscan (сцинтиграфия с ^{111}In -октреотидом). В то же время, в отличие от МРТ, уровень детектирования костных карциноидных метастазов был низким в данном исследовании (30%). Согласно исследованию тех же Rubello et al. [26], ^{111}In -октреотидная сцинтиграфия продемонстрировала высокую чувствительность для выявления феохромоцитомы (86%), параганглиомы (100%) и нейробластомы (89%). Однако злокачественное новообразование надпочечников может быть

скрыто наличием интенсивной деятельности почек. Более того, ^{111}In -октреотид не является специфическим индикатором симпатомедуллярных опухолей, поскольку он демонстрирует значительное поглощение в большинстве других нейроэндокринных опухолей, включая доброкачественные и злокачественные, а также в некоторых неэндокринных опухолях, при гранулематозных заболеваниях и аутоиммунных расстройствах. Это поглощение связано с широким распространением по всему организму клеток, экспрессирующих рецепторы соматостатина на своей поверхности, включая активированные лимфоциты. Таким образом, представляется разумным рассматривать сцинтиграфию с ^{111}In -октреотидом в качестве метода второго выбора для симпатомедуллярной визуализации после сцинтиграфии метаиодбензилгуанидином (МИБГ), особенно когда результат анализа с использованием МИБГ полностью или частично ложноотрицательный. И наоборот, благодаря своей высокой чувствительности, сцинтиграфию с ^{111}In -октреотидом можно рассматривать как метод сцинтиграфической визуализации первого выбора при нейроэндокринных опухолях, таких как карциноиды, опухоли гипофиза, панкреатические и желудочно-кишечные предшественники аминов. Что касается карциноидов, то в обширном метаанализе Hoefnagel рассчитал чувствительность 86% в группе из 451 пациента, получавшего ^{111}In -октреотид, в то время как в группе из 275 пациентов, получавших ^{131}I -МИБГ, чувствительность составила 70%. Таким образом, ^{111}In -октреотид характеризуется очень высокой чувствительностью, подтвержденной многочисленными исследованиями, но в то же время, вследствие широкой распространенности соматостатиновых рецепторов, экспрессируемых в том числе и здоровыми клетками, специфичность данного РФП недостаточно высокая.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПЭТ и ОФЭКТ – перспективные методы диагностики злокачественных новообразований, которые не только позволяют получать изображения опухоли, но и представляют собой новый инструмент исследования биологии опухоли без проведения инвазивных процедур. На сегодняшний день в клинике преимущественно используются РФП, нацеленные на метаболизм глюкозы. Тем не менее некоторые метаболически активные ткани или поражения, включая миокард, ткань головного мозга, области воспаления и некоторые доброкачественные опухоли, также могут демонстрировать повышенное поглощение агентов визуализации, что приводит к невысокой специфичности визуализации с использованием таких препаратов. Применение РФП на основе

иных маркеров позволит увеличить точность и специфичность в диагностике.

^{11}C -метионин – перспективный ПЭТ-РФП. В последние годы появляется все больше исследований, направленных на диагностику и прогнозирование опухолей головного мозга с помощью ^{11}C -метионина.

^{18}F -FLT показывает высокие результаты в современных исследованиях, для некоторых типов рака он оказывается более надежным по сравнению с распространенной ^{18}F -FDG. Благодаря своим свойствам он позволяет обнаружить пролиферацию тканей и обладает 100%-ной специфичностью в головном мозге.

^{11}C -холин накапливается непосредственно в опухолевых клетках, что обеспечивает высокую точность диагностики метастазов всех типов. На сегодняшний день большое количество исследований данного препарата посвящено визуализации рака простаты, т.к. он наиболее эффективен при данном типе заболеваний.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Аннексин-V – недорогой и легкодоступный препарат. Кроме того, его короткий период полураспада (6 ч) оптимален для ОФЭКТ-визуализации малых молекул, пептидов и небольших белков, а его низкая энергия распада (0.14 МэВ) обеспечивает низкие дозы облучения для пациентов. В совокупности эти желательные характеристики привели к появлению значительного количества работ, в которых исследовали использование $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Аннексина-V для выявления апоптоза.

^{18}F -FMISO – наиболее широко используемый и валидированный ПЭТ-РФП для неинвазивной оценки гипоксии, который приобретает все возрастающую значимость благодаря его потенциалу предсказания реакции на лечение и предоставления прогнозов для широкого диапазона патологических процессов.

^{111}In -ДТРА-октреотид – наиболее распространенный РФП для ОФЭКТ, позволяющий с высокой точностью и специфичностью производить диагностику широкого спектра опухолевых заболеваний, при которых наблюдается как высокая, так и низкая экспрессия соматостатиновых рецепторов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-24-10046).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований, выполненных кем-либо из авторов данной работы, с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wadsack W., Mitterhauser M. // Eur. J. Radiology. 2010. V. 73. P. 461–469. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.12.022>
2. Lee Y.S. // Open Nuclear Med. J. 2010. V. 2. P. 178–185. <https://doi.org/10.2174/1876388X01002010178>
3. Lodi F., Malizia C., Castellucci P., Cicoria G., Fanti S., Boschi S. // Nuclear Med. Biol. 2012. V. 39. P. 447–460. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2011.10.016>
4. Szydło M., Jadwiński M., Chmura A., Gorczewski K., Sokół M. // Contemp. Oncol. (Pozn). 2016. V. 20. P. 229–236. <https://doi.org/10.5114/wo.2016.61566>
5. Hara T., Yuasa M. // Appl. Radiat. Isot. 1999. V. 50. P. 531–533. [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(98\)00097-9](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(98)00097-9)
6. Bailey D., Humm J., Todd-Pokropek A., van Aswegen A. // Nuclear Medicine Physics. A Handbook for Teachers and Students. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2014.
7. Wood B.L., Gibson D.F., Tait J.F. // Blood. 1996. V. 88. P. 1873–1880. <https://doi.org/10.1182/blood.V88.5.1873.1873>
8. Tait J.F., Brown D.S., Gibson D.F., Blankenberg F.G., Strauss H.W. // Bioconjug. Chem. 2000. V. 11. P. 918–925. <https://doi.org/10.1021/bc000059v>
9. Jacobson O., Kiesewetter D.O., Chen X. // Bioconjug. Chem. 2015. V. 26. P. 1–18. <https://doi.org/10.1021/bc500475e>
10. Hermanne A., Adam-Rebele R., Van den Winkel P., Tárkányi F., Takács S. // Radiochim. Acta. 2014. V. 102. P. 1111–1126. <https://doi.org/10.1515/ract-2013-2233>
11. Afzelius P., Nielsen O.L., Alstrup A.K., Bender D., Leifsson P.S., Jensen S.B., Schönheyder H.C. // Am. J. Nuclear Med. Mol. Imaging. 2016. V. 6. P. 42.
12. Stolec S., Jakubíková L., Kukurová I. // Interdiscip. Toxicol. 2011. V. 4. P. 52–55. <https://doi.org/10.2478/v10102-011-0010-1>
13. Barthel H., Cleij M.C., Collingridge D.R., Hutchinson O.C., Osman S., He Q., Luthra S.K., Brady F., Price P.M., Aboagye E.O. // Cancer Res. 2003. V. 63. P. 3791–3798.
14. Rowe J.A., Morandi F., Wall J.S., Akula M., Kennel S.J., Osborne D., Martin E.B., Galyon G.D., Long M.J., Stuckey A.C., LeBlanc A.K. // Veterinary Radiol. Ultrasound. 2013. V. 54. P. 299–306. <https://doi.org/10.1111/vru.12024>
15. Zheng Q.H., Stone K.L., Mock B.H., Miller K.D., Fei X., Liu X., Wang J.Q., Glick-Wilson B.E., Sledge G.W., Hutchins G.D. // Nuclear Med. Biol. 2002. V. 29. P. 803–807. [https://doi.org/10.1016/s0969-8051\(02\)00339-6](https://doi.org/10.1016/s0969-8051(02)00339-6)
16. Tolvanen T., Yli-Kerttula T., Ujula T., Autio A., Lehkoinen P., Minn H., Roivainen A. // Eur. J. Nuclear Med. Mol. Imaging. 2010. V. 37. P. 874–883. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1346-z>
17. Tait J.F., Brown D.S., Gibson D.F., Blankenberg F.G., Strauss H.W. // Bioconjug. Chem. 2000. V. 11. P. 918–925. <https://doi.org/10.1021/bc000059v>
18. Blankenberg F.G., Katsikis P.D., Tait J.F., Davis R.E., Naumovski L., Ohtsuki K., Kopywoda S., Abrams M.J., Strauss H.W. // J. Nuclear Med. 1999. V. 40. P. 184–191.
19. Seelam S.R., Lee J.Y., Kim Y.J., Lee Y.-S., Jeong J.M. // J. Radiopharm. Mol. Probes. 2015. V. 1. P. 137–144. <https://doi.org/10.22643/JRMP.2015.1.2.137>
20. Van Eerd J.E.M., Vegt E., Wetzels J.F.M., Russel F.G.M., Masereeuw R., Corstens F.H.M., Oyen W.J.G., Boerman O.C. // J. Nuclear Med. 2006. V. 47. P. 528–533.
21. Harris S.M., Davis J.C., Snyder S.E., Butch E.R., Vävere A.L., Kocak M., Shulkin B.L. // J. Nuclear Med. 2013. V. 54. P. 1902–1908. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.118125>
22. Deloar H.M., Fujiwara T., Nakamura T., Itoh M., Imai D., Miyake M., Watanuki S. // Eur. J. Nuclear Med. 1998. V. 25. P. 629–633. <https://doi.org/10.1007/s002590050265>
23. Agool A., Glaudemans A.W.J.M., Boersma H.H., Dierckx R.A.J.O., Edo Vellenga E., Slart R.H.J.A. // Eur. J. Nuclear Med. Mol. Imaging. 2011. V. 38. P. 166–178. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1531-0>
24. Kemerink G.J., Liu X., Kieffer D., Ceysens S., Mortelmans L., Verbruggen A.M., Steinmetz N.D., Vanderheyden J.-L., Green A.M., Verbeke K. // J. Nuclear Med. 2003. V. 44. P. 947–952.
25. Lee S.T., Scott A.M. // Semin. Nucl. Med. 2007. V. 37. P. 451–461. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2007.07.001>
26. Rubello D., Bui C., Casara D., Gross M.D., Fig L.M., Shapiro B. // Eur. J. Endocrinol. 2002. V. 147. P. 13–28. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1470013>
27. Forssell-Aronsson E., Bernhardt P., Nilsson O., Tisell L.-E., Wängberg B., Ahlman H. // Acta Oncol. 2004. V. 43. P. 436–442. <https://doi.org/10.1080/02841860410030670>
28. Singhal T., Narayanan T.K., Jain V., Mukherjee J., Mantil J. // Mol. Imaging Biol. 2008. V. 10. P. 1–18. <https://doi.org/10.1007/s11307-007-0115-2>
29. Been L.B., Suurmeijer A.J.H., Cobben D.C.P., Jager P.L., Hoekstra H.J., Elsinga P.H. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2004. V. 31. P. 1659–1672. <https://doi.org/10.1007/s00259-004-1687-6>
30. Сергеева H.C., Парилова H.K., Маршутина H.B., Мейснер И.С. // Усп. мол. онкол. 2017. Т. 4. С. 17–23. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2017-4-1-17-23>
31. Cornford E.M., Braun L.D., Oldendorf W.H. // J. Neurochemistry. 1978. V. 30. P. 299–308. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1978.tb06530.x>
32. Stratton J.R., Dewhurst T.A., Kasina S., Reno J.M., Cerqueira M.D., Baskin D.G., Tait J.F. // Circulation. 1995. V. 92. P. 3113–3121. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.10.3113>

33. Дедов И.И., Ваке В.В. // Проблемы эндокринологии. 2004. Т. 50. С. 42–48.
<https://doi.org/10.14341/probl11628>
34. Doue T., Ohtsuki K., Ogawa K., Ueda M., Azuma A., Saji H., Strauss H.W., Matsubara H. // J. Nucl. Med. 2008. V. 49. P. 1694–1700.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.107.050260>
35. Reischl G., Dorow D.S., Cullinane C., Katsifis A., Roselt P., Binns D., Hicks R.J. // J. Nuclear Med. 2007. V. 43. P. 365.
36. Rajendran J.G., Wilson D.C., Conrad E.U., Peterson L.M., Bruckner J.D., Rasey J.S., Chin L.K., Hofstrand P.D., Grierson J.R., Eary J.F., Krohn K.A. // Eur. J. Nuclear Med. Mol. Imaging. 2003. V. 30. P. 695–704.
<https://doi.org/10.1007/s00259-002-1096-7>
37. Bombardieri E., Ambrosini V., Aktolun C., Baum R.P., Bishof-Delaloye A., Del Vecchio S., Maffioli L., Mortelmans L., Oyen W., Giovanna Pepe G., Chiti A. // Eur. J. Nuclear Med. Mol. Imaging. 2010. V. 37. P. 1441–1448.
<https://doi.org/10.1007/s00259-010-1473-6>
38. Glaudemans A.W.J.M., Enting R.H., Heesters M.A.A.M., Dierckx R.A.J.O., van Rheeën R.W.J., Walenkamp A.M.E., Start R.H.J.A. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2013. V. 40. P. 615–635.
<https://doi.org/10.1007/s00259-012-2295-5>
39. Lapa C., Kircher M., Da Via M., Schreder M., Rasche L., Kortüm K.M., Einsele H., Buck A.K., Hänscheid H., Sannick S. // Clin. Nucl. Med. 2019. V. 44. P. 620–624.
<https://doi.org/10.1097/rlu.0000000000002638>
40. Krause B.J., Souvatzoglou M., Tuncel M., Herrmann K., Buck A.K., Praus C., Schuster T., Geinitz H., Treiber U., Schwaiger M. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2008. V. 35. P. 18–23.
<https://doi.org/10.1007/s00259-007-0581-4>
41. Van de Wiele C., Lahorte C., Vermeersch H., Loose D., Mervillie K., Steinmetz N.D., Vanderheyden J.L., Cuvelier C.A., Slegers G., Dierck R.A. // J. Clin. Oncol. 2003. V. 21. P. 3483–3487.
<https://doi.org/10.1200/jco.2003.12.096>
42. Narula J., Acio E.R., Narula N., Samuels L.E., Fyfe B., Wood D., Fitzpatrick J.M., Raghunath P.N., Tomaszewski J.E., Kelly C., Steinmetz N., Green A., Tait J.F. // Nature Med. 2001. V. 7. P. 1347–1352.
<https://doi.org/10.1038/nm1201-1347>
43. Hirata K., Terasaka S., Shiga T., Hattori N., Magota K., Kobayashi H., Yamaguchi S., Houkin K., Tanaka S., Kuge Y., Tamaki N. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2012. V. 39. P. 760–770.
<https://doi.org/10.1007/s00259-011-2037-0>
44. Shi W., Wang H.S., Pan Z., Wymore R.S., Cohen I.S., McKinnon D., Dixon J.E. // J. Physiol. 1998. V. 511. P. 675–682.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.675bg.x>

Radiopharmaceuticals for Oncology, Nonspecific to Glucose (PET and SPECT)

E. D. Belitskaya*, **, #, V. A. Dimitreva*, **, A. N. Kozlov*, V. A. Oleinikov*, **, and A. V. Zalygyn*, **,

#Phone: +7 (902) 099-70-00; e-mail: belitskayakatya@yandex.ru

*National Research Nuclear University “MEPhI”, Kashirskoe sh. 31, Moscow, 115409 Russia

**Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117997 Russia

To date, the most common drug for the diagnosis of cancer tumors is [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose, an radiopharmaceuticals for positron emission tomography diagnostics using the fact of increased glucose metabolism by cancer cells. At the same time, there are a number of cases where an approach based on glucose derivatives is not applicable. In many cases, inflammation or other benign processes are indistinguishable from tumor formations. For such cases of non-specificity of oncologies to glucose (not only tumor cells, but also healthy cells actively consume [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose), the use of other metabolic pathways is required, which, in the case of a specific tumor in this organ, will be specific to the radiopharmaceuticals used.

Keywords: radiopharmaceuticals, radiopharmacology, radiochemistry, PET, SPECT