



Ю.Н. Швецова ,
А.А. Ерина ,
В.М. Шукин ,
Н.Е. Кузьмина ,
Р.Д. Рузиев ,
Д.А. Припадчев ,
М.А. Кузнецов 

Определение методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой содержания элементных примесей в российских радиофармацевтических лекарственных препаратах

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Шукин Виктор Михайлович; schukin@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Оценка производителями радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) рисков негативного воздействия элементных примесей на качество своей продукции должна основываться на реальной информации об уровне элементной контаминации РФЛП. Накопление знаний о лекарственном препарате и процессе производства должно происходить начиная со стадии разработки и продолжаться на этапе его реализации вплоть до момента снятия лекарственного препарата с производства.

ЦЕЛЬ. Мониторинг содержания элементных примесей в РФЛП отечественных производителей методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В качестве объектов исследования использовали 127 образцов различных РФЛП российских производителей, полученных ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» в ходе уставной деятельности: флуэзоксиглюкоза (^{18}F), ПСМА-1007 (^{18}F), натрия йодид (^{131}I), натрия йодогиппурат (^{131}I), йобенгуан (^{123}I), натрия пертехнетат ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). Содержание элементов Ag, Al, As, Au, Ba, Be, Bi, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Ga, Ge, Hg, Ir, Li, Mn, Nb, Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Se, Mo, Sn, Tl, V, W, Zn определяли на масс-спектрометре Agilent 7900 по методике МУК 4.1.1483-03.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Элементные примеси Ag, As, Au, Bi, Be, Cd, Co, Cr, Ga, Ge, Hg, Ir, Mo, Nb, Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Se, Sn, Tl, V, W не обнаружены ни в одном из анализируемых РФЛП. Практически во всех проанализированных РФЛП максимальный уровень в элементную контаминацию вносят Al, Zn, Cu. В РФЛП для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) содержится значительно меньше элементных примесей по сравнению с РФЛП для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

ВЫВОДЫ. Элементы, вносящие максимальный вклад в контаминацию отечественных РФЛП (Al, Zn, Cu), являются нетоксичными или малотоксичными. Контроль над ними необходим в том случае, если они оказывают негативное влияние на качество РФЛП. Во флуэзоксиглюкозе (^{18}F) уровень элементной контаминации существенно зависит от используемого буферного раствора. Для точного понимания источников элементной контаминации исследованных РФЛП необходимо проведение дополнительного анализа элементных примесей исходных материалов, реактивов и полупродуктов на всех стадиях технологического процесса.

Ключевые слова: радиофармацевтические лекарственные препараты; элементные примеси; масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой; позитронно-эмиссионная томография; однофотонная эмиссионная компьютерная томография; флуэзоксиглюкоза; ПСМА; натрия йодид; натрия йодогиппурат; натрия пертехнетат; ИСП-МС

Для цитирования: Швецова Ю.Н., Ерина А.А., Шукин В.М., Кузьмина Н.Е., Рузиев Р.Д., Припадчев Д.А., Кузнецов М.А. Определение методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой содержания элементных примесей в российских радиофармацевтических лекарственных препаратах. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(4):434–443. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-434-443>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Н.Е. Кузьмина является членом редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Yulia N. Shvetsova 
Alina A. Erina 
Viktor M. Shchukin  
Natalia E. Kuz'mina 
Ramzes D. Ruziev 
Dmitrii A. Pripadchev 
Mikhail A. Kuznetsov 

Detecting Elemental Impurities by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry in Russian Radiopharmaceuticals

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Viktor M. Shchukin; schukin@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Radiopharmaceutical manufacturers should assess potential negative impact of elemental impurities on the quality of their products using real data of their elemental contamination. Accumulating knowledge about medicinal products and their manufacturing process should start from the development stage and continue throughout the implementation stage until production finally ends.

AIM. This study aimed to monitor elemental impurities content in Russian radiopharmaceuticals using inductively coupled plasma mass spectrometry.

MATERIALS AND METHODS. The samples included 127 Russian radiopharmaceuticals obtained by the Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products during its statutory activities: fluorodeoxyglucose (^{18}F), PSMA-1007 (^{18}F), sodium iodide (^{131}I), sodium iodohippurate (^{131}I), iobenguane (^{123}I), and sodium pertechnetate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). The content of Ag, Al, As, Au, Ba, Be, Bi, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Ga, Ge, Hg, Ir, Li, Mn, Nb, Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Se, Mo, Sn, Tl, V, W, and Zn was detected on the Agilent 7900 mass spectrometer.

RESULTS. Elemental impurities Ag, As, Au, Bi, Be, Cd, Co, Cr, Ga, Ge, Hg, Ir, Mo, Nb, Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Se, Sn, Tl, V, and W were not detected in any of the tested radiopharmaceuticals. Al, Zn, and Cu mostly contributed to elemental contamination in almost all radiopharmaceuticals. Radiopharmaceuticals used for single-photon emission computed tomography (SPECT) contained significantly less elemental impurities compared to positron emission tomography (PET) radiopharmaceuticals.

CONCLUSIONS. The elements that mostly contaminate Russian radiopharmaceuticals are non-toxic or low-toxic (Al, Zn, Cu). These impurities should be monitored in case they negatively impact the quality of radiopharmaceuticals. In fluorodeoxyglucose (^{18}F), elemental contamination heavily depends on the used buffer solution. In order to find out elemental contamination sources in the studied radiopharmaceuticals, an additional analysis of impurities in the raw materials, reagents and semi-products is indispensable at all technological stages.

Keywords: radiopharmaceuticals; elemental impurities; inductively coupled plasma mass spectrometry; positron emission tomography; single-photon emission computed tomography; fluorodeoxyglucose; PSMA; sodium iodide; sodium iodohippurate; sodium pertechnetate; ICP-MS

For citation: Shvetsova Yu.N., Erina A.A., Shchukin V.M., Kuz'mina N.E., Ruziev R.D., Pripadchev D.A., Kuznetsov M.A. Detecting elemental impurities by inductively coupled plasma mass spectrometry in Russian radiopharmaceuticals. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(4):434–443. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-434-443>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. Natalia E. Kuz'mina has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2021. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из показателей качества радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) является содержание в них элементарных примесей, негативно влияющих на качественные характеристики готовой продукции (удельную активность, радиохимическую чистоту, стабильность) [1]. Основными источниками элементарных примесей в РФЛП являются исходное сырье, оборудование (материал мишеней, в которых нарабатывается радионуклид, генераторных колонок, препаративных или очистных колонок и контейнеров и т.д.), а также используемые в технологическом процессе катализаторы, реагенты и вспомогательные вещества¹.

Согласно фармакопейным требованиям производители РФЛП должны сами оценивать риски негативного воздействия элементарных примесей на качество своей продукции и устанавливать перечень нормируемых элементов и пределы их содержания². Оценка рисков, как правило, основана на реальной информации об уровне элементарной контаминации РФЛП. Накопление знаний о лекарственном препарате и процессе производства должно происходить начиная со стадии разработки и продолжаться на этапе его реализации вплоть до момента снятия лекарственного препарата с производства³. В литературе отсутствует информация об уровне загрязнения российских РФЛП элементарными примесями, поэтому крайне актуально проведение экспериментальных исследований, позволяющих производителям РФЛП понять, какие элементарные примеси нужно контролировать при производстве своей продукции.

Цель работы — мониторинг содержания элементарных примесей в РФЛП российских производителей, поступивших в гражданский оборот, методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС). Метод ИСП-МС характеризуется максимальной чувствительностью среди спектральных методов элементарного анализа и рекомендован для определения элементарных примесей в лекарственных препаратах⁴.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали образцы с истекшим сроком годности,

имеющие значения активности ниже минимально значимой удельной активности. Образцы готовой продукции были предоставлены производителями в невскрытой первичной упаковке. Анализировали образцы двух типов:

- РФЛП для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ): флудексосиглюкоза (^{18}F) (^{18}F -ФДГ), раствор для инъекций (54 образца различных серий от 4 различных производителей), фторпростатспецифический мембранный антиген — ^{18}F -ПСМА-1007 (35 образцов различных серий с одной производственной площадки);
- РФЛП для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ): натрия йодид (^{131}I), изотонический раствор (17 образцов различных серий двух производителей), натрия йодогиппурат (^{131}I), раствор для внутривенного введения (3 образца различных серий с одной производственной площадки), йобенгуан [^{123}I] (МИБГ, ^{123}I), раствор для инъекций (12 образцов различных серий с одной производственной площадки), натрия пертехнетат ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), раствор для инъекций (19 образцов различных серий, полученных одним производителем, но с использованием генераторов различных серий). Важно отметить, что производители ОФЭКТ-РФЛП использовали различные источники сырья. Серии ОФЭКТ-РФЛП были произведены в течение трех месяцев. Планово-предупредительные ремонтные работы (ППР) реактора проводились в летний период, а поставка сырья производителям осуществлялась в последнем квартале года. Препарат производился в течение полугода после ППР.

Определяли содержание элементов, подлежащих учету при оценке рисков в соответствии с ОФС «Элементарные примеси» ГФ РФ XV (Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Tl, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt, Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn, Cr), и элементов, рекомендованных к контролю в РФЛП ГФ РФ XI⁵ (Al, Mn, Fe, Zn, Bi), а также Bi, Be, Ga, Ge, Nb, W.

В ходе исследования были использованы следующие реактивы: одноэлементные стандартные образцы с аттестованным значением 1000 мг/дм³ (CO_{1000}) лития, бериллия, алюминия, ванадия, кобальта, никеля, меди, галлия, мышьяка,

¹ ОФС.1.11.0001 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

² General monograph 04/2025:0125 Radiopharmaceutical preparations. European Pharmacopoeia. 11.8 ed. Strasbourg: EDQM; 2021.

³ Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

⁴ ОФС.1.1.0040 Элементарные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁵ Определение примесей элементов в радиофармацевтических препаратах. Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 1. М.: Медицина; 1987.

молибдена, кадмия, бария, иридия, золота, ртути, висмута (Inorganic Ventures, США), хрома, железа, германия, селена, палладия, серебра, олова, сурьмы, вольфрама, платины, таллия, свинца (Central Drug House (p) Ltd, Индия), цинка (кат. номер 1.70369), ниобия (кат. номер 1.70369 67913) (оба — Sigma-Aldrich, США), марганца, рутения (PerkinElmer, США), родия (High-Purity Standards, США), осмия (кат. номер 1.70338) (Merck, США), концентрированная азотная кислота (кат. номер 6001091, trace metal grade, 69%, Fisher Chemical), вода деионизованная, очищенная на установке Milli-Q — Integral 3 (Millipore, Франция), аргон (выс. ч., ООО «НИИ КМ»).

Содержание 34 элементов в испытуемых образцах определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе Agilent 7900 (Agilent, США) с использованием стандартной методики⁶. Испытуемые образцы анализировали неразбавленными. Фиксировали интенсивность сигналов следующих изотопов (а.е.м.): ⁷Li, ⁹Be, ²⁷Al, ⁵¹V, ⁵²Cr, ⁵⁵Mn, ⁵⁷Fe, ⁵⁹Co, ⁶⁰Ni, ⁶⁵Cu, ⁶⁶Zn, ⁷¹Ga, ⁷²Ge, ⁷⁵As, ⁷⁷Se, ⁹³Nb, ⁹⁵Mo, ¹⁰¹Ru, ¹⁰³Rh, ¹⁰⁵Pd, ¹⁰⁷Ag, ¹¹¹Cd, ¹¹⁸Sn, ¹²¹Sb, ¹³⁷Ba, ¹⁸²W, ¹⁸⁹Os, ¹⁹³Ir, ¹⁹⁵Pt, ¹⁹⁷Au, ²⁰²Hg, ²⁰⁵Tl, ²⁰⁸Pb, ²⁰⁹Bi. Параметры эксперимента: мощность плазмы — 1500 Вт; поток плазменного газа (аргон) — 15,0 л/мин, поток газа-носителя (аргон) — 1,05 л/мин, поток вспомогательного газа (аргон) — 0,9 л/мин, температура распылительной камеры Скотта — 2 °С, скорость подачи образца — 0,1 об./с. Значения предела обнаружения (ПО, LOD), предела количественного определения (ПКО, LOQ) и коэффициента корреляции для определяемых элементов, установленные на модельных смесях с использованием стандартных образцов, представлены в *таблице 1*. Для расчета концентраций элементов применяли метод калибровочной кривой.

Для каждого из образцов за результат измерения брали усредненное значение, полученное от трех параллельных проб. Статистическая обработка результатов была произведена в программе Microsoft Office Excel 2007 с установленным пакетом «Анализ данных».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Флудезоксиглюкоза (¹⁸F-ФДГ) является неспецифическим туморотропным ПЭТ-РФЛП и накапливается в повышенных количествах в клетках

злокачественных опухолей и метастазах, что связано с присущим им гипергликолизом. Степень накопления ¹⁸F-ФДГ в клетках злокачественных опухолей коррелирует с распространенностью неопластического процесса [2], а также позволяет оценить эффект от проведенного лечения, так как при эффективном лечении процент накопления препарата в опухолях снижается, а при неэффективном — не изменяется или возрастает [3]. Препараты на основе ¹⁸F-ФДГ включены во многие фармакопеи, однако содержание элементных примесей нормируется только в Японской фармакопее⁷. В отечественной нормативной документации до недавнего времени вообще отсутствовали какие-либо требования к элементной контаминации ПЭТ-РФЛП.

54 исследуемых образца ¹⁸F-ФДГ представлены с четырех производственных площадок, получены с использованием различных реактивов: на последнем этапе технологического процесса для стабилизации РФЛП применялся либо цитратный (51 образец), либо фосфатный буферный раствор (3 образца) [4]. Кроме того, степень разбавления полупродукта физиологическим раствором, зависящая от требуемой объемной активности, различна [5]. На основе результатов измерения содержания определяемых элементов в выборке из препаратов ¹⁸F-ФДГ определен диапазон элементной контаминации этих препаратов, который мы охарактеризовали тремя уровнями концентраций: минимальным ($C_{\min}$), медианным (C_{med}) и максимальным ($C_{\max}$) (*табл. 2*). В *таблицу 2* не включены элементы, содержание которых в анализируемых образцах ниже ПКО.

Максимальный вклад в контаминацию ¹⁸F-ФДГ отечественного производства вносят Zn, Al и Cu (*табл. 2*). Их содержание при использовании цитратного буферного раствора выше, чем фосфатного. Следует отметить, что эти же элементные примеси выявлены и в импортных ¹⁸F-ФДГ. Согласно данным литературы, содержание Zn в отдельных образцах составляет 0,072±0,011 [6], 0,25±0,05 [7], 0,121±0,005 ppm [8]; Al — 0,27±0,014 ppm [6]; Cu — 0,052±0,002 ppm [8]. Содержание этих примесей в импортных образцах ниже, чем минимальный уровень их концентраций в российских аналогах. Однако в импортных образцах обнаружены Cr (0,027±0,002 [7]; 0,054±0,007 ppm [8]) и Ni (0,187±0,006 ppm [8]), которые отсутствуют в российских препаратах.

⁶ МУК 4.1.1483-03. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России; 2003.

⁷ Minimum requirements for radiopharmaceuticals. Japan Radiopharmaceuticals Association, Minister of Health, Labour and Welfare Ministerial Notification No. 83 (March 30, 2013).

Таблица 1. Характеристики методики определения элементных примесей в радиофармацевтических препаратах методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой

Table 1. Parameters of identification method for elemental impurities in radiopharmaceuticals using inductively coupled plasma mass spectrometry

Элемент <i>Element</i>	Коэффициент корреляции (r) <i>Correlation coefficient (r)</i>	Предел обнаружения, ppb <i>Limit of detection, ppb</i>	Предел количественного определения, ppb <i>Limit of quantitation, ppb</i>
⁷ Li	0,9995	0,687	2,061
⁹ Be	0,9999	0,004	0,012
²⁷ Al	0,9999	0,093	0,280
⁵¹ V	0,9990	0,024	0,073
⁵² Cr	0,9900	0,409	1,228
⁵⁵ Mn	0,9961	0,117	0,351
⁵⁷ Fe	0,9983	75,99	227,9
⁵⁹ Co	0,9955	0,010	0,031
⁶⁰ Ni	0,9994	0,051	0,154
⁶⁵ Cu	0,9998	0,417	1,251
⁶⁶ Zn	0,9999	1,345	4,035
⁷¹ Ga	0,9917	0,043	0,130
⁷² Ge	0,9997	0,117	0,350
⁷⁵ As	0,9999	0,081	0,244
⁷⁷ Se	0,9999	0,369	1,108
⁹³ Nb	0,9995	0,000	0,001
⁹⁵ Mo	0,9989	0,022	0,065
¹⁰³ Rh	0,9998	0,001	0,002
¹⁰⁵ Pd	0,9997	0,004	0,011
¹⁰⁷ Ag	0,9959	0,036	0,108
¹¹¹ Cd	0,9893	0,002	0,005
¹¹⁸ Sn	0,9949	0,349	1,047
¹²¹ Sb	0,9978	0,029	0,086
¹³⁷ Ba	0,9997	0,014	0,042
¹⁸² W	0,9987	0,001	0,002
¹⁸⁹ Os	0,9999	0,010	0,029
¹⁹³ Ir	0,9999	0,002	0,006
¹⁹⁵ Pt	0,9998	0,013	0,039
¹⁹⁷ Au	0,9998	0,005	0,015
²⁰² Hg	0,9923	0,024	0,072
²⁰⁵ Tl	0,9972	0,016	0,049
²⁰⁸ Pb	0,9923	0,014	0,042
²⁰⁹ Bi	0,9897	0,002	0,006

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Таблица 2. Уровни элементной контаминации образцов флуордезоксиглюкозы [¹⁸F]

Table 2. Elemental contamination, fluorodeoxyglucose [¹⁸F] samples

Элемент Element	C _{min} , ppm	C _{med} , ppm	C _{max} , ppm
	Цитратный буфер Citrate buffer		
Al	1,65	4,15	10,2
Cu	0,026	0,439	0,822
Zn	0,084	4,42	23,4
Ba	0,002	0,013	0,218
Li	0,005	0,031	0,095
	Фосфатный буфер Phosphate buffer		
Al	0,006	0,007	0,059
Cu	0,322	0,419	0,554
Zn	2,39	3,04	4,34
Ba	ниже предела количественного обнаружения / $\leq$ Limit of quantitation		
Li	ниже предела количественного обнаружения / $\leq$ Limit of quantitation		

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. C_{min} – минимальная обнаруженная концентрация, C_{med} – медиана обнаруженных концентраций, C_{max} – максимальная обнаруженная концентрация.

Note. C_{min}, minimum detectable concentration, C_{med}, median detectable concentration, C_{max}, maximum detectable concentration.

Основным источником контаминации данного препарата алюминием являются алюмооксидные сорбенты, использующиеся для выделения и очистки радионуклида [9, 10]. Источником контаминации ¹⁸F-ФДГ цинком, по нашему предположению, является материал мишени, так как данный элемент обнаружен в картриджах после прохождения через них водных смывов с тела и окна мишени [11]. Кроме того, потенциальными источниками элементных примесей являются применяемые при производстве реагенты, не обладающие достаточной чистотой [7].

¹⁸F-ПСМА-1007 – трансмембранный белок, используется в качестве радиоактивно-меченного индикатора в ПЭТ, нацеленного на специфический мембранный антиген простаты (PSMA). Благодаря метке ¹⁸F и высокой фармакокинетической активности этот ПЭТ-индикатор является мощным инструментом для визуализации новообразований простаты [12]. Кроме того, ПСМА-1007 может быть использован в качестве транспортного средства для переноса цитотоксических препаратов, направленных именно на раковые клетки простаты, с минимальным повреждением соседних здоровых клеток [13]. Монография на данный препарат приведена только в Европейской фармакопее⁸, при этом

перечень нормируемых элементных примесей с соответствующими пределами их содержания в ней отсутствует.

По результатам наших исследований, максимальный вклад в контаминацию данного препарата вносят Zn (C_{min}=7,05; C_{med}=26,7; C_{max}=46,5 ppm) и Al (C_{min}=0,622; C_{med}=12,2; C_{max}=24,4 ppm). В заметных количествах присутствуют Cu (C_{min}=0,079; C_{med}=0,638; C_{max}=1,10 ppm), Fe (C_{min}=0,003; C_{med}=0,459; C_{max}=1,05 ppm) и Li (C_{min}=0,022; C_{med}=0,322; C_{max}=0,698 ppm). Концентрация остальных определяемых элементов находится ниже пределов обнаружения. Высокое содержание Zn в данном РФЛП объясняется тем, что исходное сырье (ПСМА-1007) является цинксодержащим металлоферментом [14], в котором Zn²⁺ бидентатно связан с активными сайтами мембранного гликопротеина [15]. Основным источником примеси Al в ¹⁸F-ПСМА-1007, аналогично ¹⁸F-ФДГ, являются алюмооксидные сорбенты, используемые для выделения и очистки данного радионуклида [9, 10]. Для понимания источников контаминации ¹⁸F-ПСМА-1007 элементами Cu, Li и Fe необходимо провести дополнительный элементный анализ набора реагентов и расходных материалов. Данные литературы об элементном анализе ¹⁸F-ПСМА-1007 нами не обнаружены.

⁸ 04/2024:3116 PSMA-1007 (¹⁸F) Injection. European Pharmacopoeia. 11.8 ed. Strasbourg; EDQM: 2025.

Натрия йодид (^{131}I) изотонический раствор.

Избирательное накопление ^{131}I в щитовидной железе позволяет использовать данный РФЛП для лечения гипертиреоза, эутиреоидного многоузлового зоба [16], а также рака щитовидной железы [17]. Монографии на данный препарат содержатся в ГФ РФ, Фармакопее США, Европейской, Китайской, Японской, Корейской и Индийской фармакопеях. ГФ РФ нормирует остаточное содержание в нем йодида, но ни одна из фармакопей не нормирует содержание примесей металлов.

В исследованных нами образцах данного препарата обнаружено заметное количество меди ($C_{\min}=0,0$; $C_{\text{med}}=0,760$; $C_{\max}=1,18$ ppm), цинка ($C_{\min}=0,0$; $C_{\text{med}}=0,002$; $C_{\max}=0,951$ ppm), алюминия ($C_{\min}=0,009$; $C_{\text{med}}=0,057$; $C_{\max}=0,564$ ppm). Примесь бария присутствует в меньших количествах ($C_{\min}=0,0$; $C_{\text{med}}=0,005$; $C_{\max}=0,167$ ppm). Концентрация остальных определяемых элементов находится ниже пределов обнаружения.

Натрия о-йодгиппурат (^{131}I) используют для диагностики функционального состояния почек у взрослых⁹. Уже более 50 лет он считается золотым стандартом для оценки эффективного почечного плазменного потока [18]. По данным скорости выведения препарата из организма, величинам и временным характеристикам накопления и выведения препарата почками определяют их функциональное состояние [19]. Монографии на натрия о-йодгиппурат (^{131}I) содержатся в ГФ РФ, Европейской, Китайской, Японской и Корейской фармакопеях. Ни в одной из них содержание элементных примесей не нормируется.

В данном препарате отечественного производства нами обнаружено незначительное количество примесей следующих элементов: алюминия ($C_{\min}=0,212$; $C_{\text{med}}=0,219$; $C_{\max}=0,238$ ppm), бария ($C_{\min}=0,013$; $C_{\text{med}}=0,014$; $C_{\max}=0,018$ ppm) и цинка ($C_{\min}=0,651$; $C_{\text{med}}=0,745$; $C_{\max}=0,877$ ppm). Содержание остальных элементов находится на уровне ниже предела обнаружения.

Йобенгуан [^{123}I] (^{123}I -МИБГ) широко используется для диагностики сердечно-сосудистых, онкологических и нейродегенеративных заболеваний [20, 21]. Монографии на данный препарат приведены в ГФ РФ, Европейской, Японской фармакопеях и фармакопее США. Следует отметить, что в ГФ РФ и Европейской фармакопеях прямо указано, что в препарате может содержаться остаточное количество меди из катализатора,

однако нормы предельного содержания этого элемента не приведены. Остаточное содержание этого элемента в ^{123}I -МИБГ не влияет на его производство и применение, напротив, использование катализатора на основе меди обеспечивает полноту протекания реакции радиойодирования без образования других побочных продуктов [22].

Исследуемые образцы ^{123}I -МИБГ получены реакцией каталитического изотопного обмена стабильного йода на радионуклид. Уровень содержания элементных примесей в данном препарате низок. Обнаружено незначительное содержание алюминия ($C_{\min}=0,033$; $C_{\text{med}}=0,095$; $C_{\max}=0,212$ ppm), меди ($C_{\min}=0,326$; $C_{\text{med}}=0,506$; $C_{\max}=0,624$ ppm), бария ($C_{\min}=0,023$; $C_{\text{med}}=0,037$; $C_{\max}=0,038$ ppm) и лития ($C_{\min}=0,028$; $C_{\text{med}}=0,032$; $C_{\max}=0,038$ ppm). Содержание остальных элементов находится на уровне ниже предела обнаружения.

Натрия пертехнетат ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) применяется для сцинтиграфии щитовидной и слюнных желез. Накапливаясь в щитовидной железе, он, в отличие от натрия йодида (^{131}I), не участвует в синтезе тиреоидных гормонов [23]. Это обстоятельство позволяет использовать натрия пертехнетат ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) для сцинтиграфических исследований щитовидной железы на фоне применения антитиреоидных препаратов, блокирующих захват йода щитовидной железой [24]. Кроме того, физические характеристики этого радионуклида хорошо подходят для ОФЭКТ-исследований, а его небольшой период полураспада приводит к минимальной лучевой нагрузке на пациента [25].

Испытуемые образцы натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) были получены через 12 ч после первого элюирования генератора $^{99\text{m}}\text{Tc}$ со сроком экспозиции не более 3 сут. Максимальный вклад в контаминацию натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) вносят Al ($C_{\min}=0,015$; $C_{\text{med}}=0,045$; $C_{\max}=0,802$ ppm) и Zn ($C_{\min}=0,054$; $C_{\text{med}}=0,135$; $C_{\max}=0,264$ ppm), Cu ($C_{\min}=0,0$; $C_{\text{med}}=0,033$; $C_{\max}=0,042$ ppm) и Mn ($C_{\min}=0,007$; $C_{\text{med}}=0,261$; $C_{\max}=1,83$ ppm). Содержание остальных элементов находится на уровне ниже предела обнаружения.

Алюминий — химическая примесь, о которой чаще всего сообщается при производстве натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) с помощью генератора на основе ^{99}Mo . Катионы алюминия образуются при адсорбции ^{99}Mo , когда сорбционная колонка, наполненная оксидом алюминия, подвергается воздействию сильноокислой среды [26, 27]. Хотя

⁹ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5dc19fce-78f0-4fda-b308-083ca3113607

последующая промывка генератора удаляет почти все ионы Al^{+3} , полная очистка препарата от этой примеси практически невозможна [26]. При концентрациях ≥ 10 ppm Al образует с анионным пертехнетатом (^{99m}Tc) комплексы, которые накапливаются преимущественно в печени [28], что изменяет биораспределение данного РФЛП и негативно сказывается на эффективности диагностики патологических процессов щитовидной железы. В связи с этим требования к контролю остаточного содержания алюминия в натрия пертехнетате (^{99m}Tc) приведены практически во всех мировых фармакопеях [1]. Содержание алюминия во всех исследованных образцах натрия пертехнетата (^{99m}Tc) соответствует фармакопейным требованиям ГФ РФ XV изд. ($\leq 5,0$ мкг/мл)¹⁰.

Следует отметить, что в производстве исследованных образцов «Натрия пертехнетат (^{99m}Tc) раствор для инъекций» используют отечественные генераторы ГТ-4К, содержащие сорбционные колонки с сорбентом, упакованным слоями. Один из слоев содержит оксид алюминия в кислой форме, другой – силикагель, модифицированный оксидом марганца (IV) [29]. Такой сорбент является дополнительным источником контаминации РФЛП марганцем.

Обращает на себя внимание наличие примесей Al, Zn, Cu в большинстве проанализированных РФЛП (рис. 1). Наибольшие значения медианных уровней содержания примесей меди характерны

для препаратов ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -ПСМА-1007, натрия йодид (^{131}I) и МИБГ (^{123}I). Эти уровни близки между собой (среднее значение медианы $0,55 \pm 0,18$ ppm). В препарате натрия йодогиппурат (^{131}I) данный элемент отсутствует. По уровню контаминации алюминием и цинком резко выделяется препарат ^{18}F -ПСМА-1007, на втором месте по загрязненности этими элементами находится ^{18}F -ФДГ, полученный с использованием цитратного буфера. Наименее загрязненным по показателю «элементные примеси» является натрия пертехнетат (^{99m}Tc).

Необходимо подчеркнуть, что Al и Zn относятся к элементам с неустановленными значениями допустимого суточного воздействия вследствие их низкой токсичности, а Cu – к третьему классу токсичности¹¹. Однако контроль над содержанием элементных примесей в РФЛП основывается не на оценке рисков их токсичного воздействия на организм человека, а на оценке рисков их негативного влияния на качественные характеристики препарата [1]. Принято считать, что если целью является излечение от онкологического заболевания, то даже значительные побочные эффекты, связанные с токсичностью примесей, являются приемлемыми [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных экспериментальных исследований установлено, что элементные примеси Ag, As, Au, Bi, Be, Cd, Co, Cr, Ga, Ge, Hg, Ir, Mo, Nb, Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Se, Sn, Tl,

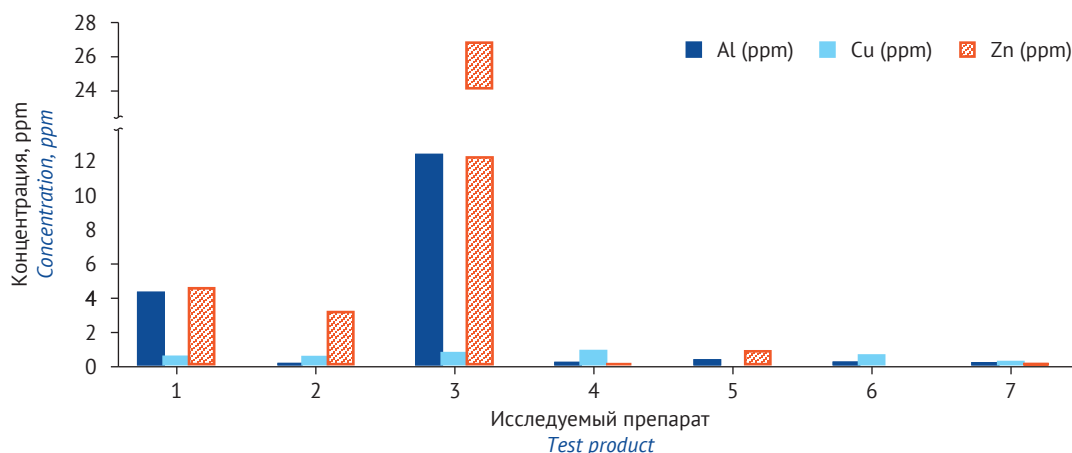


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Медианные уровни контаминации элементами Al, Cu, Zn радиофармацевтических препаратов: 1 – ^{18}F -флуордезоксиглюкоза (цитратный буфер), 2 – ^{18}F -флуордезоксиглюкоза (фосфатный буфер), 3 – ^{18}F -простатспецифический мембранный антиген, 4 – натрия йодид ^{131}I , 5 – натрия йодогиппурат ^{131}I , 6 – йобенгуан ^{123}I , 7 – натрия пертехнетат ^{99m}Tc

Fig. 1. Median contamination of Al, Cu, and Zn in analysed radiopharmaceuticals. 1, ^{18}F Fluorodeoxyglucose (^{18}F) (citric buffer); 2, ^{18}F Fluorodeoxyglucose (^{18}F) (phosphate buffer); 3, ^{18}F - prostate-specific membrane antigen; 4, sodium iodide ^{131}I ; 5, sodium iodohippurate ^{131}I ; 6, iobenguane ^{123}I (^{123}I); 7, sodium pertechnetate ^{99m}Tc

¹⁰ ФС.3.5.0011 Натрия пертехнетат (^{99m}Tc), раствор для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

V, W не обнаружены ни в одном из анализируемых РФЛП. Практически во всех анализируемых РФЛП максимальный уровень в элементную контаминацию вносят элементы Al, Zn, Cu, которые относятся к категории нетоксичных или малотоксичных. Контроль над ними необходим в том случае, если они оказывают негативное влияние на качество РФЛП. В ОФЭКТ-РФЛП содержится значительно меньше элементных примесей по сравнению с ПЭТ-РФЛП. Во флуордезоксиглюкозе (^{18}F) уровень элементной контаминации во многом зависит от используемого

буферного раствора. Для точного понимания источников элементной контаминации исследованных РФЛП необходимо проведение дополнительного анализа элементных примесей исходных материалов, реактивов и полупродуктов на всех стадиях технологического процесса. Кроме того, планируется разработка и валидация конкретных методик определения содержания, выявленных на этапе предварительного мониторинга элементных примесей, дающих максимальный вклад в контаминацию каждого из проанализированных РФЛП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шукин ВМ, Кузьмина НЕ, Рузиев РД и др. Фармакопейные требования к содержанию элементных примесей в радиофармацевтических лекарственных препаратах (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(4):421–33. Shchukin VM, Kuz'mina NE, Ruziev RD, et al. Pharmacopoeial requirements for elemental impurities in radiopharmaceuticals (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(4):421–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-751>
2. Нуркенов СА, Баратова АА, Туриқбаев К. Исследование онкозаболеваний на основе ^{18}F (FDG) и $^{99\text{m}}\text{Tc}$. *Вестник Казахского национального женского педагогического университета*. 2019;(4):53–60. Nurkenov SA, Baratova AA, Turikbayev K. Research of oncological diseases on the basis of ^{18}F (FDG) and $^{99\text{m}}\text{Tc}$. *Bulletin of Kazakh National Women's Teacher Training University*. 2019;(4):53–60 (In Russ.). EDN: [KAYSNM](https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-751)
3. Субботин АС, Пронин АИ, Оджарова АА, Комарова МА. Особенности накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в опухолевой ткани при множественной миеломе. *Онкогематология*. 2021;16(3):40–9. Subbotin AS, Pronin AI, Odzhargova AA, Komarova MA. Features of ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake in multiple myeloma. *Oncohematology*. 2021;16(3):40–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2021-16-3-40-49>
4. Long JZ, Jacobson MS, Hung JC. Comparison of FASTlab ^{18}F -FDG production using phosphate and citrate buffer cassettes. *J Nucl Med Technol*. 2013;41(1):32–4. <https://doi.org/10.2967/jnmt.112.112649>
5. Lodi F, Boschi S. Quality control of PET radiopharmaceuticals. In: Khalil M, ed. *Basic Science of PET Imaging*. Springer Cham; 2016. P. 105–26. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40070-9_5
6. Tavares AT, Martins PDA, Fukumori NTO, et al. Multielemental determination of trace elements in radiopharmaceuticals produced at the radiopharmacy center using ICP-OES technique. *International Nuclear Atlantic Conference (INAC 2013)*. Recife, PE (Brazil); 2013.
7. Kilian K, Chabecki B, Kiec J, et al. Synthesis, quality control and determination of metallic impurities in ^{18}F -fluorodeoxyglucose production process. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2014;19(1):22–31. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2014.03.001>
8. Kilian K, Pęgieł M, Pękał A, Pyrżyńska K. Distribution and separation of metallic and radionuclidic impurities in the production of ^{18}F -fluorodeoxyglucose. *J Radioanal Nucl Chem*. 2016;307:1037–43. <https://doi.org/10.1007/s10967-015-4328-6>
9. Chochevska M, Velichkovska M, Lazareva MA, et al. Evaluation of factors with potential influence on [^{18}F]FDG radiochemical synthesis yield. *Appl Radiat Isot*. 2023;199:110900. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2023.110900>
10. Kumar R, Kumar A, Kumar A, et al. Significance of cartridges and resins used in a purification column during ^{18}F -fluorodeoxyglucose synthesis. *Indian J Nucl Med*. 2022;37(4):318–22. https://doi.org/10.4103/ijnm.ijnm_14_22
11. Бринкевич ДИ, Бринкевич СД, Барановский ОА и др. Долгоживущие радионуклиды в производстве 2- ^{18}F фтордезоксиглюкозы. *Медицинская физика*. 2018;(1):80–8. Brinkevich DI, Brinkevich SD, Baranovskii OA, et al. Long-lived radionuclides at production of 2- ^{18}F fluorodeoxyglucose. *Medical Physics*. 2018;(1):80–8 (In Russ.). EDN: [XMGXJR](https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2023.110900)
12. Тер-Ованесов МД, Ягудаев ДМ, Аниканова ЕВ, Медведев КИ. Олигометастатический рак предстательной железы: локальное лечение и метастазнаправленная терапия. *Онкоурология*. 2024;20(1):146–52. Ter-Ovanesov MD, Yagudaev DM, Anikanova EV, Medvedev KI. Oligometastatic prostate cancer: local treatment and metastasis-directed therapy. *Cancer Urology*. 2024;20(1):146–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-146-152>
13. Okarvi SM. Recent developments of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-specific radiopharmaceuticals for precise imaging and therapy of prostate cancer: an overview. *Clin Transl Imaging*. 2019;(7):189–208. <https://doi.org/10.1007/s40336-019-00326-3>
14. Леонтьев АВ, Рубцова НА, Халимон АИ и др. Применение радиомеченных лигандов к простатспецифическому мембранному антигену для определения локализации биохимического рецидива рака предстательной железы методом ПЭТ/КТ (обзор литературы). *Медицинская визуализация*. 2018;(3):81–97. Leontyev AV, Rubtsova NA, Khalimon AI, et al. Application of radiolabeled ligands to the prostate-specific membrane antigen for determine localization of biochemical recurrence of prostate cancer by PET/CT (literature review). *Medical Visualization*. 2018;(3):81–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-3-81-97>
15. Pastorino S, Riondato M, Uccelli L, et al. Toward the discovery and development of PSMA targeted inhibitors for nuclear medicine applications. *Curr Radiopharm*. 2020;13(1):63–79. <https://doi.org/10.2174/1874471012666190729151540>
16. Giovanella L, Avram AM, Ovčariček PP, Clerc J. Thyroid functional and molecular imaging. *Presse Med*. 2022;51(2):104116. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2022.104116>
17. Happel C, Kranert WT, Bockisch B, et al. The influence of thyroid hormone medication on intra-therapeutic half-life of ^{131}I during radioiodine therapy of solitary toxic thyroid

¹¹ ОФС.1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

- nodules. *Sci Rep.* 2022;12(1):3925. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18170-3>
18. Pathuri G, Hedrick AF, Awasthi V, et al. Synthesis and *in vivo* evaluation of ortho- ^{124}I iodohippurate for PET renography in healthy rats. *Appl Radiat Isot.* 2016;(115):251–5. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2016.07.002>
 19. Taylor AT. Nuclear medicine imaging techniques of the kidney. In: Ahmadzadehfah H, Biersack HJ, Freeman L, Zuckier L, eds. *Clinical nuclear medicine*. Springer Cham; 2020. P. 323–55. https://doi.org/10.1007/978-3-030-39457-8_8
 20. Chang MC, Peng CL, Chen CT, et al. Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine (I-123 MIBG) in clinical applications: A comprehensive review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(12):1563. <https://doi.org/10.3390/ph17121563>
 21. Monzio Compagnoni G, Appollonio I, Ferrarese C. The role of ^{123}I -MIBG cardiac scintigraphy in the differential diagnosis between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurol Sci.* 2024;45(8):3599–609. <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07476-x>
 22. McErlain H, Andrews MJ, Watson AJ, et al. Ligand-enabled copper-mediated radioiodination of arenes. *Org Lett.* 2024;26(7):1528–32. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c00356>
 23. Lv X, Yin L, Wu W, et al. Quantitative scintigraphy evaluated the relationship between ^{131}I therapy and salivary glands function in DTC patients: A retrospective analysis. *J Healthc Eng.* 2022;7640405. <https://doi.org/10.1155/2022/7640405>
 24. Chen YC, Chen HY, Hsu CH. Recent advances in salivary scintigraphic evaluation of salivary gland function. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7):1173. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071173>
 25. MacPherson DS, Fung K, Cook BE, et al. A brief overview of metal complexes as nuclear imaging agents. *Dalton Trans.* 2019;48(39):14547–65. <https://doi.org/10.1039/c9dt03039e>
 26. Ahmad M, Pervez S, Hussain S, et al. Evaluation of Pakgen $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators loaded with indigenous fission $^{99\text{m}}\text{Mo}$. *Radiochimica Acta.* 2012;100(10):793–801. <https://doi.org/10.1524/ract.2012.1945>
 27. Vallabhajosula S, Killeen RP, Osborne JR. Altered biodistribution of radiopharmaceuticals: role of radiochemical/pharmaceutical purity, physiological, and pharmacologic factors. *Semin Nucl Med.* 2010;40(4):220–41. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2010.02.004>
 28. Shukla SK. Effect of aluminium impurities in the generator-produced pertechnetate- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ion on thyroid scintigrams. *Eur J Nucl Med.* 1977;2(3):137–41. <https://doi.org/10.1007/bf00257269>
 29. Дуфлот ВР, Китаева НК, Ильичева НС. Генератор технеция- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ с сульфо-карбоксилированным катионнообменным защитным слоем и способ его получения Патент Российской Федерации № 2443030 C2; 2012. Дуфлот ВР, Китаева НК, Ильичева НС. Technetium- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator with sulfo-carboxylated cation-exchanging protective layer and the method of its production. Patent of the Russian Federation No. 2443030 C2; 2012 (In Russ.). EDN: GEUXQE
 30. Трякин АА, Бесова НС, Волков НМ и др. Общие принципы проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3s2-1):28–41. Tryakin AA, Besova NS, Volkov NM, et al. General principles of antitumor drug therapy. *Malignant Tumours.* 2023;13(3s2-1):28–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-28-41>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Ю.Н. Швецова — получение экспериментальных данных, обработка результатов; А.А. Ерина — пробоподготовка, получение экспериментальных данных; В.М. Шукин — поиск и анализ литературных данных, написание текста рукописи; Н.Е. Кузьмина — дизайн исследования, интерпретация результатов исследования, критический пересмотр текста рукописи; Р.Д. Рузиев, Д.А. Припадчев, М.А. Кузнецов — работа с образцами, редактирование рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Yulia N. Shvetsova obtained experimental data and processed the results. Alina A. Erina prepared samples and obtained experimental data. Viktor M. Shchukin searched and analysed literature data, and wrote the text of the article. Natalia E. Kuzmina designed the study, interpreted the study results, and revised the manuscript text. Ramzes D. Ruziev worked with test samples and edited the manuscript. Dmitrii A. Pripadchev worked with test samples and edited the manuscript. Mikhail A. Kuznetsov worked with test samples and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Швецова Юлия Николаевна / Yulia N. Shvetsova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2125-6174>

Ерина Алина Андреевна / Alina A. Erina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-7204>

Шукин Виктор Михайлович, канд. фарм. наук / Viktor M. Shchukin, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-0950>

Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук / Natalia E. Kuz'mina, Dr. Sci. (Chem.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>

Рузиев Рамзес Джауланович, канд. хим. наук / Ramzes D. Ruziev, Cand. Sci. (Chem.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2732-2435>

Припадчев Дмитрий Анатольевич, канд. хим. наук / Dmitrii A. Pripadchev, Cand. Sci. (Chem.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2936-3617>

Кузнецов Михаил Анатольевич / Mikhail A. Kuznetsov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-152X>

Поступила 20.05.2025

После доработки 02.07.2025

Принята к публикации 07.08.2025

Received 20 May 2025

Revised 2 July 2025

Accepted 7 August 2025