

Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств



ГЛАВНАЯ ТЕМА:

Радиофармпрепараты: разработка, регистрация,
контроль качества, применение

QR-гид: документы в мгновенном доступе

Нормативные правовые акты, регулирующие производство и применение радиофармацевтических лекарственных средств



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».



Федеральный закон от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, № 14, ст. 1650; 2020, № 29, ст. 4504).



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».



Федеральный закон от 26 июня 2008 г. № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2008, № 26, ст. 3021).



Общая фармакопейная статья Государственной фармакопеи Российской Федерации «Радиофармацевтические лекарственные препараты. ОФС.1.11.0001.15».



Приказ Минздрава России от 31 июля 2020 г. № 780н «Об утверждении видов аптечных организаций» (Зарегистрировано в Минюсте России 17.09.2020 г., регистрационный № 59929).



Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815; 2020, № 29, ст. 4516).



Федеральный закон от 9 января 1996 г. № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1996, № 3, ст. 141; 2011, № 30, 4596).



Приказ Минздрава России от 12 ноября 2020 г. № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» (Зарегистрировано в Минюсте России 11.12.2020, регистрационный № 61409).



Приказ Минздрава России от 26 октября 2015 г. № 751н «Об утверждении Правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» (зарегистрирован в Минюсте России 21 апреля 2016 г., регистрационный № 41897).



Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 7 июля 2009 г. № 47 «Об утверждении СанПиН 2.6.1.2523-09» (зарегистрировано в Минюсте России 14 августа 2009 г., регистрационный № 14534).

Расширенный перечень нормативных документов в области регулирования экспертизы и регистрации лекарственных средств представлен на сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России <https://www.regmed.ru> в разделе «Документы».



Уважаемые коллеги!

Онкологические заболевания продолжают оставаться одними из основных причин смертности и сокращения продолжительности жизни во всем мире. Радиофармацевтические препараты предоставляют уникальную возможность раннего выявления в организме опухолевого процесса, а также таргетной доставки лекарственных препаратов на основе радионуклидов в пораженные ткани в терапевтических целях. За последние годы произошел прорыв в развитии радионуклидной диагностики и терапии, раз-

работке и применении новых радионуклидных носителей и их комбинаций с лекарственными препаратами и медицинскими изделиями.

Данный номер журнала посвящен радиофармацевтическим лекарственным препаратам. Ведущие специалисты в области радиохимии, радиоизотопных методов исследования, радионуклидной диагностики и терапии обсуждают перспективы применения радиофармацевтических лекарственных препаратов в мире и Российской Федерации, особенности законодательного регулирования обращения радиофармацевтических лекарственных препаратов, вопросы их разработки, регистрации, экспертизы и контроля качества, а также результаты применения новых подходов с использованием этой группы лекарственных средств в диагностике и терапии не только онкологических, но и ревматологических, неврологических, эндокринных и других заболеваний.

Надеемся, что материалы данного номера журнала окажутся полезными широкому кругу специалистов — фармацевтам, химикам, врачам различных специальностей.

A stylized handwritten signature in blue ink.

*Искренне ваша,
главный редактор*

**Косенко
Валентина Владимировна**

Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств

Рецензируемый научно-практический журнал

Учредитель и издатель:

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Главный редактор:

Косенко Валентина Владимировна,
канд. фарм. наук

Шеф-редактор:

Федотова О.Ф.
тел.: +7 (495) 121-06-00 (доб. 63-05)
Fedotovaof@expmed.ru

Ответственный редактор:

Гойкалова О.Ю., канд. биол. наук, доц.

Научные редакторы:

Молчан Н.В., канд. фарм. наук
Хрущева М.Л., канд. хим. наук

Редактор:

Калиничев С.А., канд. фарм. наук

Редактор перевода:

Балтина Л.А.

Адрес учредителя и редакции:

127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2
тел.: +7 (499) 190-18-18
(доб. 63-41, 63-65)
vedomosti@expmed.ru

www.vedomostincesmp.ru

Журнал основан в 2005 году.

Выходит ежеквартально (четыре выпуска в год).

Журнал открытого доступа, индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных:

Chemical Abstracts (CAS), Embase, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Russian Science Citation Index (RSCI), его архив включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек EBSCO, WorldCat, DOAJ, Российская государственная библиотека, Академия Google (Google Scholar), КиберЛенинка, BASE, Dimensions, DOAJ, Open Archives Initiative, ResearchBib, РГБ, Соционет, Research4life, Lens.org, Openaire.eu, Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations и др.

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ – 0,610.

Входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

В журнале освещаются передовые достижения по вопросам стандартизации и оценки качества лекарственных препаратов различных групп, разработки и совершенствования методик фармацевтического анализа, методологии экспертизы лекарственных средств, в том числе по установлению их взаимозаменяемости, обсуждаются новые высокотехнологичные методы доклинических и клинических исследований лекарственных средств, рассматриваются актуальные проблемы фармакологии, клинической медицины, вопросы рационального применения лекарственных препаратов на основе принципов персонализированной терапии.

К публикации в журнале принимаются обзорные и оригинальные статьи, краткие сообщения, методические материалы, тематика которых соответствует медицинским, фармацевтическим и химическим отраслям науки и следующим научным специальностям:

- Промышленная фармация и технология получения лекарств; Фармацевтическая химия, фармакогнозия; Организация фармацевтического дела;
- Фармакология, клиническая фармакология;
- Аналитическая химия.

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается
Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution International 4.0 CC-BY

Подписано в печать:	21.11.2022
Дата выхода в свет	25.11.2022
Подписной индекс	в каталоге «Пресса России» – 57942, в каталоге агентства «Урал-Пресс» – 57942

Редакционная коллегия

Главный редактор

Косенко В.В., канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Петров В.И., академик РАН, д-р мед. наук, проф., ВолгГМУ (Волгоград, Россия)

Родин И.А., д-р хим. наук, проф., МГУ им. М.В. Ломоносова, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Хрущева М.Л., канд. хим. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

Астапенко Е.М., канд. техн. наук, Минздрав России (Москва, Россия)

Бобизода Г.М., д-р биол. наук, д-р фарм. наук, проф., ТГПУ им. С. Айни (Душанбе, Республика Таджикистан)

Бунятян Н.Д., д-р фарм. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Гейн В.Л., д-р хим. наук, проф., ПГФА (Пермь, Россия)

Глаголев С.В., Минздрав России (Москва, Россия)

Горячев Д.В., д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Гравель И.В., д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Дмитриев В.А., канд. мед. наук, Ассоциация российских фармацевтических производителей (Москва, Россия)

Дурнев А.Д., член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., НИИ фармакологии им. В. В. Закусова (Москва, Россия)

Егорова С.Н., д-р фарм. наук, проф., Казанский ГМУ (Казань, Россия)

Звартау Э.Э., д-р мед. наук, проф., Первый СПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Кайтель Сьюзан, Ph.D. (Бонн, Германия)

Ковалева Е.Л., д-р фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Коваленко С.Н., д-р хим. наук, проф., ХНУ им. В. Н. Каразина (Харьков, Украина)

Кузьмина Н.Е., д-р хим. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Макарова М.Н., д-р мед. наук, НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (Ленинградская область, Россия)

Ордабаева С.К., д-р фарм. наук, проф., Южно-Казахстанская медицинская академия (Шымкент, Республика Казахстан)

Прокофьев А.Б., д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Ремезова И.П., д-р фарм. наук, проф., ПМФИ (Пятигорск, Россия)

Рождественский Д.А., канд. мед. наук, Департамент технического регулирования и аккредитации ЕЭК (Москва, Россия)

Самылина И.А., член-корр. РАН, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Сычев Д.А., акад. РАН, д-р мед. наук, проф., РМАНПО (Москва, Россия)

Сюбаев Р.Д., д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Темердашев А.З., д-р хим. наук, КубГУ (Краснодар, Россия)

Тулегенова А.У., д-р фарм. наук, проф., Фармакопейный комитет ЕАЭС (Москва, Россия)

Хохлов А.Л., акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ЯГМУ (Ярославль, Россия)

Шимановский Н.Л., член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

Ягудина Р.И., д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Якушева Е.Н., д-р мед. наук, проф., РязГМУ (Рязань, Россия)

Регистрация	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-82931 от 14 марта 2022 г.
Исполнитель	ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5
Типография	ООО «Издательство «Триада»: 170034, Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514
Тираж	100 экз. Цена свободная

The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

Regulatory Research and Medicine Evaluation

Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya
Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv

A peer-reviewed research and practice journal

Founder and publisher:

Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Editor-in-Chief:

Valentina V. Kosenko,
Cand. Sci. (Pharm.)

Managing Editor:

Olga F. Fedotova
tel.: +7 (495) 121-06-00 (ext. 63-05)
Fedotovaof@expmed.ru

Executive Editor:

Olga Yu. Goykalova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof.

Science Editor:

Nina V. Molchan, Cand. Sci. (Pharm.)
Maria L. Khrushcheva, Cand. Sci. (Chem.)

Editor:

Sergey A. Kalinichev, Cand. Sci. (Pharm.)

Translation Editor:

Liubov A. Baltina

Postal address of the founder and editorial office:

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051
tel.: +7 (499) 190-18-18
(ext. 63-41, 63-65);
vedomosti@expmed.ru

Founded in 2005

Published quarterly (four issues per year)

This is an open access journal indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Russian Science Citation Index (RSCI) including RSCI database, with the archive included in major aggregator databases, such as EBSCO, WorldCat,

DOAJ, Russian State Library, Google Academy (Google Scholar), Cyber-Leninka, BASE, Dimensions, DOAJ, Open Archives Initiative, ResearchBib, RSL, Socionet, Research4life, Lens.org, Openaire.eu, Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations, etc.

The journal's two-year RSCI impact factor is 0.610.

The journal is included in the official List of peer-reviewed scientific journals which guarantee acknowledgement of the published research by the State Commission that grants Candidate of Science and Doctor of Science degrees.

The journal covers advances in the areas of standardisation and quality control of various groups of medicines, development and improvement of analytical test procedures, approaches to evaluation of medicinal products, including assessment of medicine interchangeability, discusses new sophisticated methods of preclinical and clinical research, relevant issues of pharmacology, clinical medicine, rational use of medicines based on personalised medicine principles.

The journal publishes reviews and original articles, brief communications, guidance materials related to medical and pharmaceutical sciences and the following specialist fields:

- Pharmaceutical formulation and manufacturing; Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy; Pharmaceutical management;
- Pharmacology, clinical pharmacology;
- Analytical chemistry.

www.vedomostincesmp.ru

There is no fee for publishing an article and reviewing a manuscript
The content is licensed under Creative Commons Attribution International 4.0 CC-BY

Passed for printing:	21.11.2022
Date of publication:	25.11.2022
Subscription codes	provided in the catalogues of Pressa Rossii – 57942
	provided in the catalogues of Ural-Press agency – 57942

© Compilation, design. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2022

Editorial Board

Editor-in-Chief

Valentina V. Kosenko, Cand. Sci. (Pharm.) (Moscow, Russia)

Deputy Editor-in-Chief

Vladimir I. Petrov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Igor A. Rodin, Dr. Sci. (Chem.), Prof., Lomonosov Moscow State University, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Maria L. Khrushcheva, Cand. Sci. (Chem.) (Moscow, Russia)

Editorial Board Members

Elena M. Astapenko, Cand. Sci. (Tech.), Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Gulomkodir M. Bobizoda, Dr. Sci. (Biol.), Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Aini Tajik State Pedagogical University (Dushanbe, Republic of Tajikistan)

Natalia D. Bunyatyan, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Vladimir L. Gein, Dr. Sci. (Chem.), Prof., Perm State Pharmaceutical Academy (Perm, Russia)

Sergey V. Glagolev, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Irina V. Gravel, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Victor A. Dmitriev, Cand. Sci. (Med.), Association of the Russian Pharmaceutical Manufacturers (Moscow, Russia)

Andrey D. Durnev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Zakusov Institute of Pharmacology (Moscow, Russia)

Svetlana N. Egorova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Edwin E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Susanne Keitel, Ph.D. (Bonn, Germany)

Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Sergey N. Kovalenko, Dr. Sci. (Chem.), Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University (Kharkiv, Ukraine)

Natalia E. Kuz'mina, Dr. Sci. (Chem.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.), Research and Manufacturing Company 'HOME OF PHARMACY' (Leningrad Region, Russia)

Saule K. Ordabaeva, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., South Kazakhstan Medical Academy (Shymkent, Republic of Kazakhstan)

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Irina P. Remezova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute (Pyatigorsk, Russia)

Dmitry A. Rozhdestvensky, Cand. Sci. (Med.), Department for Technical Regulation and Accreditation of the Eurasian Economic Commission (Moscow, Russia)

Irina A. Samylina, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Dmitry A. Sychev, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Rashid D. Syubaev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Azamat Z. Temerdashev, Dr. Sci. (Chem.), Kuban State University (Krasnodar, Russia)

Ardak U. Tulegenova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Pharmacopoeial Committee of the Eurasian Economic Union

Alexander L. Khokhlov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

Nikolay L. Shimanovsky, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Roza I. Yagudina, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Elena N. Yakusheva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia)

Registration	The journal is registered as mass media by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications. Certificate PI No. FS77-82931 dated March 14, 2022
Contract publisher	NEICON ISP LLC: 4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114
Printing office	"Triada" publishing house: 9 Tchaikovsky Ave, office 514, Tver 170034
Print run	100 copies. Free price

Содержание

Том 12, №4 2022

ГЛАВНАЯ ТЕМА:		РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ: РАЗРАБОТКА, РЕГИСТРАЦИЯ, КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ
		АВТОРИТЕТНОЕ МНЕНИЕ
С.Н. Калмыков	356	«Мы должны стремиться к тому, чтобы вернуть России былые позиции в ядерной медицине»
А.Д. Каприн	359	«У радиофармпрепаратов в отечественной медицинской практике большое будущее»
Д.Н. Майстренко	362	«В руках врачей находятся эффективные инструменты, помогающие ранее безнадежным пациентам»
		МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО
А. Джалилиан, А. Корде, В. Старовойтова, Ж. Оссу-мл., А. Конинг, Н. Пессоа Баррадаш, С. Хорак, М. Денеке	364	Радиоизотопные препараты и медицина будущего: взгляд МАГАТЭ
		РЕГУЛИРОВАНИЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
В.В. Косенко, А.А. Трапкова, С.Н. Калмыков	379	Регулирование обращения радиофармацевтических препаратов
С.В. Шатик, Д.Н. Майстренко, А.А. Станжевский	389	Особенности регуляторного статуса радиофармацевтических лекарственных препаратов, изготавливаемых в медицинских организациях
		ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
А.С. Лунёв, К.А. Лунёва, О.Е. Клементьева	395	Исследование фармакокинетики радиофармацевтических препаратов
		КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
Е.Д. Степchenkova, В.К. Тищенко, О.П. Власова, В.М. Петриев, Н.С. Легкодимова, В.В. Крылов, А.В. Федорова, Е.А. Кузенкова, А.А. Остроухов, П.В. Шегай	404	Распределение активности в крови и моче пациентов, получающих системную терапию радиофармпрепаратом с ^{177}Lu и локальную (внутрисуставную) терапию радиофармпрепаратом с ^{188}Re
		БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ
А.А. Трухин, В.Д. Ярцев, М.С. Шеремета, Д.В. Юдаков, М.О. Корчагина, Р.Х. Салимханов, С.В. Гришков	415	Вторичная облитерация слезоотводящих путей при проведении радиойодтерапии ^{131}I дифференцированного рака щитовидной железы
		ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ
О.Е. Молчанов, Д.Н. Майстренко, А.А. Станжевский	425	Возможности тераностики в визуализации микроокружения опухоли и элиминации его иммуносупрессивных компонентов
А.В. Леонтьев, М.М. Ходжибекова, А.И. Халимон, М.Т. Кулиев, Г.Ф. Хамадеева, Т.Л. Антонеvская, Т.Н. Лазутина, А.Д. Каприн	444	Роль ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике рака шейки матки
		КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
А.А. Ларенков, Ю.А. Митрофанов, М.Г. Рахимов	455	Особенности и практические аспекты определения радиохимической чистоты рецепторспецифичных препаратов лютеция-177 на примере ^{177}Lu -PSMA-617
	468	БЛАГОДАРНОСТИ РЕЦЕНЗЕНТАМ

Contents

Volume 12, No. 4 2022

MAIN TOPIC:		RADIOPHARMACEUTICALS: DEVELOPMENT, REGISTRATION, QUALITY CONTROL, AND USE
		AUTHORITATIVE OPINION
S.N. Kalmykov	356	"We should strive to attain Russia's former standing in nuclear medicine"
A.D. Kaprin	359	"There is a great future for radiopharmaceuticals in Russian medical practice"
D.N. Maystrenko	362	"Nowadays, doctors have effective tools to treat patients who would have been considered incurable in the past"
		INTERNATIONAL COOPERATION
A. Jalilian, A. Korde, V. Starovoitova, J. Osso Jr., A. Koning, N. Pessoa Barradas, C. Horak, M. Denecke	364	Radioisotope Products and the Medicine of the Future: an IAEA Perspective
		REGULATION OF MEDICINES
V.V. Kosenko, A.A. Trapkova, S.N. Kalmykov	379	Regulation of Radiopharmaceutical Products
S.V. Shatik, D.N. Maystrenko, A.A. Stanzhevskiy	389	Peculiarities of the Regulatory Status of Radiopharmaceuticals Manufactured in Medical Organisations
		PRE-CLINICAL STUDIES
A.S. Lunev, K.A. Lunyova, O.E. Klementyeva	395	Pharmacokinetic Studies of Radiopharmaceuticals
		CLINICAL STUDIES
E.D. Stepchenkova, V.K. Tishchenko, O.P. Vlasova, V.M. Petriev, N.S. Legkodimova, V.V. Krylov, A.V. Fedorova, E.A. Kuzenkova, A.A. Ostroukhoff, P.V. Shegai	404	Radioactivity Distribution in the Blood and Urine of Patients Receiving Systemic Therapy with a ¹⁷⁷ Lu Radiopharmaceutical and Local (Intra-Articular) Therapy with a ¹⁸⁸ Re Radiopharmaceutical
		SAFETY OF MEDICINAL PRODUCTS
A.A. Trukhin, V.D. Yartsev, M.S. Sheremeta, D.V. Yudakov, M.O. Korchagina, R.Kh. Salimkhanov, S.V. Grishkov	415	Nasolacrimal Duct Obstruction Secondary to Radioactive Iodine-131 Therapy for Differentiated Thyroid Cancer
		DISEASE DIAGNOSTICS
O.E. Molchanov, D.N. Maystrenko, A.A. Stanzhevskiy	425	Potential of Theranostics in Visualisation of the Tumour Microenvironment and Elimination of Its Immunosuppressive Components
A.V. Leontyev, M.M. Khodzhbekova, A.I. Khalimon, M.T. Kuliev, G.F. Khamadeeva, T.L. Antonevskaya, T.N. Lazutina, A.D. Kaprin	444	¹⁸ F-FDG PET/CT in the Diagnosis of Cervical Cancer
		QUALITY CONTROL OF MEDICINES
A.A. Larenkov, Yu.A. Mitrofanov, M.G. Rakhimov	455	Features and Practical Aspects of Radiochemical Purity Determination of Receptor-Specific Lu-177 Radiopharmaceuticals as Exemplified by [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617
468		THANK YOU TO ALL OUR REVIEWERS



<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-356-358>

Степан КАЛМЫКОВ:
**«Мы должны стремиться
к тому, чтобы вернуть
России былые позиции
в ядерной медицине»**

Современная отечественная наука призвана решать не только сугубо научные, но и прикладные задачи, способствовать развитию реального сектора экономики во имя укрепления научной и технической мощи России. Одним из наиболее востребованных направлений медицинской науки является ядерная медицина, которая занимается разработкой и применением радиофармацевтических препаратов в диагностике и лечении.

В Российской академии наук это направление, в основе своей связанное с химией и биологией, с недавнего времени курирует вице-президент РАН, академик Степан Николаевич КАЛМЫКОВ — доктор химических наук, декан химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, заместитель председателя Межведомственного научного совета по радиохимии.

Эта ответственная должность — свидетельство несомненных заслуг С.Н. Калмыкова в области химии. Разработка методов получения радионуклидов медицинского назначения — лишь часть его личного вклада в отечественную фундаментальную науку.

— Степан Николаевич, вы давно и успешно занимаетесь фундаментальными научными исследованиями в области ядерной химии и ядерной медицины, лично принимали участие в разработке радиофармацевтических лекарственных препаратов. Скажите, пожалуйста, какими вы видите пути развития радиофармацевтики?

Ядерная медицина использует радиофармацевтические препараты в диагностике и лечении

целого ряда заболеваний — онкологических, кардиологических, нейродегенеративных, которые сегодня являются причиной смерти большого количества людей. На рынке медицинских услуг пока доминируют диагностические радиофармацевтические препараты (РФП), что вполне объяснимо: развитие таргетной терапии неразрывно связано с высокоточной диагностикой, где практически невозможно обойтись без циклотронных продуктов. Терапевтические процедуры с применением РФП охватывают значительно меньше пациентов, потому что назначаются по целому ряду показаний после неизотопных методов лечения. Вместе с тем рост объемов рынка терапевтических радионуклидов поразительный — примерно 40% за последние три года.

Следует отметить, что ряд препаратов может применяться как в диагностических, так и в лечебных целях. В первую очередь мы говорим о применении тераностических препаратов, которые позволяют проводить молекулярную диагностику методом позитронно-эмиссионной либо однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с одновременным локальным облучением, что оказывает терапевтическое воздействие. Такой эффект достигается за счет того, что один и тот же радионуклид может испускать частицы либо кванты, которые могут использоваться для визуализации, и в то же время такие частицы (например, альфа-частицы, бета-излучение, электроны Оже, конверсионные электроны), которые обеспечивают терапевтический эффект. То есть схемы распада

позволяют использовать один радионуклид в различных целях.

Второй вариант применения тераностических препаратов: использование изотопных смесей, например смеси меди-64, которая позволяет визуализировать раковую опухоль или иную патологию, и меди-67, которая испускает бета-частицы, обладающие терапевтическим действием. В качестве подобных пар радиоактивных изотопов можно использовать как изотопы одного и того же элемента, так и разных химических элементов с близкими свойствами, например технеций и рений.

Разработка и применение строго терапевтических препаратов, на мой взгляд, тоже имеют очень большие перспективы. Речь идет об использовании радионуклидов, которые испускают частицы с коротким пробегом, но с высокой линейной передачей энергии, то есть те, которые высвобождают большое количество энергии на коротком пути. Видимо, доля бета-излучателей в ассортименте препаратов будет постепенно уменьшаться, поскольку пробег бета-частиц в тканях может быть достаточно большим, что приводит к негативному воздействию на здоровые ткани. Препараты, генерирующие частицы другого рода, — альфа-излучатели, Оже-излучатели, излучатели конверсионных электронов — позволяют реализовать локальную мощную лучевую терапию. Пробег альфа-частиц составляет несколько клеточных диаметров, а электронов Оже или конверсионных электронов — вообще нанометры. При таком облучении можно точно воздействовать непосредственно на ядро клетки-мишени, что требует разработки новых носителей, обеспечивающих адресную доставку. С помощью таких препаратов мы можем существенно уменьшить дозу облучения пациента.

Думаю, что именно с этим связаны основные направления развития применения радиофармацевтических препаратов, которые мы сегодня наблюдаем — как в виде увеличения числа научно-исследовательских работ в данной области, так и в виде конкретных разработок с перспективой появления новых препаратов в ближайшие годы или десятилетия.

– Какие радионуклиды вы считаете наиболее перспективными для использования в медицинских целях?

Список используемых в медицине радионуклидов довольно велик. К радионуклидам, которые уже сейчас получают в больших

количествах, относится йод-125, который может вырабатываться достаточно легко в химически и радиохимически чистом состоянии. Это можно рассматривать как пример перспективного Оже-излучателя. Также Оже-излучателями являются индий-111, бром-77, многие другие радионуклиды. Если говорить об альфа-излучателях, то это прежде всего актиний-225 и продукт его распада — висмут-213. Очень интересный радионуклид — аstat-211, который по своим ядерно-физическим характеристикам является практически идеальным. И это далеко не полный перечень наиболее перспективных радионуклидов для использования в медицинских целях.

– Степан Николаевич, а как вы оцениваете роль фундаментальной науки в практическом внедрении новых методов диагностики и лечения радионуклидами?

Нет границы между фундаментальной наукой и прикладной. Любое исследование рано или поздно, целиком или частично приводит к прикладным разработкам или технологиям. Другое дело, что фундаментальные исследования занимают десятки или даже сотни лет перед тем, как станут реализованы при разработке новой технологии или изделия. Например, для создания нового радиофармпрепарата нам требуется проведение большого количества исследований в области фундаментальной ядерной физики: выбор условий получения того или иного радионуклида, типа и энергий частиц, определения сечения реакции, перечня побочных продуктов. Без этих исследований получение радионуклида невозможно. Вторая стадия разработки — это исследования в области наук о материалах и инженерных наук. Например, с использованием этих знаний определяют, какие материалы будут устойчивы в экстремальных условиях. Здесь речь идет о том, что мы зачастую получаем радионуклиды при длительных облучениях на ускорителях частиц очень высокими токами, где идет большой нагрев и требуется отвод тепла, идут коррозионные процессы и т. д. Затем нам понадобятся сугубо химические знания — определение методов быстрого, эффективного и чистого выделения в условиях горячих боксов, то есть в условиях радиационных полей. То, что мы можем реализовать на рабочем столе или в лаборатории, далеко не всегда работает в условиях радиохимического производства, когда речь идет уже о больших активностях.

Немаловажны вопросы очистки — мы должны получить целевой радионуклид в очень чистом

состоянии, потому что не имеем права вводить пациенту долгоживущие радионуклиды. Нам нужно очистить препарат в том числе от нерадиоактивных примесей, потому что любая примесь, даже неорганических ионов, например стабильного железа, может критически повлиять как на получение, так и на эффективность и безопасность разрабатываемого препарата. Содержание целевого радионуклида в препарате очень мало, поэтому любые примеси будут влиять на качество препарата.

Завершающую стадию составляют фармакологические исследования: определение специфичности фармацевтической субстанции, содержащей радионуклид, биораспределения, фармакокинетики, фармакодинамики, цитотоксичности и прочее. Значительная часть из того, что я перечислил, имеет в основе своей фундаментальные физические и химические знания о ядерных реакциях и механизмах их протекания, о материалах, которые подходят для отвода тепла, о способах выделения радионуклида и т. д. И все эти знания служат для решения очень важных прикладных задач в области ядерной медицины.

– Как вице-президент Российской академии наук как вы оцениваете потенциал отечественной науки в области радиофармацевтики?

В 70–80-х годах прошлого столетия Советский Союз был в числе лидеров по развитию радиационных технологий, в том числе ядерной медицины, методов получения радионуклидов, радиофармпрепаратов, медико-биологических исследований и т. д. Последовавшие за этим модернизационные процессы привели к очень

серьезному отставанию. Однако нам все же удалось сохранить научный потенциал и не допустить потери многих ведущих школ. Наши ученые работают достаточно эффективно и производительно, предлагая большое количество перспективных разработок, которые можно было бы довести до стадии изделия, до стадии технологии, до стадии соответствующего препарата. В стране есть спрос на соответствующие медицинские процедуры, и наша основная задача состоит в том, чтобы масштабировать эти разработки, внедрить их в медицинскую практику.

В Российской академии наук я буду курировать Отделение химии и наук о материалах и Отделение биологических наук. Решение значительной части задач, поставленных перед разработчиками радиофармацевтических препаратов, особенно в части выделения радионуклидов, меченых молекул и многих других процессов, напрямую связано с химией и биологией. В задачи Президиума РАН также входит взаимодействие с государственными органами власти, которые определяют политику и финансирование исследований, такими как Минздрав России, Федеральное медико-биологическое агентство и др. Это направление будет курировать академик М.А. Пирадов. Мы вместе будем стремиться к тому, чтобы вернуть России былые позиции.

Считаю, что активизация научно-исследовательской деятельности, укрепление связи науки с технологическим прогрессом и стратегическим партнерством на рынке при активной поддержке государства создаст благоприятные возможности для разработки новых радиофармацевтических лекарственных препаратов и их широкого применения в клинической практике.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-359-361>



**Андрей КАПРИН:
«У радиофармпрепаратов
в отечественной медицинской
практике большое будущее»**

В последние несколько лет российская ядерная медицина существенно шагнула вперед. Сегодня ряд крупных российских медицинских центров, уходя от зависимости от иностранных поставщиков, активно занимается разработкой, синтезом и внедрением в повседневную клиническую практику радиофармацевтических препаратов, что позволяет добиваться успеха в комбинированном и комплексном лечении самых сложных больных с онкопатологией и значительно улучшать качество жизни пациентов. Одним из ведущих медицинских учреждений в Российской Федерации в области диагностики и лечения онкологических заболеваний является ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, руководит которым академик Российской академии наук, член Президиума РАН, главный внештатный специалист-онколог Минздрава России, практикующий хирург, человек, хорошо известный не только в отечественной медицине, но и далеко за пределами России, Андрей Дмитриевич КАПРИН.

— Андрей Дмитриевич, мы знаем, что в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России ведется разработка новых радиофармацевтических препаратов для комплексного и комбинированного лечения онкологических заболеваний широкого профиля. Какие из этих разработок наиболее перспективны?

Современная онкологическая помощь населению нашей страны по-прежнему уверенно развивается, модернизируется, особенно

в последние годы. И мы, онкологи, под руководством Минздрава России делаем все возможное, чтобы в эпоху перемен наша служба работала стабильно. В частности, ведутся разработки новейших методов диагностики и лечения онкологических заболеваний, особое место среди которых, на наш взгляд, занимают технологии ядерной медицины.

Данные технологии в сочетании с иными методами лечения (лучевая и химиотерапия, хирургия, иммунотерапия) дают значительные преимущества и хорошие результаты в лечении запущенных (метастатических) форм рака. В таком случае можно абсолютно уверенно говорить о реализации на практике персонифицированного подхода в онкологии.

Россия всегда была ядерной державой. И одна из первых осознала возможности применения радиации в мирных целях. «Атом должен быть рабочим, а не солдатом», — говорил Игорь Васильевич Курчатов. Медицинская радиология активно развивалась в СССР, и многие технологии, о которых мы сегодня говорим, — это возрождение и продолжение славных традиций советской науки и медицины.

В современной России благодаря поддержке Правительства России, Минздрава России и лично министра здравоохранения М.А. Мурашко в последние несколько лет произошел качественный скачок в деле повсеместного внедрения и, что самое главное, — разработки

собственных радиофармацевтических препаратов (РФЛП) и технологий их применения. В 2020–2021 гг. Минздравом России принят ряд важных нормативных правовых актов, которые предоставили медицинским организациям широкие возможности разработки и изготовления собственных РФЛП, в том числе не зарегистрированных у нас в стране.

В нашем центре проводятся исследования семи перспективных РФЛП, которые находятся на разных стадиях — от разработки технологии синтеза препарата до проведения клинических исследований.

Проводятся клинические исследования трех РФЛП:

- 1) Артрорен-МРНЦ с Re-188 для лечения хронических воспалительных заболеваний суставов, сопровождающихся синовитом, — радиосиновэктомии (внутрисуставное введение РФЛП);
- 2) Гепаторен-МРНЦ с Re-188 для лечения неоперабельных опухолей печени методом радиоэмболизации печеночной артерии (внутриартериальное подведение РФЛП к опухолевому очагу в печени);
- 3) Лютапрост-МРНЦ с Lu-177 для лечения метастатического рака предстательной железы путем внутривенного введения РФЛП.

Доклинические исследования проходят три РФЛП:

- 1) ^{99m}Tc -Хайник-ПСМА для диагностики метастатического рака предстательной железы на ранних стадиях;
- 2) ^{177}Lu -DOTATOC для лечения нейроэндокринных злокачественных новообразований;
- 3) ^{225}Ac -DOTA-PSMA для лечения пациентов с метастатическим раком печени, которым не помогла терапия РФЛП Лютапрост-МРНЦ.

В разработке находится еще один РФЛП ^{225}Ac -DOTATOC для лечения пациентов с нейроэндокринными злокачественными новообразованиями, которым не помогла терапия РФЛП ^{177}Lu -DOTATOC.

Все препараты перспективны и нужны пациентам. Одним из достоинств процедур с применением российских радиофармпрепаратов можно назвать их цену, которая значительно ниже по сравнению с ценой на аналогичные препараты в других странах.

— Как вы считаете, достаточно ли в Российской Федерации производственных возможностей для разработки радиофармпрепаратов на основе радионуклидов?

На сегодня в России около двухсот медицинских учреждений, применяющих радиофармпрепараты для диагностики (в основном, Tc-99m и F-18), в двадцати из них проводится радионуклидное лечение РФЛП (в основном I-131, Sr-89, Sm-153, Ra-223). Более восьмидесяти процентов таких медучреждений — государственные.

Таргетные препараты на основе Lu-177, Ac-225 впервые были применены в Российской Федерации в 2021 г. В настоящее время подобные работы ведутся в трех медицинских центрах.

Должен подчеркнуть, что для развития ядерной медицины в России и увеличения объемов применения РФЛП необходимы не только оборудование и коечный фонд, но и решение острых вопросов, связанных с организацией финансирования диагностических процедур (прежде всего ОФЭКТ/КТ) и новых видов радионуклидной терапии с применением РФЛП на основе Lu-177, Re-188, Ac-225 и др. Так, опираясь на опыт зарубежных коллег и исходя из данных канцер-регистра Российской Федерации, ориентировочная потребность в процедурах с применением РФЛП на основе Lu-177 в России для пациентов с раком предстательной железы — 15 000 процедур в год. Для успешной терапии на основе этих радиоизотопов требуется организация разработки и производства активных фармацевтических субстанций и радиофармпрепаратов в соответствии с действующими нормами. В Российской Федерации уже зарегистрированы активные фармацевтические субстанции с Lu-177 и Re-188, которые применяются в нашем научном центре для изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов на базе ядерной аптеки. С той же целью используется медицинский генератор Re-188 производства Физико-энергетического института им. А.И. Лейпунского, входящего в структуру госкорпорации «Росатом».

— Андрей Дмитриевич, какой вы видите помощь государственных структур в продвижении новых радиофармацевтических препаратов в медицинскую практику?

В последние пять лет государственная политика в этом вопросе явно претерпела изменения и «благодаря» санкциям мы, наконец, вернулись к теме собственного производства конечного продукта с добавленной стоимостью, а именно — производства радиофармацевтических лекарственных препаратов. В прошлом году Минздрав России пошел на беспрецедентные меры поддержки данной отрасли, впервые за 50 лет профинансировав разработку новых РФЛП. Также вышел приказ Минздрава

России¹, разрешающий организацию так называемых ядерных аптек при крупных научных медицинских центрах, таких как НМИЦ радиологии. Поэтому будущее нашей работы при такой поддержке со стороны профильного министерства внушает оптимизм.

— Скажите, как вы оцениваете перспективы создания радиофармацевтических аптек для обеспечения региональных потребностей здравоохранения этой группой препаратов?

Считаю, что у ядерных аптек в России хорошее будущее. Такие аптеки успешно функционируют в Европе и США. Благодаря их появлению в России РФЛП все чаще применяются в уникальных процедурах лечения рака и метастатического поражения печени (процедура радиоэмболизации печени), рака предстательной железы, терапии нейроэндокринных опухолей,

а также в лечении неонкологических заболеваний (например, хронических синовитов).

На фоне достаточно длительного срока разработки и регистрации новых РФЛП в России (большинство из них уже зарегистрировано за рубежом) ядерные аптеки позволят нашим гражданам получать квалифицированное лечение инновационными РФЛП, которые не могут пока по разным причинам быть зарегистрированы в России, но в соответствии с приказом Минздрава России могут быть изготовлены в ядерной аптеке при медицинском учреждении для собственных нужд². Конечно, нужно разработать технологию синтеза таких РФЛП, провести доклинические исследования и отработать систему контроля качества. Безусловно, этот процесс достаточно затратный — как по времени, так и в финансовом отношении, но жизнь и здоровье пациентов того стоят.

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. № 780н «Об утверждении видов аптечных организаций».

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2020 г. № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях».



<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-362-363>

**Дмитрий МАЙСТРЕНКО:
«В руках врачей находятся
эффективные инструменты,
помогающие ранее
безнадежным пациентам»**

В последние годы в России реализуются широкие возможности для разработки и клинического применения целого ряда радиофармацевтических лекарственных препаратов, что обеспечивает населению нашей страны доступ к новым высокоэффективным медицинским технологиям. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Минздрава России – одно из ведущих учреждений, где наряду с клинической радиологией, интервенционной радиологией и оперативной хирургией активно проводятся фундаментальные исследования, а также клинические исследования новых лекарственных препаратов и испытания медицинских изделий. О новых эффективных инструментах, позволяющих помогать ранее безнадежным пациентам, об инновационных средствах тераностики и перспективах использования современных терапевтических радиофармпрепаратов, которые все шире внедряются в повседневную клиническую практику, рассказывает директор центра доктор медицинских наук Дмитрий Николаевич МАЙСТРЕНКО.

– Дмитрий Николаевич, расскажите, пожалуйста, о новых методах лечения радиофармацевтическими лекарственными препаратами (РФЛП), применяемыми в вашем центре.

В Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова уже на протяжении ряда лет

применяются тераностические подходы к лечению больных, имеющих запущенные стадии кастрационно-резистентного рака предстательной железы, с использованием ^{225}Ac -DOTA-ПСМА и проводится лечение пациентов, страдающих распространенными формами нейроэндокринных опухолей с отдаленными метастазами, путем применения РФЛП на основе ^{225}Ac -ДОТАТЕ. Как правило, за счет выраженного болевого синдрома эти люди нуждаются в пребывании в условиях хосписа. Применение курсового лечения созданными нами РФЛП во многих случаях позволяет улучшить качество жизни больных, а некоторым пациентам – вернуться к труду и привычному образу жизни. Следует подчеркнуть, что не только субъективные ощущения свидетельствуют о положительной динамике, ПЭТ/КТ-контроль дает возможность объективно оценить картину и зафиксировать значительное снижение активности опухолевого процесса. Обобщая сказанное, можно констатировать, что с внедрением в клиническую практику радиофармацевтических лекарственных препаратов в руках врачей появился эффективный инструмент, позволяющий помогать ранее безнадежным пациентам.

– Какими вы видите пути развития радионуклидных методов в медицине с применением радиофармацевтических препаратов?

Дальнейшее развитие тераностики наш коллектив связывает прежде всего с разработкой

новых средств «целенаведения» — носителей (векторов) радиоактивного воздействия на опухоль, а также с созданием РФЛП на основе новых радионуклидов — альфа- и бета-излучателей. Оба направления развития тераностики трудоемки, и движение на этом пути крайне сложное, однако предварительные результаты работы наших сотрудников оптимистичны.

— Что, на ваш взгляд, является актуальной проблемой, ограничивающей внедрение новых методов радионуклидной диагностики и терапии?

Наиболее актуальной проблемой, ограничивающей внедрение новых методов ядерной медицины в диагностике и лечении пациентов, является коморбидное состояние самих пациентов. Индивидуальные особенности нуждающихся в помощи больных лежат в основе тщательного отбора пациентов для проведения диагностики и терапии с использованием открытых источников ионизирующего излучения. Кроме того, существуют вопросы профилактики побочных эффектов — эти проблемы в настоящее время нами изучаются в серии серьезных экспериментальных исследований.

— Дмитрий Николаевич, расскажите, пожалуйста, о новых методах лечения радиофармпрепаратами, применяемыми в вашем центре.

Действующий порядок, утвержденный приказом Минздрава России от 12 ноября 2020 г. № 1218н в соответствии с Федеральным законом № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», позволяет изготавливать радиофармацевтические лекарственные препараты без государственной регистрации при условии их использования непосредственно в медицинской организации, где они изготавливаются. Это открыло широкие возможности для разработки и клинического применения целого ряда радиофармацевтических лекарственных препаратов для позитронно-эмиссионной томографии и фактически обеспечило доступ населению нашей страны к новым высокоэффективным диагностическим технологиям. Дальнейшее развитие регуляторной базы производства и изготовления РФЛП, на наш взгляд, связано в первую очередь с разработкой

частных фармакопейных статей на РФЛП для ПЭТ/КТ и радионуклидной терапии. Эта работа в настоящее время ведется под руководством ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России с участием ведущих экспертов, в том числе специалистов нашего центра. Одновременно представлялось бы целесообразным кроме правил изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов, о которых я уже упоминал, регламентировать порядок медицинского применения радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях и уточнить требования к клиническому использованию РФЛП в учреждениях, в которых они изготавливаются. Особенно это касается терапевтических радиофармпрепаратов для радиолигандной терапии, которые все шире начинают применяться в ведущих медицинских учреждениях нашей страны.

— Дмитрий Николаевич, в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова регулярно проводятся масштабные научные конференции, конгрессы, чтения. Означает ли это, что ваш центр следует рассматривать не только как знаковое место современной лечебной практики, но и как средоточие передовой научной мысли?

Безусловно. Традиция регулярного проведения научно-практических конференций и конгрессов, посвященных актуальным вопросам лучевой терапии в лечении злокачественных новообразований и другим видам противоопухолевого лечения, а также созданию широкого спектра радиофармацевтических лекарственных препаратов терапевтического действия, была заложена выдающимся клиницистом академиком Анатолием Михайловичем Грановым, который более 20 лет руководил нашим центром и чье имя теперь носит наше учреждение. Практически каждые два месяца мы приглашаем российских и зарубежных специалистов самого высокого уровня на наши конференции, чтобы обсудить важнейшие междисциплинарные проблемы в области онкологии. Ближайший форум, который пройдет на нашей площадке в начале декабря, будет посвящен ядерной медицине — одному из крайне востребованных сегодня разделов клинической медицины.



А. Джалилиан 
А. Корде 
В. Старовойтова 
Ж. Оссу-мл. 
А. Конинг 
Н. Пессоа Баррадаш 
С. Хорак 
М. Денеке 

Радиоизотопные препараты и медицина будущего: взгляд МАГАТЭ

Департамент ядерных наук и применений,
Международное агентство по атомной энергии,
Венский международный центр, Вена, Австрия

✉ Амирреза Джалилиан; a.jalilian@iaea.org

РЕЗЮМЕ

Производство и применение радионуклидов и радиофармацевтических препаратов — яркий пример использования ядерной науки и технологии в мирных целях, для терапии серьезных заболеваний. Достижения в области производства радиоизотопов с помощью ядерных реакторов, ускорителей, деления и т.д. упростили для государств, входящих в Международное агентство по атомной энергии (МАГАТЭ), доступ к радиоизотопным препаратам. ^{99}Mo , ^{131}I , ^{177}Lu являются одними из наиболее важных радиоизотопов для ядерной медицины и здравоохранения, и их производство и доступность всегда были важной темой обсуждений внутри профессиональных сообществ и МАГАТЭ. Тераностические радиоизотопы, в том числе ^{89}Zr , ^{68}Ga , ^{225}Ac , Cu-серию, Sc-серию, Tb-серию и т.д., также имеют большой потенциал использования в клинической практике, и МАГАТЭ предпринимает меры для обеспечения их безопасного и надлежащего применения в радиофармацевтике. МАГАТЭ создает условия для использования передовых методов и технологий, таких как исследовательские реакторы, циклотроны, линейные ускорители и др., в производстве и применении радиоизотопов в соответствии с международными и национальными руководствами и нормами. МАГАТЭ организует и проводит совместные исследования, технические совещания, национальные/региональные учебные курсы и конференции в целях поддержки международных профессиональных сообществ и объединения усилий для развития кадрового потенциала и научно-исследовательской деятельности. Эффективными способами поддержки радиофармацевтической науки также являются разработка баз данных и обеспечение открытого доступа к научным публикациям для всех государств-членов.

Ключевые слова: радиофармацевтические препараты; молекулярная визуализация; терапия; диагностика; циклотрон; исследовательские реакторы; МАГАТЭ

Для цитирования: Джалилиан А., Корде А., Старовойтова В., Оссу-младший Ж., Конинг А., Пессоа Баррадаш Н., Хорак С., Денеке М. Радиоизотопные препараты и медицина будущего: взгляд МАГАТЭ. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(4):364–378. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-423>

Статья поступила в редакцию на английском языке. Перевод на русский язык О.Н. Губаревой.

A. Jalilian 
A. Korde 
V. Starovoitova 
J. Osso Jr. 
A. Koning 
N. Pessoa Barradas 
C. Horak 
M. Denecke 

Radioisotope Products and the Medicine of the Future: an IAEA Perspective

Department of Nuclear Sciences and Applications,
International Atomic Energy Agency,
Vienna International Centre, Vienna, Austria

✉ Amirreza Jalilian; a.jalilian@iaea.org

ABSTRACT

The production and application of radioisotopes and radiopharmaceuticals is a major peaceful application of nuclear science and technology and has opened new gateways for nuclear medicine in critical human diseases. Advances in the production of radioisotopes via nuclear reactors, accelerators, fission, etc. has facilitated the access to these products for Member States. ^{99}Mo , ^{131}I , ^{177}Lu are among the most essential radioisotopes for nuclear medicine and human health and their production and availability always has been an important theme for professional societies and the International Atomic Energy Agency (IAEA). In the meantime, a large list of theranostic radioisotopes including but not limited to ^{89}Zr , ^{68}Ga , ^{225}Ac , Cu-series, Sc-series, Tb-series etc. has provided a powerful toolbox for clinicians and the IAEA is taking steps to ensure their safe and appropriate application in radiopharmacy. The Agency promotes the production and application routes, including research reactors, cyclotrons, linear accelerators, and other cutting-edge methods, according to international and national guidelines and regulations. The IAEA also conducts activities such as Coordinated Research Projects (CRPs), Technical Meetings (TMs), national/regional training courses and conferences, to support and join forces with international professional societies in the development of human resources and research and development activities. Development of databases and freely available publications for all Member States are other useful means to support Member States in radiopharmaceutical sciences.

Key words: radiopharmaceuticals; molecular imaging; therapy; diagnosis; cyclotron; research reactors; IAEA

For citation: Jalilian A., Korde A., Starovoitova V., Osso Jr. J., Koning A., Pessoa Barradas N., Horak C., Denecke M. Radioisotope products and the medicine of the future: an IAEA perspective. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):364–378. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-423>

Введение

В целях содействия государствам-членам в области ядерной науки и технологий Международное агентство по атомной энергии (МАГАТЭ) совместно с профессиональными сообществами и частными компаниями отслеживает мировые достижения в области производства медицинских радиоизотопов и радиофармацевтических препаратов. МАГАТЭ поддерживает государства-члены и оказывает им помощь в области профессиональной подготовки, передачи технологий, а также создания возможностей для производства радиоизотопов и радиофармацевтических препаратов, контроля их качества и применения в медицине.

Медицинские радиоизотопы и роль МАГАТЭ

Для поддержания и расширения эффективного применения радионуклидов и радиофармацевтических препаратов в системах здравоохранения государств-членов необходим большой научный потенциал. Многолетняя поддержка МАГАТЭ в области исследований и разработок (НИОКР) и технического сотрудничества значительно расширила возможности стран в области производства медицинских изотопов. Из-за быстрого развития технологий большинство государств-членов по-прежнему не имеют подготовленного и квалифицированного персонала, необходимого оборудования, технологий произ-

водства медицинских радиоизотопов и радиофармацевтических препаратов и нуждаются в помощи для развития технологий на местном уровне в целях эффективного совершенствования национальных систем здравоохранения и поддержания их экономического развития. Совершенствование методов обработки, разработка новых препаратов и повышение эффективности менеджмента качества — глобальные задачи, решение которых координирует МАГАТЭ. Развивающиеся государства-члены все чаще обращаются к МАГАТЭ для помощи в реализации новых технологий. Через Программу технического сотрудничества МАГАТЭ способствует развитию самостоятельного производства медицинских радиоизотопов и радиофармацевтических препаратов государствами-членами, созданию системы обеспечения качества и соблюдению нормативных требований, а также развитию кадрового потенциала¹. Проекты совместных исследований МАГАТЭ поддерживают прикладные исследования с целью улучшения возможностей государств-членов по использованию местных ресурсов, эффективного развития и передачи технологий развивающимся государствам-членам. Поддержка МАГАТЭ также выражается в предоставлении открытого доступа к научным публикациям и проведении технических совещаний, семинаров, симпози-

¹ Quality control in the production of radiopharmaceuticals. IAEA TECDOC. No. 1856. 2018. <https://www.iaea.org/publications/13422/quality-control-in-the-production-of-radiopharmaceuticals>

умов и конференций, посвященных вопросам радиофармацевтики. Подразделение МАГАТЭ по радиоизотопным препаратам и радиационным технологиям является координационным центром по распространению знаний и опыта в этой области среди государств-членов.

Еще одной важной темой являются мировые поставки медицинских радиоизотопов. В частности, дефицит поставок ^{99}Mo , получаемого из продуктов деления урана и генераторов $^{99\text{m}}\text{Tc}$, в 2007–2010 гг. и во время пандемии COVID привлек внимание международного сообщества и напрямую повлиял на уход за пациентами, поскольку ежегодно во всем мире проводится более 30 млн диагностических исследований с использованием $^{99\text{m}}\text{Tc}$. В сложившихся условиях МАГАТЭ работает над обеспечением устойчивых поставок ^{99}Mo во всех государствах-членах. Совместно с Агентством по ядерной энергии при Организации экономического сотрудничества и развития (Organization for Economic Co-operation and Development Nuclear Energy Agency) были предприняты усилия для решения проблемы производства ^{99}Mo в крупных масштабах. МАГАТЭ также изучает альтернативные технологии производства $^{99\text{m}}\text{Tc}$. В частности, МАГАТЭ развивает проекты совместных исследований в области прямых методов производства $^{99\text{m}}\text{Tc}$ с использованием циклотронов и производства ^{99}Mo по фото-ядерным реакциям, а также использования новых материалов в генераторах $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, заряжаемых ^{99}Mo с низкой удельной активностью.

Радиоизотопы для радиофармацевтических препаратов

Радиоизотопы как прекурсоры диагностических и/или терапевтических радиофармацевтических препаратов могут быть получены различными способами, в том числе с помощью исследовательских реакторов, циклотронов, генераторов и, в последнее время, линейных ускорителей.

Диагностические радиоизотопы. Диагностические радиоизотопы, как правило, испускают фотоны, которые используются для визуализации патоло-

гических состояний при различных заболеваниях, обычно с применением систем однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Большинство из этих радионуклидов получают на медицинском циклотроне. Некоторые из наиболее часто используемых радиоизотопов данной группы представлены в таблицах 1 и 2.

Терапевтические радиоизотопы. Терапевтические изотопы используются в качестве либо лечебной, либо паллиативной лучевой терапии для воздействия на заболевание путем уничтожения раковых клеток. Радиоизотопы используются для лечения рака простаты, молочной железы, головы и шеи, щитовидной железы и костей. Изотопы могут быть присоединены к молекуле, которая нацелена на пораженную ткань, изготовлены в виде устройства, которое имплантируется непосредственно в опухоль при брахитерапии, или включены в микросферы, которые проникают в опухолевую ткань при введении в кровотоки пациента.

При радиоактивном распаде некоторые радиоизотопы испускают заряженные частицы. Наиболее известными являются бета- и альфа-частицы. Бета-частица — это электрон, имеющий характеристическую энергию, служащую уникальным идентификатором радионуклида. Альфа-частицы испускаются специфическими радионуклидами — продуктами деления урана, они имеют размер атома гелия, заряд 2+. Обе частицы могут использоваться для облучения нежелательных клеток у людей. В качестве мишеней такого облучения выступают два вида клеток: в основном это раковые клетки и иногда клетки очага воспаления при некоторых хронических заболеваниях, таких как артрит, ревматоидные заболевания. Определяющее значение имеет выбор подходящей молекулы-носителя, способной прикрепляться к радионуклиду, а также определять вредоносную клетку-мишень. На рисунке 1 схематически изображен препарат направленного действия, включающий

Таблица 1. Примеры радиоизотопов, используемых в системах однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

Table 1. Some example radioisotopes used in Single Photon Computed Emission Tomography systems

Radioisotope Радиоизотоп	Half-life Период полураспада	γ Energy (keV) & Abundance (%) Энергия (кэВ) и интенсивность (%) γ -квантов	Production route Метод получения
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6 h / ч	140 (89%)	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator / генератор
^{123}I	13.2 h / ч	159 (83.3%)	^{124}Xe (p, pn) ^{123}I
^{111}In	2.8 d / сут	171.3 (91%)	^{112}Cd (p, 2n) ^{111}In
^{201}Tl	3 d / сут	135 (2.5%), 167 (10%)	^{203}Tl (p, 3n) $^{201}\text{Pb} \rightarrow ^{201}\text{Tl}$
^{67}Ga	3.26 d / сут	93 (38%), 185 (21.4%)	^{68}Zn (p, 2n) ^{67}Ga

Таблица 2. Короткоживущие радиофармацевтические препараты для позитронно-эмиссионной томографии, полученные на циклотроне²

Table 2. Short-lived radiopharmaceuticals produced in cyclotrons for Positron Emission Tomography applications²

Radiopharmaceutical <i>Радиофармацевтический препарат</i>	Identical (similar) molecule <i>Идентичная (сходная) молекула</i>	Application <i>Применение</i>
¹⁸ FDG	Glucose <i>Глюкоза</i>	Lung, breast, melanoma tumor and brain imaging <i>Визуализация легких, молочной железы, меланомы и головного мозга</i>
¹³ NH ₃	NH ₃	Heart, brain or tumor; blood flow imaging <i>Сердце, мозг или опухоль; визуализация кровотока</i>
¹⁵ O-H ₂ O	H ₂ O	Tumor and other tissues perfusion <i>Перфузия опухолей и других тканей</i>
¹¹ C-Acetate	Acetate <i>Ацетат</i>	Cell metabolism <i>Клеточный метаболизм</i>
¹¹ C-Choline	Choline <i>Холин</i>	Cell energy consumption <i>Потребление энергии клетками</i>
⁶⁸ Ga-DOTATATE/ DOTATOC	Somatostatin <i>Соматостатин</i>	Gastrointestinal tumor imaging <i>Визуализация опухолей желудочно-кишечного тракта</i>
⁶⁸ Ga-PSMA	Prostate specific membrane antigen <i>Простатспецифический мембранный антиген</i>	Prostate tumor imaging <i>Визуализация опухолей предстательной железы</i>

радионуклид, который также называют таргетным радиофармацевтическим препаратом.

Большинство терапевтических радиофармацевтических препаратов используются в форме инъекций для лечения онкологических заболеваний. На основе альфа- и бета-излучателей были разработаны эффективные препараты для таких клинических мишеней, как соматостатины, простатический специфический мембранный антиген (ПСМА), ингибиторы белка активации фибробластов (fibroblast activated plasminogen inhibitors, FAPI). В редких случаях для лечения артроревматоидных заболеваний применяется радиосиноэктомия³.

Бета-излучатели. Большинство используемых на сегодняшний день терапевтических радиофармацевтических препаратов метят бета-излучающими изотопами из-за умеренного проникновения этих частиц в ткани (от менее одного до нескольких миллиметров в зависимости от энергии радиоизотопа). Преимущество бета-излучателей по сравнению с гамма-излучателями заключается в их коротком пробеге,

благодаря чему они не повреждают окружающие здоровые ткани и, следовательно, являются более безопасными. В лучевой терапии онкологических заболеваний, как правило, используют такие бета-излучатели, как ¹⁷⁷Lu (проникновение в ткани на 0,5–2,0 мм) и ⁹⁰Y (проникновение в ткани на 2,5–11,0 мм) [1].

Альфа-излучатели. Из-за большей массы и двойного положительного заряда альфа-частицы имеют ограниченный пробег внутри материала (включая клетки и ткани) и быстрее передают свою кинетическую энергию в окружающую клеточную среду с более высоким повреждением клеток-мишеней на субклеточном уровне. В опубликованном недавно обзоре описывается производство наиболее важных альфа-излучателей [1]. Свойства наиболее значимых альфа-излучателей, применяемых в медицине, приведены в таблице 3.

Тераностические радиоизотопы. Тераностический подход сочетает диагностическую визуализацию и терапию при использовании одной и той же или очень похожих молекул. Радиоизотопы,

² Cyclotron produced radionuclides: guidance on facility design and production of fluorodeoxyglucose (FDG). IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 3. 2012. <https://www.iaea.org/publications/8529/cyclotron-produced-radionuclides-guidance-on-facility-design-and-production-of-fluorodeoxyglucose-fdg>

Production and quality control of Fluorine-18 labelled radiopharmaceuticals. IAEA TECDOC No. 1968. 2021. <https://www.iaea.org/publications/14925/production-and-quality-control-of-fluorine-18-labelled-radiopharmaceuticals>

Atlas of non-FDG PET-CT in diagnostic oncology. IAEA Human Health Series No. 38. 2021. <https://www.iaea.org/publications/13581/atlas-of-non-fdg-pet-ct-in-diagnostic-oncology>

³ Production, quality control and clinical applications of radiosynovectomy agents. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports No. 3. 2021. <https://www.iaea.org/publications/13500/production-quality-control-and-clinical-applications-of-radiosynovectomy-agents>

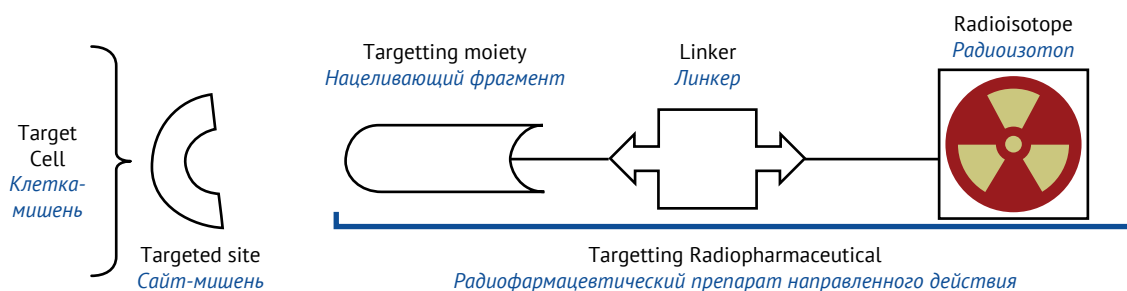


Рис. 1. Схема таргетного радиофармацевтического препарата

Fig. 1. An overview of targeting radiopharmaceutical

используемые для этой цели, называются терапевтическими. Например, для визуализации раковых клеток и их одновременного уничтожения может использоваться комбинация ^{123}I (гамма-излучатель) и ^{131}I (гамма- и бета-излучатель).

Радиоизотопы для лучевой терапии и брахитерапии. Одной из наиболее распространенных областей применения радиоактивных источников является лучевая терапия [2]. Радиационное излучение, применяющееся отдельно или в сочетании с хирургией или химиотерапией, эффективно уничтожает раковые клетки. Внешняя лучевая терапия (телетерапия) проводится посредством облучения с помощью внешнего источника излучения, обычно ^{60}Co , испускающего гамма-лучи с энергией 1,1 и 1,3 МэВ. При брахитерапии (внутренней лучевой терапии) инкапсулированные радиоактивные источники имплантируются в организм пациента. Преимущество данного метода заключается в локализованном воздействии облучения и значительном снижении риска вторичных злокачественных новообразований, вызванных радиацией. Радиоактивные имплантаты в виде нитей

или зерен (гранул) вводятся на нескольких часах, суток или, в некоторых случаях, для постоянного применения. Брахитерапия используется преимущественно для воздействия на локализованные опухоли, такие как рак предстательной железы, шейки матки и эндометрия. В основном для брахитерапии используются альфа- или бета-излучающие радионуклиды из-за их неглубокого проникновения в биологические ткани и высокой линейной передачи энергии, такие как ^{131}I , ^{125}I , ^{192}Ir , ^{103}Pd , ^{106}Ru .

Производство радиоизотопов

Радиоизотопы получают с помощью ядерных реакций. Существует несколько подходов к производству изотопов, в том числе с использованием исследовательских реакторов, циклотронов и распада других радиоизотопов (т.е. генераторов). В последние годы получают распространение и другие методы, в том числе применение линейных ускорителей и нейтронных генераторов.

Исследовательские реакторы. Исследовательские реакторы — это установки, способные инициировать ядерную реакцию для получения

Таблица 3. Физические свойства некоторых альфа-излучателей, использующихся в медицине

Table 3. Physical properties of important alpha emitters for use or potential use in medicine

Radioisotope Радиоизотоп	Half life Период полураспада	Production routes Методы получения	Decay products Продукты распада
^{213}Bi	46 min / мин	^{227}Ac decay chain Цепочка распада ^{227}Ac	^{209}Tl
^{149}Tb	4.12 h / ч	^{152}Gd (p, 4n) ^{149}Tb	^{145}Eu , ^{149}Gd
^{211}At	7.2 d / сут	$^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)$ ^{211}At	^{207}Bi , ^{211}Po
^{224}Ra	3.63 d / сут	$^{228}\text{Th}/^{224}\text{Ra}$ generator $^{228}\text{Th}/^{224}\text{Ra}$ генератор	^{220}Rn
^{225}Ac	10 d / сут	^{227}Ac decay chain Цепочка распада ^{227}Ac	^{221}Fr
^{223}Ra	11.4 d / сут	^{227}Ac decay chain Цепочка распада ^{227}Ac	^{219}Rn
^{227}Th	18.68 d / сут	^{227}Ac decay chain Цепочка распада ^{227}Ac	^{223}Ra

радиоизотопов. Некоторые производственные технологии позволяют получить радиоизотопы одного и того же элемента-мишени посредством реакции нейтронного захвата (n, γ) или нового элемента в случае, если нейтрон имеет достаточно энергии, чтобы выбить протон из ядра (n, p). Наиболее интересным примером таких реакций является получение бета-излучателя ^{177}Lu путем облучения ^{176}Lu на исследовательском реакторе тепловыми нейтронами: $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$. Другая ядерная реакция, используемая в исследовательских реакторах для производства радиоизотопов, инициируется высокоэнергетическими/быстрыми нейтронами, примером такой реакции может быть $^{32}\text{S}(n, p)^{32}\text{P}$. Вероятно, самой важной реакцией является деление с использованием нейтронов делящихся мишеней, таких как U, для получения таких радионуклидов, как ^{99}Mo , ^{131}I и ^{90}Y . МАГАТЭ опубликовало подробное руководство по производству радионуклидов в реакторах⁴.

Генераторы. Радионуклидные генераторные системы могут быть использованы для получения короткоживущих радионуклидов непосредственно в клинических отделениях, осуществляющих изготовление радиофармпрепаратов. Генераторные системы состоят из материнского радионуклида, который в результате распада превращается в дочерний радионуклид с более коротким периодом полураспада.

Различия в химических свойствах продукта распада и исходного изотопа позволяют выделять дочерний радиоизотоп. Этот принцип используется в наиболее широко применяемой медицинской генераторной системе $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Большинство современных генераторов $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ используют материнский радионуклид ^{99}Mo ($T_{1/2} = 67$ ч), выделенный из продуктов деления ^{235}U . Характеризующийся высокой удельной активностью ^{99}Mo в форме молибдат-аниона адсорбируется на положительно заряженном оксиде алюминия в протонированной форме, содержащемся в колонке, и дочерний радионуклид $^{99\text{m}}\text{Tc}$ может быть элюирован.

В настоящее время растет использование радиофармацевтических препаратов на основе ^{68}Ga , и генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ является удобным способом получения $^{68}\text{GaCl}_3$, подходящего для радиофармацевтических препаратов. Материнский ^{68}Ge получают на циклотроне. Для удержания ^{68}Ge в колонке генератора используются сорбенты, такие как диоксид титана. ^{68}Ge распадается до ^{68}Ga путем электронного захвата с пе-

риодом полураспада 275 сут. Эта генераторная система имеет относительно длительный срок хранения, от 6 до 9 мес., и позволяет элюировать ^{68}Ga каждые 4 ч.

Генераторы $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ являются еще одним примером системы, основанной на вековом равновесии, с материнским радионуклидом ^{82}Sr ($T_{1/2} = 5,5$ сут) и дочерним радионуклидом ^{82}Rb с позитронным типом распада и $T_{1/2} = 76$ с. Монокатионный $^{82}\text{RbCl}_2$, используемый в ПЭТ-исследованиях сердца, можно элюировать из генератора каждые 10 мин в течение месяца.

Циклотроны. Эти системы ускорения частиц, оснащенные одной или несколькими твердыми, жидкими или газовыми мишенями, быстро совершенствуются и позволяют нарабатывать искусственные радиоизотопы из природных, обогащенных или радиоактивных материалов-мишеней⁵. Вначале для получения радиофармацевтических препаратов использовались условно короткоживущие радиоизотопы (^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F). Радиоизотопы ^{11}C , ^{15}O и ^{13}N имеют подобные стабильные изотопы в биологических системах и считаются лучшими моделями для изучения и оценки метаболизма и состояния различных природных веществ, состоящих из этих атомов (H_2O , NH_3 , органические биологические молекулы, содержащие атомы углерода). В таблице 2 представлены основные радиофармацевтические препараты для ПЭТ с коротким периодом полураспада и их применение. Хотя ^{18}F практически не имеет стабильного аналога ни в одной из биологических систем, его почти идентичный атому водорода размер, высокая полярность и более длительный период полураспада (110 мин) определили его главенствующую роль в области радиофармацевтических препаратов для ПЭТ.

Потребность в визуализации более длительных биологических процессов, протекающих в течение нескольких часов и, возможно, дней, привела к созданию и использованию в радиофармацевтическом производстве других радиоизотопов. Например, для визуализации и отслеживания метаболизма антител и обнаружения опухолей следует использовать радионуклиды с периодом полураспада в несколько дней, поскольку биологический период полураспада этих биомолекул составляет от 1 до 3 сут. Недавно опубликованная статья МАГАТЭ посвящена производству альтернативных и новых

⁴ Manual for reactor produced radioisotopes. IAEA. 2003. https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1340_web.pdf

⁵ Cyclotron produced radionuclides: operation and maintenance of gas and liquid targets. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 4. 2012. <https://www.iaea.org/publications/8783/cyclotron-produced-radionuclides-operation-and-maintenance-of-gas-and-liquid-targets>

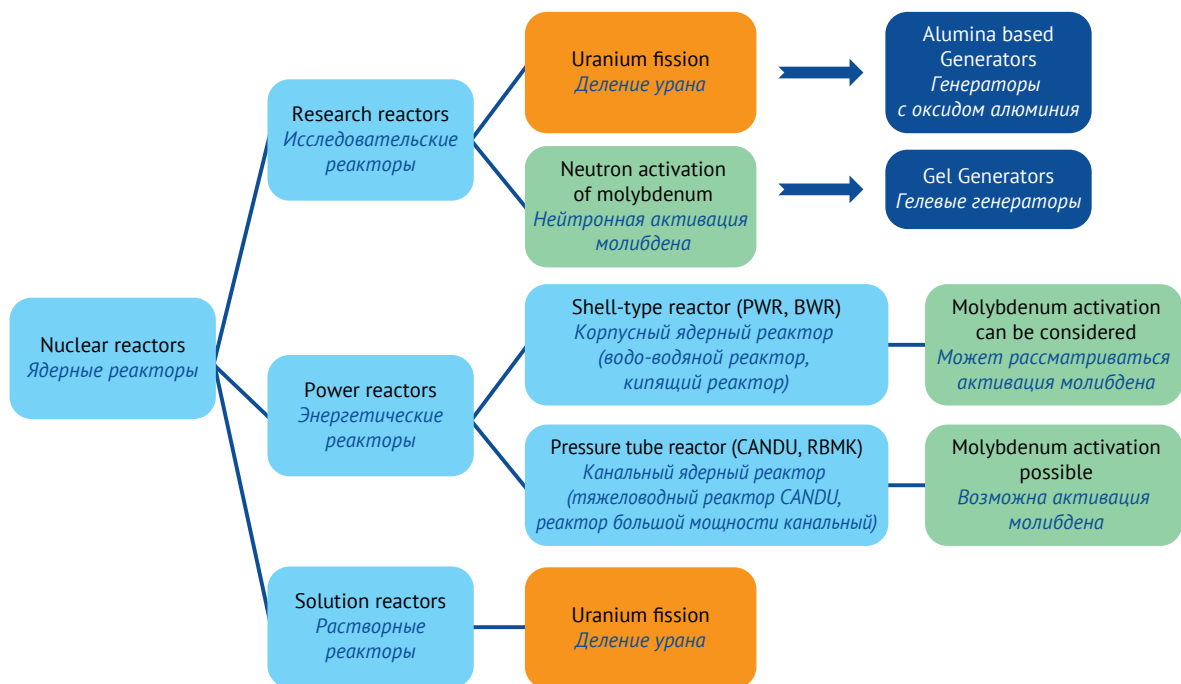


Рис. 2. Производство ^{99}Mo с использованием ядерных реакторов

Fig. 2. Production of ^{99}Mo using nuclear reactors

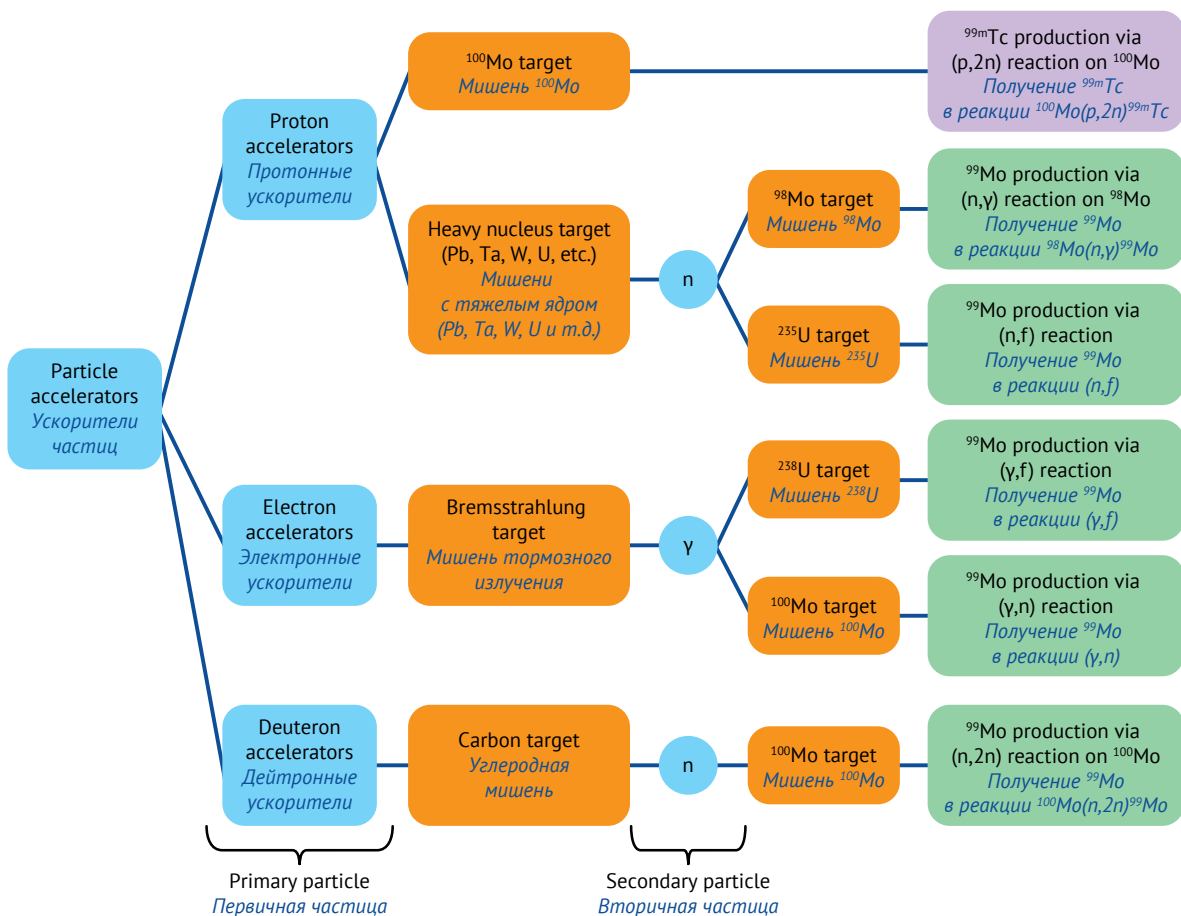


Рис. 3. Производство ^{99}Mo и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ с использованием ускорителей частиц

Fig. 3. Production of ^{99}Mo and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ using particle accelerators

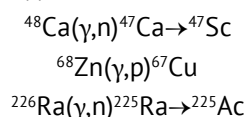
Таблица 4. Некоторые новые радиоизотопы и потенциальные радиофармацевтические препараты для ПЭТ

Table 4. Selected emerging PET radioisotopes and potential radiopharmaceuticals

Radioisotope Радиоизотоп	Radiopharmaceuticals Радиофармпрепараты	Half life Период полураспада	Application Применение	Reference Источник
⁶⁴ Cu	⁶⁴ Cu SARTATE, ⁶⁴ Cu ATSM, ⁶⁴ Cu chloride / хлорид	12.7 h / ч	Neuroendocrine tumors, hypoxia, prostate and brain tumors Нейроэндокринные опухоли, гипоксия, опухоли предстательной железы и головного мозга	6
⁸⁹ Zr	⁸⁹ Zr trastuzumab ⁸⁹ Zr трастузумаб	78 h / ч	Breast cancer Рак молочной железы	[3]
⁸⁶ Y	⁸⁶ Y peptides, ⁸⁶ Y-mAbs ⁸⁶ Y пептиды, ⁸⁶ Y -МАТ	14.7 h / ч	Various cancers Различные виды рака	7
¹²⁴ I	¹²⁴ I NaI, ¹²⁴ I MIBG	4.2 d / сут	Thyroid imaging, Neuroendocrine tumors Визуализация щитовидной железы, нейроэндокринные опухоли	8

радиоизотопов с использованием медицинских циклотронов⁹. В таблице 4 представлен перечень радиоизотопов и радиофармацевтических препаратов, которые являются будущим ПЭТ.

Линейные ускорители могут использоваться для производства различных радионуклидов, многие из которых нельзя получить с помощью циклотрона. Например, ускорители электронов, оснащенные преобразователем тормозного излучения, могут использоваться для создания интенсивного потока фотонов, вызывающего фотоядерные реакции в материале мишени. Такие установки используются на объектах для фотоядерного производства ⁴⁷Sc, ⁶⁷Cu и других радионуклидов:



Для получения радионуклидов также могут использоваться линейные ускорители протонов. В отличие от относительно недорогих и компактных циклотронов линейные ускорители протонов с высокой энергией (>100 МэВ) являются довольно сложным и дорогостоящим оборудованием и обычно принадлежат национальным лабораториям. Хотя линейных ускорителей протонов не так много, они дают возможности для получения некоторых радионуклидов, которые невозможно или чрезвычайно сложно изготовить другим способом. Примеры радиоизотопов, производимых на этих ускорителях высоких энергий: ⁶⁸Ge, ⁸²Sr, ¹⁰³Pd, ²²⁵Ac и др.

Радиоизотопы, используемые в ядерной медицине

Молибден-99. Наиболее часто используемые радиофармацевтические препараты ^{99m}Tc изготавливают на радиофармацевтических предприятиях в клинических отделениях с использованием ^{99m}Tc фармацевтической степени чистоты, элюированного из генераторов ⁹⁹Mo/^{99m}Tc, и одобренных «холодных наборов». ⁹⁹Mo используется, по меньшей мере, в 80% процедур ядерной медицины, проводимых во всем мире в год, и МАГАТЭ поддерживает различные виды деятельности по производству и удовлетворению глобального спроса как на ⁹⁹Mo, так и на ^{99m}Tc. Существует несколько способов получения ⁹⁹Mo с различной удельной активностью (рис. 2).

Получение ^{99m}Tc на ускорителях (циклотронах или линейных ускорителях) является одним из возможных вариантов при отсутствии исследовательских реакторов или при сокращении или остановке производства и транспортировки по всему миру из-за технических, коммерческих, политических проблем или сложностей с поставками. На рисунке 3 показаны возможные способы получения ⁹⁹Mo или ^{99m}Tc с использованием ускорителей.

В рамках проекта совместных исследований МАГАТЭ (2011–2015 гг.) была проведена работа по производству ^{99m}Tc на циклотронах, в которой приняли участие 18 участников из 16 государств-членов. В рамках этого проекта была успешно разработана технология получения >30 Ки ^{99m}Tc за один цикл на медицинских циклотронах (с подтвержденной энергией <24 МэВ). Благодаря

⁶ Cyclotron produced radionuclides: emerging positron emitters for medical applications: ⁶⁴Cu and ¹²⁴I. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports No. 1. 2016. <https://www.iaea.org/publications/10791/cyclotron-produced-radionuclides-emerging-positron-emitters-for-medical-applications-64cu-and-124i>

⁷ Production of emerging radionuclides towards theranostic applications: Copper-61, Scandium-43 and -44, and Yttrium-86. IAEA TECDOC No. 1955. 2021. <https://www.iaea.org/publications/14857/production-of-emerging-radionuclides-towards-theranostic-applications-copper-61-scandium-43-and-44-and-yttrium-86>

⁸ Manual for reactor produced radioisotopes. IAEA. 2003. https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1340_web.pdf

⁹ Alternative radionuclide production with a cyclotron. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports No. 4. 2021. <https://www.iaea.org/publications/13649/alternative-radionuclide-production-with-a-cyclotron>

успешным клиническим исследованиям в Канаде были получены разрешения регуляторных органов и в Европе была утверждена монография. Еще один недавно завершённый проект МАГАТЭ был посвящён использованию ^{99}Mo с низкой удельной активностью для создания генератора (реакция $^{100}\text{Mo} (\gamma, n)$). Участники из шестнадцати государств-членов совместно работали над созданием руководства по применению метода, основанного на фотодинамической реакции.

Иод-131. Исторически первым терапевтическим радиофармацевтическим препаратом/радиоизотопом, используемым в медицине, был ^{131}I , который также может использоваться в низких дозах (185 МБк) для диагностических целей. ^{131}I производится на местном уровне странами, имеющими исследовательские реакторные установки, путем нейтронного захвата на мишенях ^{130}Te . ^{131}I также получают производители ^{99}Mo путем извлечения из продуктов деления материала-мишени. Из-за большого спроса на ^{131}I во всем мире, а также его большого значения как для диагностики, так и в терапии онкологических заболеваний и заболеваний щитовидной железы вопросы обеспечения этим изотопом важны для всех государств-членов, поэтому МАГАТЭ вместе с другими международными организациями постоянно контролирует производство и поставки ^{131}I .

Лютеций-177. В настоящее время бета-излучатель ^{177}Lu является самым многообещающим терапевтическим радионуклидом для использования в тераностической радиофармации в формах ^{177}Lu -DOTATATE и ^{177}Lu -PSMA. ^{177}Lu получают двумя способами:

- $^{176}\text{Lu}(n, \gamma) ^{177}\text{Lu}$: ^{176}Lu может быть природным или обогащенным (ограничение удельной активности);
- $^{176}\text{Yb}(n, \gamma) ^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ (высокая удельная активность, без добавления носителя).

МАГАТЭ поддерживает местное производство и реализацию, а также помогает производителям обеспечивать доступность $^{177}\text{LuCl}_3$ фармацевтической степени чистоты — в форме активной субстанции или радиофармацевтического препарата. Два совместных исследовательских проекта МАГАТЭ были посвящены производству и контролю качества биомолекул и обычных радиофармацевтических препаратов¹⁰.

Галлий-68. ^{68}Ga имеет период полураспада 67,71 мин, используется при проведении клинических исследований и рутинных клинических испытаний ПЭТ. ^{68}Ga применяется в качестве диагностического изотопа для связывания с терапевтическими изотопами радиометаллов, особенно когда молекулы-мишени могут использовать один и тот же хелатор как для ^{68}Ga , так и для терапевтического изотопа (например, ^{177}Lu , ^{225}Ac). Наиболее распространенным методом получения ^{68}Ga в настоящее время является генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Генераторы удобны для многих применений, поскольку длительный период полураспада материнского нуклида ^{68}Ge (270,93 сут) гарантирует непрерывное получение ^{68}Ga вплоть до девяти месяцев. Уже завершена работа над совместным исследовательским проектом МАГАТЭ по получаемым на генераторах радиофармацевтическим препаратам $^{68}\text{Ga}^{11}$. Тем не менее полезная активность ^{68}Ga , полученного на современных генераторах, ограничена величиной номинальной (по материнскому изотопу) активности, минимальным интервалом между двумя элюированиями, максимальным числом возможных элюирований, эффективностью элюирования и возможностью проскока материнского радионуклида. Прямое производство радионуклида ^{68}Ga с использованием медицинских циклотронов и мишеней ^{68}Zn может быть реализовано в медицинских центрах с большим количеством пациентов¹² и в рамках совместного проекта МАГАТЭ способствует распространению этой технологии¹³.

Цирконий-89. ^{89}Zr (период полураспада 78,41 ч) используется в фармакокинетических исследованиях и клинической оценке моноклональных антител (МАТ) и крупных белков. Дополнительное гамма-излучение, испускаемое ^{89}Zr , не оказывает негативного воздействия на качество изображения, получаемого на современных ПЭТ/КТ или ПЭТ/МР сканах тела пациента. ^{89}Zr , вероятно, является одним из лучших радиофармацевтических препаратов для ПЭТ-исследования биологических процессов с медленной кинетикой по параметру ожидаемой дозы на введенную активность. Производство радиоизотопа ^{89}Zr на медицинских циклотронах посредством реакции $^{89}\text{Y}(p, n)^{89}\text{Zr}$ довольно простое, и таким образом были получены уже

¹⁰ Comparative evaluation of therapeutic radiopharmaceuticals. Technical Reports Series No. 458. IAEA. 2007. <https://www.iaea.org/publications/7654/comparative-evaluation-of-therapeutic-radiopharmaceuticals>

¹¹ Development of Ga-68 based PET-radiopharmaceuticals for management of cancer and other chronic diseases. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22050>

¹² Gallium-68 cyclotron production. IAEA TECDOC No. 1863. 2019. <https://www.iaea.org/publications/13484/gallium-68-cyclotron-production>

¹³ Jalilian A. New CRP: production of cyclotron-based gallium-68 radioisotope and related radiopharmaceuticals (F22073). <https://www.iaea.org/newscenter/news/new-crp-production-of-cyclotron-based-gallium-68-radioisotope-and-related-radiopharmaceuticals-f22073>

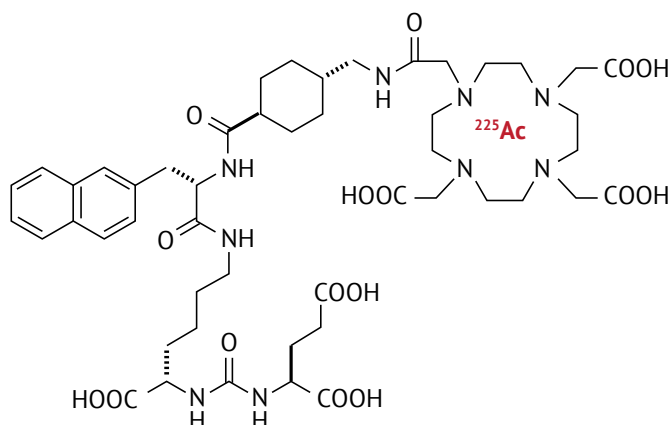


Рис. 4. Химическая структура терапевтического радиофармацевтического препарата ^{225}Ac

Fig. 4. Chemical structure of an ^{225}Ac therapeutic radiopharmaceutical

многие радиофармацевтические препараты. В 2019 г. МАГАТЭ запустило совместный исследовательский проект по разработке стандартизованных процедур производства и контроля качества радиоизотопов и радиофармацевтических препаратов ^{89}Zr , охватывающих все доклинические этапы, для последующего использования в диагностической ядерной медицине.

Актиний-225. ^{225}Ac (период полураспада 10 сут) может быть получен различными методами, такими как радиохимическое выделение из ^{229}Th , облучение ^{226}Ra протонами средней энергии (16 МэВ), облучение ^{232}Th протонами высокой энергии, облучение ^{226}Ra на исследовательском реакторе, фотоядерная трансмутация ^{226}Ra . МАГАТЭ на постоянной основе поддерживает и отслеживает производство и применение ^{225}Ac ¹⁴. В свете достижений в области получения и клинического применения радиофармацевтических препаратов на основе альфа-излучателей, особенно ^{225}Ac , в 2022 г. МАГАТЭ инициировало проект по оказанию помощи государствам-членам в разработке, производстве и контроле качества терапевтических радиофармацевтических препаратов ^{225}Ac ¹⁵ (рис. 4).

Радиоизотопы Tb. Тербий имеет четыре радиоизотопа, представляющих интерес с медицинской точки зрения: ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb и ^{161}Tb . ^{155}Tb (период полураспада 5,32 сут) и ^{152}Tb (период полураспада 17,5 ч) могут использоваться для ОФЭКТ и ПЭТ соответственно. Оба радиоизотопа прошли этапы доклинических испытаний. ^{152}Tb был первым изотопом Tb, протестированным (в виде ^{152}Tb -DOTATOC) в клинических исследованиях. Оба радионуклида могут

представлять интерес для дозиметрии благодаря фотонному и позитронному излучению, которые могут использоваться при определении очагов накопления, для планирования радионуклидной терапии с использованием изотопов РЗЭ (редкоземельных элементов). Характеристики распада ^{161}Tb (период полураспада 6,89 сут) схожи с ^{177}Lu , но распад ^{161}Tb сопровождается одновременной эмиссией электронов Оже, что позволяет использовать радионуклид для комбинированной β^- /Оже электронной терапии, которая продемонстрировала эффективность в доклинических экспериментах. ^{149}Tb (период полураспада 4,1 ч) был предложен для таргетной α -терапии с возможностью ПЭТ-визуализации. С точки зрения производства ^{161}Tb и ^{155}Tb являются наиболее перспективными для получения в больших количествах с целью дальнейшего использования в клинической практике. В связи с возможным применением радиоизотопов Tb для разработки тераностических препаратов МАГАТЭ планирует развивать деятельность в этом направлении начиная с 2022 г.

Деятельность МАГАТЭ по поддержке государств-членов в области радиофармацевтической науки

Совместные исследования (CRP). МАГАТЭ организует совместные исследовательские проекты с научно-исследовательскими институтами из развивающихся и развитых государств-членов в областях разработок и практического применения ядерных технологий в мирных целях. Радиоизотопы и радиофармацевтические науки являются одним из основных элементов программы «Мирный атом», проводимой МАГАТЭ

¹⁴ Report on joint IAEA-JRC workshop "Supply of Actinium-225". IAEA. 2018. http://www-naweb.iaea.org/napc/iachem/working_materials/Report_Workshop%20on%20Supply%20of%20Ac-225_IAEA_JRC_October2018.pdf

¹⁵ Production and quality control of Ac-225 radiopharmaceuticals. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22075>

Таблица 5. Обзор проектов совместных исследований МАГАТЭ по производству и применению радиоизотопов и радиофармацевтических препаратов с 2010 г.

Table 5. An overview of IAEA CRPs on the production and application of radioisotopes and radiopharmaceuticals since 2010

CRP title Название проекта	Code Код	Timeline Период, гг.	Status Статус	Outcome Результат	Member States Государства-члены	Reference Источник
Development of therapeutic radiopharmaceuticals based on ¹⁷⁷ Lu for radionuclide therapy Разработка терапевтических радиофармацевтических препаратов на основе ¹⁷⁷ Lu для радионуклидной терапии	F22042	2006–2010	Closed Завершен	Final report Итоговый отчет	Argentina, Austria, Brazil, Chile, China, Cuba, Czech Republic, Hungary, India, Italy, Pakistan, Peru, Poland, Russian Federation, United States of America, Uruguay Австрия, Аргентина, Бразилия, Венгрия, Индия, Италия, Китай, Куба, Пакистан, Перу, Польша, Российская Федерация, Соединенные Штаты Америки, Уругвай, Чешская Республика, Чили	16
Development of ⁶⁸ Ga based PET-radiopharmaceuticals for management of cancer and other chronic diseases Разработка радиофармацевтических препаратов для ПЭТ на основе ⁶⁸ Ga для лечения рака и других хронических заболеваний	F22050	2010–2017	Closed Завершен	Final report Итоговый отчет	Australia, Austria, Brazil, Chile, China, Cuba, Germany, India, Italy, Mexico, Poland, Romania, Saudi Arabia, Singapore, South Africa, Thailand, Uruguay Австралия, Австрия, Бразилия, Германия, Индия, Италия, Китай, Куба, Мексика, Польша, Румыния, Саудовская Аравия, Сингапур, Таиланд, Уругвай, Чили, Южная Африка	17
Production and utilization of emerging positron emitters for medical applications with an emphasis on ⁶⁴ Cu and ¹²⁴ I Производство и использование новых позитронных излучателей для медицинского применения на примере ⁶⁴ Cu and ¹²⁴ I	F22049	2010–2014	Closed Завершен	IAEA publication Публикация МАГАТЭ	Argentina, Brazil, Canada, China, Denmark, Finland, France, Italy, Japan, Republic of Korea, Saudi Arabia, Syrian Arab Republic, Turkey, United States of America Аргентина, Бразилия, Дания, Италия, Канада, Китай, Республика Корея, Саудовская Аравия, Сирийская Арабская Республика, Соединенные Штаты Америки, Турция, Финляндия, Франция, Япония	18
Accelerator-based Alternatives to Non-HEU production of ^{99m} Tc Использование ускорителей в качестве альтернативных методов производства ^{99m} Tc без применения ВОУ	F22062	2011–2015	Closed Завершен	IAEA publication ¹⁹ Публикация МАГАТЭ ¹⁹	Armenia, Brazil, Canada, Germany, Hungary, India, Italy, Japan, Malaysia, Poland, Republic of Korea, Saudi Arabia, Syrian Arab Republic, Turkey, United States of America Армения, Бразилия, Венгрия, Германия, Индия, Италия, Канада, Малайзия, Польша, Республика Корея, Саудовская Аравия, Сирийская Арабская Республика, Соединенные Штаты Америки, Турция, Япония	20
Development and preclinical evaluations of therapeutic radiopharmaceuticals based on ¹⁷⁷ Lu and ⁹⁰ Y labeled monoclonal antibodies and peptides	F22052	2011–2015	Closed Завершен	Final report Итоговый отчет	Argentina, Austria, Brazil, China, Cuba, Czech Republic, Hungary, India, Iran, Italy, North Macedonia, Poland, Saudi Arabia, Syrian Arab Republic, Turkey, United States of America	21

¹⁶ Development of therapeutic radiopharmaceuticals based on ¹⁷⁷Lu for radionuclide therapy. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22042>

¹⁷ Development of Ga-68 based PET-radiopharmaceuticals for management of cancer and other chronic diseases. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22050>

¹⁸ Production and utilisation of emerging positron emitters for medical applications with an emphasis on Cu-64 and I-124. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22049>

¹⁹ Cyclotron based production of Technetium-99m. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports No. 2. 2017. <https://www.iaea.org/publications/10990/cyclotron-based-production-of-technetium-99m>

²⁰ Jalilian A. CRP success story: F22062 accelerator-based alternatives to non-HEU production of Mo-99/Tc-99m (2011–2015). <https://www.iaea.org/newscenter/news/crp-success-story-f22062-accelerator-based-alternatives-to-non-heu-production-of-mo-99/tc-99m-2011-2015>

²¹ Development and preclinical evaluations of therapeutic radiopharmaceuticals based on Lu-177 and Y-90 labeled monoclonal antibodies and peptides. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22052>

Продолжение таблицы 5

Table 5 (continued)

CRP title Название проекта	Code Код	Timeline Период, гг.	Status Статус	Outcome Результат	Member States Государства-члены	Reference Источник
Разработка и доклиническая оценка терапевтических радиофармацевтических препаратов на основе моноклональных антител и пептидов, меченных ^{177}Lu и ^{90}Y	F22052	2011–2015	Closed Завершен	Final report Итоговый отчет	Австрия, Аргентина, Бразилия, Венгрия, Индия, Иран, Италия, Китай, Куба, Польша, Саудовская Аравия, Северная Македония, Сирийская Арабская Республика, Соединенные Штаты Америки, Турция, Чешская Республика	21
Sharing and developing protocols to further minimize radioactive gaseous releases to the environment in the manufacture of medical radioisotopes, as good manufacturing practice Совместное использование и разработка протоколов для дальнейшей минимизации выбросов радиоактивных газов в окружающую среду при производстве медицинских радиоизотопов – в качестве надлежащей производственной практики	F23031	2015–2019	Closed Завершен	Final report Итоговый отчет	Belgium, Canada, Germany, Indonesia, Pakistan, Poland, Republic of Korea, United States of America Бельгия, Германия, Индонезия, Канада, Пакистан, Польша, Республика Корея, Соединенные Штаты Америки	22
Therapeutic radiopharmaceuticals labelled with new emerging radionuclides (^{67}Cu , ^{186}Re , ^{47}Sc) Терапевтические радиофармацевтические препараты, меченные новыми радионуклидами (^{67}Cu , ^{186}Re , ^{47}Sc)	F22053	2016–2020	Closed Завершен	IAEA publication Публикация МАГАТЭ	Egypt, France, Hungary, India, Iran, Italy, Japan, Malaysia, Poland, Republic of Korea, Saudi Arabia, Syrian Arab Republic, United States of America Венгрия, Египет, Индия, Иран, Италия, Малайзия, Польша, Республика Корея, Саудовская Аравия, Сирийская Арабская Республика, Соединенные Штаты Америки, Франция, Япония	23, [4]
New ways of producing $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators Новые способы производства $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и генераторов $^{99\text{m}}\text{Tc}$	F22068	2017–2021	Closed Завершен	IAEA publication (in press) Публикация МАГАТЭ (в печати)	Brazil, Canada, China, Egypt, India, Indonesia, Iran, Japan, Morocco, Pakistan, Peru, Poland, Romania, South Africa, Ukraine, United States of America Бразилия, Египет, Индия, Индонезия, Иран, Канада, Китай, Марокко, Пакистан, Перу, Польша, Румыния, Соединенные Штаты Америки, Украина, Южная Африка, Япония	24
^{64}Cu radiopharmaceuticals for theranostic applications Радиофармацевтические препараты ^{64}Cu для терапевтического применения	F22067	2016–2020	Closed Завершен	IAEA publication Публикация МАГАТЭ	Australia, Brazil, Canada, China, Denmark, India, Iran, Mexico, Netherlands, Pakistan, Saudi Arabia, Syrian Arab Republic, United States of America Австралия, Бразилия, Дания, Индия, Иран, Канада, Китай, Мексика, Нидерланды, Пакистан, Саудовская Аравия, Сирийская Арабская Республика, Соединенные Штаты Америки	25, [5]
Nanosized delivery systems for radiopharmaceuticals Наноразмерные системы доставки радиофармацевтических препаратов	F22064	2014–2019	Closed Завершен	IAEA publication Публикация МАГАТЭ	Argentina, Brazil, Egypt, Iran, Italy, Malaysia, Mexico, Pakistan, Poland, Singapore, Thailand, United States of America Аргентина, Бразилия, Египет, Иран, Италия, Малайзия, Мексика, Пакистан, Польша, Сингапур, Таиланд, Соединенные Штаты Америки	26

²² Sharing and developing protocols to further minimize radioactive gaseous releases to the environment in the manufacture of medical radioisotopes, as Good Manufacturing Practice. <https://www.iaea.org/projects/crp/f23031>

²³ Jalilian A. Concluded CRP – Coordinated Research Project (CRP F22053) on therapeutic radiopharmaceuticals labelled with new emerging radionuclides (^{67}Cu , ^{186}Re , ^{47}Sc). <https://www.iaea.org/newscenter/news/concluded-crp-coordinated-research-project-crp-f22053-on-therapeutic-radiopharmaceuticals-labelled-with-new-emerging-radionuclides-67cu186re-47sc>

²⁴ Osso Junior JA, Jalilian A. NEW CRP: New ways of producing Tc-99m and Tc-99m generators (F22068). <https://www.iaea.org/newscenter/news/new-crp-new-ways-of-producing-tc-99m-and-tc-99m-generators-f22068>

²⁵ Copper-64 radiopharmaceuticals for theranostic applications. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22067>

²⁶ Nanosized delivery systems for radiopharmaceuticals. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22064>

Продолжение таблицы 5

Table 5 (continued)

CRP title Название проекта	Code Код	Timeline Период, гг.	Status Статус	Outcome Результат	Member States Государства-члены	Reference Источник
Production of ^{89}Zr and development of ^{89}Zr radiopharmaceuticals Получение ^{89}Zr и разработка радиофармацевтических препаратов ^{89}Zr	F22071	2019–2023	Ongoing В процессе	n.a. Не применимо	Canada, China, France, Germany, India, Iran, Italy, Japan, Mexico, Poland, Portugal, Republic of Korea, Romania, Saudi Arabia, South Africa, United States of America Германия, Индия, Иран, Италия, Канада, Китай, Мексика, Польша, Португалия, Республика Корея, Румыния, Саудовская Аравия, Соединенные Штаты Америки, Франция, Южная Африка, Япония	27
Production of cyclotron-based ^{68}Ga radioisotope and related radiopharmaceuticals Производство радиоизотопов и радиофармацевтических препаратов ^{68}Ga на циклотроне	F22073	2020–2024	Ongoing В процессе	n.a. Не применимо	Armenia, Brazil, Canada, Hungary, India, Iran, Mexico, Portugal, Slovakia, Saudi Arabia, United States of America Армения, Бразилия, Венгрия, Индия, Иран, Канада, Мексика, Португалия, Саудовская Аравия, Словакия, Соединенные Штаты Америки	28
Production and quality control of ^{225}Ac radiopharmaceuticals Производство и контроль качества радиофармацевтических препаратов ^{225}Ac	F22075	2022–2026	Initiated Начат	n.a. Не применимо	Open for proposals Принимаются предложения	29

с 1980-х гг. Реализация этой программы привела к стабильному и успешному производству и применению радиофармацевтических препаратов во многих государствах-членах во всех регионах мира. В таблице 5 приведены данные о проектах совместных исследований МАГАТЭ по производству и контролю качества радиоизотопов и радиофармацевтических препаратов с 2010 г.

Информационное обеспечение

Базы данных МАГАТЭ по медицинским циклотронам и исследовательским реакторам. База данных МАГАТЭ «Циклотроны, используемые для производства радионуклидов» была создана в качестве дополнения к печатной монографии «Справочник циклотронов» ("Directory of Cyclotrons"), разработанной в 1983 г. и обновленной в 1998 и 2006 гг. Эта база данных была создана и постоянно пересматривается в ответ на просьбы государств-членов и заинтересованность многих других стран в установке и применении циклотронов для производства медицинских радиоизотопов. В настоящее время в базу данных загружается информация о более чем 1300 циклотронах, находящихся в распоряжении 89 государств-членов. База данных имеет онлайн-систему запроса данных, а также функцию сравнения накопленных данных³⁰.

База данных исследовательских реакторов МАГАТЭ (IAEA Research Reactor Database, RRDB) является наиболее авторитетным источником технической, статистической и исторической информации об исследовательских реакторах, когда-либо построенных, строящихся в настоящее время или проектируемых во всем мире. База данных была разработана в 1984 г. и частично размещена в сети Интернет в 2000 г. С 2009 г. вся база данных доступна в сети Интернет, веб-ресурс был обновлен в 2021 г. RRDB содержит техническую и административную информацию о 841 исследовательском реакторе в 70 странах, включая критические и подкритические стенды и планируемые реакторы. Помимо общей информации (местоположение объекта, статус и контактные данные) в RRDB представлены технические данные, такие как мощность и поток реактора, данные об экспериментальных установках и по использованию каждого исследовательского реактора. Данные по использованию реакторов для производства радиоизотопов включают информацию, например, о радиоизотопах и соответствующей активности, производимой на данном исследовательском реакторе. Поиск по базе данных также позволяет получить информацию об исследовательских реакторах, используемых для производства радиоизотопов в каждой стране или регионе.

²⁷ Production of Zirconium-89 and the development of Zr-89 radiopharmaceuticals. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22071>

²⁸ Production of cyclotron-based Gallium-68 radioisotope and related radiopharmaceuticals. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22073>

²⁹ Production and quality control of Ac-225 radiopharmaceuticals. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22075>

³⁰ Cyclotrons used for Radionuclide Production. <https://nucleus.iaea.org/sites/accelerators/Pages/Cyclotron.aspx>

«Medical Isotope Browser». В 2019 г. МАГАТЭ выпустило приложение Medical Isotope Browser – веб-инструмент, позволяющий напрямую прогнозировать выход медицинского изотопа на основе данных, введенных пользователем, и баз данных ядерных реакций, курируемых МАГАТЭ. Medical Isotope Browser может использоваться научными сотрудниками и радиофармацевтическими предприятиями для поиска ранее не изученных методов получения радиоизотопов³¹. Производство медицинских изотопов для терапевтических или диагностических целей реализуется путем проведения ядерных реакций. Medical Isotope Browser открывает доступ к теоретическим и практическим знаниям в этой области для пользователей-неспециалистов через графический пользовательский интерфейс. В первой версии приложения представлена информация об изотопах, производимых на ускорителях заряженных частиц. Пользователи могут указать характеристики ускорителя, такие как тип заряженных частиц (^1H , ^2H , ^3H , ^3He или альфа-частица), ток, падающую и выходящую энергию, а также материал мишени и желаемый для получения радиоизотоп. Информация о выходе изотопа в зависимости от времени облучения и охлаждения, а также полное описание всех образующихся примесей могут быть получены практически мгновенно. Моделирование основано на библиотеке ядерных данных TENDL, дополненной оцененными сечениями реакций из базы данных МАГАТЭ по медицинским изотопам. В следующую версию приложения будет включена информация о производстве медицинских изотопов с использованием исследовательских реакторов и электронных пучков.

Совместная деятельность МАГАТЭ и Всемирной организации здравоохранения

МАГАТЭ и ВОЗ совместно проводят различные мероприятия, в том числе в области разработки и использования радиофармацевтических препаратов. Ядерная медицина является разделом высокотехнологичной медицины, который полностью зависит от наличия необходимых радиофармацевтических препаратов. Разработка инновационных радиофармацевтических препаратов, в том числе для диагностики и терапии онкологических заболеваний, способствует улучшению здоровья пациентов, поэтому растет интерес к производству и использованию таких препаратов.

Большое значение в процессе обращения радиофармацевтических лекарственных препаратов

имеют стандарты качества и безопасности. МАГАТЭ оказывает поддержку государствам-членам путем обеспечения доступности радиофармацевтических препаратов высокого качества, а также помогает урегулировать вопросы, связанные с особенностями регуляторной практики в области здравоохранения различных государств. Следует отметить, что множество радиофармацевтических препаратов в настоящее время не включены во многие национальные/региональные фармакопеи.

В Международной фармакопее, публикуемой ВОЗ, представлены спецификации и методы испытаний приоритетных лекарственных средств, имеющих большое значение для общественного здравоохранения. В создании этого документа принимают участие производители лекарственных средств, регуляторные органы, поставщики медицинских услуг, представители государственных органов из различных государств-членов. МАГАТЭ сотрудничает с ВОЗ в целях включения спецификаций на радиофармацевтические препараты в раздел Международной фармакопеи, посвященный радиофармацевтическим препаратам. Аналогичным образом развивается сотрудничество по изданию руководств по производству радиофармацевтических препаратов. Общие руководящие принципы надлежащей производственной практики для радиофармацевтических препаратов представлены в Приложении 2 к Международной фармакопее³². В настоящее время экспертные комитеты рассматривают проекты руководств по производству «холодных наборов» и по радиофармацевтическим препаратам на стадии клинических исследований.

Женщины в радиофармацевтических науках

МАГАТЭ подчеркивает необходимость инклюзивности и создания мультикультурной среды и гендерного равенства. Женщины-специалисты работают в области радиофармацевтической науки в различных регионах мира, однако доля женщин в этой сфере значительно ниже, чем мужчин. С целью привлечения к проектам женщин-ученых в ходе симпозиума МАГАТЭ ISTR2019 было создано «Сообщество женщин в радиофармацевтических науках» (IAEA Network of Women in Radiopharmaceutical Sciences, WRS). Это сообщество является первой тематической группой в рамках организации «Женщины в ядерной энергетике» (Women in Nuclear, WiN Global). В настоящее время WRS включает 166 членов из 34 стран мира и 7 жен-

³¹ Dixit A. On the spot: IAEA launches its first android app-isotope browser. 2013. <https://www.iaea.org/newscenter/news/spot-iaea-launches-its-first-android-app-isotope-browser>

³² International Atomic Energy Agency and World Health Organization guideline WHO Technical Report Series No. 1025, 2020, 93–108. [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB147/B147_1\(draft\)-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB147/B147_1(draft)-en.pdf)

щин-экспертов в составе консультативной группы. WRS объединяет физиков, химиков, биологов, провизоров с различным опытом — от молодых исследователей до старших научных сотрудников и руководителей программ из различных научных учреждений, регуляторных органов, ядерных центров и коммерческих предприя-

тий. Сеть WRS нацелена на обмен знаниями, наставничество молодых специалистов и помощь/консультирование участников по вопросам в области радиофармацевтических препаратов, при этом признается необходимость поддержки и защиты интересов женщин для успешного продвижения по карьерной лестнице.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Radchenko V, Morgenstern A, Jalilian AR, Ramogida CF, Cutler C, Duchemin C, et al. Production and supply of α -particle-emitting radionuclides for targeted α -therapy. *J Nucl Med*. 2021;62(11):1495–503. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.261016>
2. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci*. 2012;9(3):193–9. <https://doi.org/10.7150/ijms.3635>
3. Jalilian AR, Osso JA. Production, applications and status of zirconium-89 immunoPET agents. *J Radioanal Nucl Chem*. 2017;314:7–21. <https://doi.org/10.1007/s10967-017-5358-z>
4. Jalilian AR, Gizawy MA, Alliot C, Takacs S, Chakarborty S, Rovais MRA, et al. IAEA activities on ^{67}Cu , ^{186}Re , ^{47}Sc theranostic radionuclides and radiopharmaceuticals. *Curr Radiopharm*. 2021;14(4):306–14. <https://doi.org/10.2174/1874471013999200928162322>
5. Jalilian AR, Osso Jr JA, Vera-Araujo J, Kumar V, Harris MJ, Gutflen B, et al. IAEA contribution to the development of ^{64}Cu radiopharmaceuticals for theranostic applications. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;64(4):338–45. <https://doi.org/10.23736/S1824-4785.20.03302-6>

Вклад авторов. Все авторы в равной степени принимали участие в подборе источников литературы, их анализе, написании текста статьи и его оформлении.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. All authors equally participated in the selection of literature sources, their analysis, writing the text of the article and its design.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Джалилиан Амирреза, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1948-0580>
A.Jalilian@iaea.org

Корде Аруна, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9539-5521>
A.Korde@iaea.org

Старовойтова Валерия, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1442-1853>
V.Starovoitova@iaea.org

Оссу-мл. Жоау, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6672-1631>
j.a.osso-junior@iaea.org

Конинг Арьян, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7253-0455>
a.koning@iaea.org

Пессоа Баррадаш Нуну, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7795-8573>
N.Pessoa-Barradas@iaea.org

Хорак Селина, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-0395>
C.Horak@iaea.org

Денеке Мелисса, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0210-1844>
m.denecke@iaea.org

Amirreza Jalilian, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1948-0580>
A.Jalilian@iaea.org

Aruna Korde, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9539-5521>
A.Korde@iaea.org

Valeriia Starovoitova, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1442-1853>
V.Starovoitova@iaea.org

Joao Osso Jr., Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6672-1631>
j.a.osso-junior@iaea.org

Arjan Koning, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7253-0455>
a.koning@iaea.org

Nuno Pessoa Barradas, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7795-8573>
N.Pessoa-Barradas@iaea.org

Celina Horak, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-0395>
C.Horak@iaea.org

Melissa Denecke, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0210-1844>
m.denecke@iaea.org

Статья поступила 02.03.2022

После доработки 28.02.2022

Принята к печати 04.03.2022

Online first 29.04.2022

Article was received 2 March 2022

Revised 28 February 2022

Accepted for publication 4 March 2022

Online first 29 April 2022



В.В. Косенко¹ 
А.А. Трапкова¹ 
С.Н. Калмыков² 

Регулирование обращения радиофармацевтических препаратов

¹ 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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Трапкова Алла Аркадьевна; trapkova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Бурное развитие радиоизотопных методов диагностической и терапевтической медицины привело к необходимости совершенствования соответствующего законодательного регулирования обращения радиофармацевтических лекарственных препаратов. В обзоре рассматриваются вопросы классификации радиофармацевтических препаратов в зависимости от технологии их получения, свойств радионуклида и применения в медицине; действующие в настоящее время законодательные и нормативные требования к радиофармацевтическим лекарственным препаратам, а также пути развития регулирования обращения данного вида лекарственных препаратов в рамках национального законодательства и законодательства Евразийской экономической комиссии.

Ключевые слова: радиофармацевтические препараты; предшественники радиофармацевтических препаратов; фармацевтические субстанции; радионуклиды; тераностические препараты; производство; изготовление в медицинских организациях; фармацевтическая деятельность и реализация; фармакопея

Для цитирования: Косенко В.В., Трапкова А.А., Калмыков С.Н. Регулирование обращения радиофармацевтических препаратов. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(4):379–388. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-379-388>

V.V. Kosenko¹ 
A.A. Trapkova¹ 
S.N. Kalmykov² 

Regulation of Radiopharmaceutical Products

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University,
1/3 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russian Federation

✉ Alla A. Trapkova; trapkova@expmed.ru

ABSTRACT

The fast development of diagnostic and therapeutic radionuclide technologies requires enhanced legislative regulation of radiopharmaceuticals. The article addresses the challenge of classifying radiopharmaceuticals depending on the manufacturing technology, radionuclide properties, and clinical use. The review covers the current legislative and regulatory requirements for radiopharmaceutical medicinal products. It also describes the trends in radiopharmaceutical regulation development in Russia and the Eurasian Economic Union, taking into account the corresponding legislative frameworks.

Key words: radiopharmaceuticals; radiopharmaceutical precursors; active pharmaceutical ingredients; radionuclides; theranostic products; manufacturing; hospital compounding; pharmaceutical practice and distribution; pharmacopoeia

For citation: Kosenko V.V., Trapkova A.A., Kalmykov S.N. Regulation of radiopharmaceutical products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv* = *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):379–388. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-379-388>

Введение

Бурное развитие радионуклидных методов диагностической и терапевтической медицины привело к необходимости совершенствования законодательного регулирования обращения радиофармацевтических лекарственных препаратов. Согласно определению Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее Федеральный закон № 61-ФЗ) радиофармацевтические лекарственные средства – лекарственные средства, которые содержат в готовой для использования форме один радионуклид или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов). Законодательные тре-

бования к процедурам ввода радиофармацевтических лекарственных препаратов в обращение находятся в прямой зависимости от свойств радионуклида, используемого в данном радиофармацевтическом препарате, методов получения радионуклида, технологии производства радиофармацевтического препарата, его применения и логистических возможностей.

Цель работы – обзор данных о классификации, методах получения и регуляторном статусе радиофармацевтических лекарственных препаратов.

Классификация радионуклидов и радиофармацевтических лекарственных препаратов

При проведении диагностики используются лекарственные препараты, в состав которых входят короткоживущие радионуклиды. Содержащийся в препарате радионуклид, испускающий γ -излучение с энергией 70–250 кэВ (метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ); single-photon emission computed tomography, SPECT) или аннигиляционные γ -кванты (метод позитронно-эмиссионной терапии (ПЭТ); positron emission tomography (PET)), позволяет визуализировать распределение препарата в организме. К диагностическим относятся радионуклиды, распадающиеся путем изомерного перехода (^{99m}Tc), К-захвата (^{111}In , ^{123}I и др.) или испускания позитрона (^{18}F , ^{82}Rb , ^{124}I и др.). Большинство из них (кроме ^{99m}Tc) являются нейтронно-дефицитными и могут быть получены на ускорителях заряженных частиц (табл. 1).

Использование радионуклидов в терапии основано на поражающем действии корпускулярного излучения (α - и β -частиц, Оже- и конверсионных электронов) (рис. 1). Значительная часть терапевтических радионуклидов представляют собой β -излучатели (^{131}I , ^{90}Y , ^{177}Lu) или α -излучатели (^{223}Ra), и те, и другие содержат в ядре избыток нейтронов и могут быть получены в атомном реакторе (табл. 1).

Некоторые медицинские радионуклиды могут применяться как для диагностики, так и для терапии, и составлять тераностические

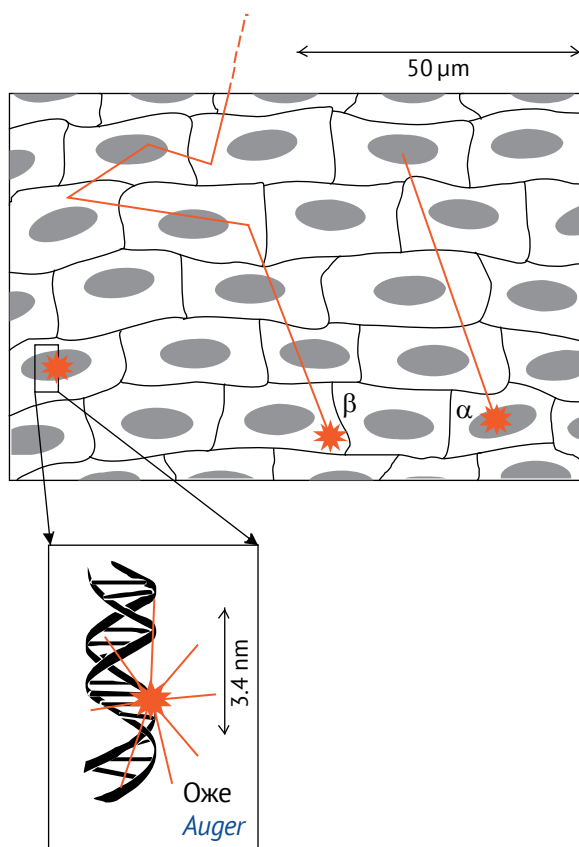


Рис. 1. Пробеги разных видов излучения в сравнении с размерами клеток [1]

Fig. 1. Path lengths of different radiation types in comparison with cell sizes [1]

Таблица 1. Наиболее распространенные медицинские радионуклиды

Table 1. The most commonly used medical radionuclides

Применение <i>Application</i>	Радионуклиды <i>Radionuclides</i>
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография <i>Single-photon emission computed tomography</i>	^{99m}Tc , ^{123}I , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{201}Tl
Позитронно-эмиссионная терапия <i>Positron emission tomography</i>	^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{64}Cu , ^{89}Zr
Терапия <i>Therapeutic</i>	^{131}I , ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{223}Ra

пары. Перечень радионуклидов, приведенный ниже, включает перспективные радионуклиды, для получения которых необходимо разработать как технологию наработки, так и технологию выделения и очистки их из мишеней:

- «нестандартные» ПЭТ-радионуклиды (^{62}Cu , ^{62}Zn , ^{68}Ge , ^{55}Co , ^{64}Cu , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{89}Zr , ^{124}I и др.);
- ПЭТ- и ОФЭКТ-радионуклиды, парные к терапевтическим нуклидам (^{86}Y (^{90}Y), ^{64}Cu (^{67}Cu), ^{124}I (^{131}I), ^{99m}Tc (^{188}Re , ^{186}Re) и др.);
- радионуклиды для тераностики (например, ^{47}Sc , ^{67}Cu , ^{111}In , ^{67}Ga , ^{117m}Sn , ^{123}I и др.);
- терапевтические бета-излучатели (например, ^{67}Cu , ^{177}Lu , ^{188}W / ^{188}Re , ^{186}Re и др.);
- терапевтические альфа-излучатели (^{211}At , ^{213}Bi , ^{212}Pb и др.);
- терапевтические Оже-эмиттеры (^{203}Pb , ^{77}Br , ^{125}I , ^{195m}Pt , ^{111}In и др.) и эмиттеры конверсионных электронов (^{117m}Sn).

Возможность применения того или иного радионуклида в медицине определяется не только его ядерно-физическими характеристиками (период полураспада, тип и энергия излучения), но и химическими свойствами (возможность получения устойчивых биомолекул, содержащих радионуклид). Как показывает практика, зачастую определяющим для выбора целевого радионуклида является возможность его производства, а также сложности, связанные с логистикой. Оптимальным выбором на сегодня являются генераторные радионуклиды. Применение многих радионуклидов с подходящими ядерными характеристиками и химическими свойствами (например, ^{47}Sc , ^{67}Cu , ^{149}Tb) сдерживается именно отсутствием возможности их производства в необходимом количестве.

Создание радиофармпрепаратов новых поколений, ориентированных на адресную доставку

в опухолевые клетки, и переход к персонализированной медицине будут неизбежно менять и требования к медицинскому радионуклиду, а значит, круг применяемых радионуклидов будет неизбежно расширяться.

Получение радионуклидов на ускорителях

По данным МАГАТЭ, в 2021 г. в мире эксплуатировалось более 1300 циклотронных установок. Большинство из них недоиспользуется — так, многие циклотроны работают на нужды производства радионуклидов всего 15–20 ч в неделю¹. Около двух третей из них рассчитаны на ускорение протонов до 10–20 МэВ и ток пучка ~50 мкА. Такие циклотроны обычно расположены в медицинских учреждениях и используются для получения ^{18}F . Возможности циклотронов существенно шире рутинной наработки ультракороткоживущих ПЭТ-нуклидов (^{18}F , ^{11}C , ^{13}N), они позволяют производить широкий набор радионуклидов по (p,n)-реакциям (табл. 2)². Выходы этих реакций обычно не слишком велики, максимумы сечения для ядер средней массы находятся в области 10–13 МэВ. Удерживая энергию пучка ниже порога (p,2n)-реакции, можно получать целевой радионуклид без побочных продуктов. Также на низкоэнергетических циклотронах можно проводить (p,α), (d,n) и (d,2n)-реакции³ [2], например ^{58}Ni (p,α) ^{55}Co ; ^{64}Zn (p,α) ^{61}Cu ; ^{124}Te (d,2n) ^{124}I .

Циклотроны, предназначенные для ускорения протонов до энергии 20–30 МэВ с током пучка электронов порядка сотен мкА, в основном используют для получения ОФЭКТ-нуклидов, как правило, по (p,2n)-реакциям (^{67}Ga , ^{68}Ge , ^{111}In , ^{123}I) либо по (p,3n)-реакциям (^{201}Tl via ^{201}Pb). Такие ускорители предназначены для производства радионуклидов в масштабах региона. С их

¹ Alternative radionuclide production with a cyclotron, radioisotopes and radiopharmaceuticals. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports No. 4. Vienna: IAEA; 2021.

² Atlas of Non-FDG PET-CT in Diagnostic Oncology. IAEA Human Health Series No. 38. Vienna: IAEA; 2021.

³ Production, Quality Control and Clinical Applications of Radiosynovectomy Agents. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports No. 3. Vienna: IAEA; 2021.

помощью можно производить целый ряд перспективных радионуклидов, например ^{55}Co , ^{73}Se , ^{64}Cu : $^{56}\text{Fe}(p,2n)^{55}\text{Co}$; $^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}$; $^{66}\text{Zn}(p,\alpha n)^{64}\text{Cu}$.

Радионуклиды, отстоящие далеко от линии стабильных ядер на N-Z диаграмме атомных ядер, не могут быть получены по реакциям (p,n), (p,2n), (p,3n), в таких случаях может потребоваться облучение потоком протонов с энергией до 70 МэВ и выше. К таким установкам относятся запущенный во Франции циклотрон ARRONAX [3] а также циклотрон Ц-80, находящийся в Петербургском институте ядерной физики им. Б.П. Константинова. Рост интереса к ним связан в первую очередь с потребностью в генераторах $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ для ПЭТ, используемых в кардиологии.

Промежуточные энергии также необходимы для реализации (p,2p)-реакций, которые являются основными путями получения терапевтических радионуклидов ^{67}Cu и ^{47}Sc . Однако чем выше энергия бомбардирующих частиц, тем больше радиоизотопных примесей в целевом продукте. Уменьшить количество примесей можно выбором оптимальной области энергий налетающих частиц; повышением степени обогащения облучаемого материала; оптимизацией времени облучения и охлаждения мишени.

Для осуществления многочастичных реакций, например для получения ^{225}Ac по реакции $^{232}\text{Th}(p,x)^{225}\text{Ac}$ [4, 5] или $^{117\text{m}}\text{Sn}$ по реакции $^{nat}\text{Sb}(p,2pxn)^{117\text{m}}\text{Sn}$ [6, 7], используют заряженные частицы с энергией более 100 МэВ. В настоящий

момент в мире существует пять ускорителей протонов, пригодных для наработки этих радионуклидов, в том числе в Институте ядерных исследований РАН [8]. В отдельных случаях для реализации подобных процессов используют реакции скалывания под действием протонов высокой энергии (~1 ГэВ). Так, в Европейской организации по ядерным исследованиям (CERN) получают ^{149}Tb для исследовательских целей облучением танталовой мишени с онлайн масс-сепарацией продуктов [9, 10].

Получение радионуклидов в реакторах

Долгое время (n,γ)-реакции были основным путем получения радионуклидов. Однако удельная активность продуктов таких реакций, как правило, недостаточна для производства современных высокотехнологичных пептидных или иммунных радиофармпрепаратов. Поэтому основной областью применения радионуклидов, получаемых в таких реакциях, является брахитерапия. Многие из традиционных реакторных радионуклидов, например ^{103}Pd , ^{153}Sm , ^{186}Re , стремятся получать на ускорителях [11]. Для получения радионуклидов без носителя можно использовать процессы, которые приводят к изменению количества протонов в атомном ядре (табл. 3).

Важнейший из реакторных нуклидов — $^{99\text{m}}\text{Tc}$, на его долю приходится 85% диагностических исследований в ядерной медицине. Классический путь производства его предшественника (^{99}Mo) — облучение потоком нейтронов ^{235}U в реакторе.

Таблица 2. Характеристики циклотронов и получаемых на них медицинских радионуклидов

Table 2. Characteristics of particle accelerators with the corresponding medical radionuclides

Энергия протонов / дейтронов Energy of protons / deuterons	Реакция Reaction	Примеры нуклидов Examples of radionuclides
10–20 МэВ (MeV)	p,n; p,α; d,n; d,2n	^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{44}Sc , ^{64}Cu , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{124}I
20–30 МэВ (MeV)	p,2n; p,3n; p,αn	^{67}Ga , ^{68}Ge , ^{111}In , ^{123}I , ^{55}Co , ^{201}Tl , ^{64}Cu
30–70 МэВ (MeV)	p,4n; p,2p	^{82}Sr , ^{47}Sc , ^{67}Cu

Таблица 3. Схемы получения некоторых медицинских радионуклидов без носителя в ядерном реакторе

Table 3. Production of carrier-free medical radionuclides in nuclear reactors

Реакция Reaction	Пример Example
(n,γ)β	$^{130}\text{Te}(n,\gamma)^{131}\text{Te} \rightarrow ^{131}\text{I}$ $^{46}\text{Ca}(n,\gamma)^{47}\text{Ca} \rightarrow ^{47}\text{Sc}$
(n,γ) (n,γ)β	$^{175}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$
(n,p)	$^{67}\text{Zn}(n,p)^{67}\text{Cu}$
(n,f)	$^{235}\text{U}(n,f)^{99}\text{Mo}$

Этот способ позволяет получить ^{99}Mo с высокой удельной активностью, необходимой для производства хроматографических генераторов $^{99\text{m}}\text{Tc}$ высокой производительностью. Однако периодические сбои в поставках сырья и ограничения на работу с высокообогащенным ураном заставляют искать альтернативные способы получения ^{99}Mo . Такими способами могут быть реакции $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$, $^{100}\text{Mo}(\gamma,n)^{99}\text{Mo}$, $^{100}\text{Mo}(n,2n)^{99}\text{Mo}$, $^{100}\text{Mo}(p,pn)^{99}\text{Mo}$, однако все они не обеспечивают удельной активности, необходимой для стандартных типов генераторов.

Реакция $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$ приводит к образованию изотопно чистого ^{99}Mo , однако сечение ее относительно невелико [12], а пучки α -частиц с необходимыми характеристиками сравнительно труднодоступны. Возможны также прямые методы получения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ по реакциям $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$ и $^{100}\text{Mo}(p,pn)^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$. Недостатком метода является наличие примеси долгоживущего $^{99\text{g}}\text{Tc}$ в продуктах реакции [13]. Анализ методов производства $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ приводит к выводу, что альтернативы реакторному производству в ближайшей перспективе отсутствуют [14, 15].

Данные по способам наработки, использованию и возможным путям логистики радиофармацевтических препаратов суммированы в таблице 4.

Регулирование производства и изготовления радиофармацевтических препаратов

На территории Российской Федерации регулирование обращения радиофармацевтических лекарственных препаратов осуществляется в соответствии с российским законодательством, а также законодательством Евразийского экономического союза.

Радиофармацевтические лекарственные препараты, производимые в промышленных условиях, должны быть зарегистрированы⁴, деятельность по производству таких лекарственных средств является лицензируемой⁵. Государственной регистрации не подлежат радиофармацевтические препараты, изготовленные непосредственно в медицинских организациях⁶, их изготовление осуществляется в соответствии с Приказом Минздрава России от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления

радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях». Законодательством Евразийского экономического союза изготовление радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях также не регулируется. Таким образом, вопрос отнесения радиофармацевтических лекарственных препаратов к производимым в промышленных условиях либо изготавливаемым в рамках медицинской организации имеет критическое значение с точки зрения государственного регулирования их обращения.

Радиофармацевтические лекарственные препараты могут быть условно разделены на следующие группы:

- производимые в промышленных условиях лекарственные препараты, к которым относятся радиофармацевтические препараты реакторного типа; элюаты генераторов (за исключением элюатов, включаемых в состав лекарственных препаратов); «холодные наборы» для приготовления радиофармацевтических препаратов;
- радиофармацевтические препараты, изготавливаемые в медицинских организациях (для конкретного пациента или по заявке врача).

Некоторые радиофармацевтические препараты могут быть отнесены как к производимым в условиях промышленного производства, так и к изготавливаемым непосредственно в медицинских организациях.

Следует отметить, что в законодательстве Европейского союза в сфере обращения лекарственных средств используется аналогичный подход к регулированию обращения радиофармацевтических препаратов и требуется регистрация радионуклидных генераторов, наборов, радионуклидных прекурсоров радиофармацевтических препаратов и изготавливаемых промышленным способом радиофармацевтических препаратов. В то же время не требуется регистрировать радиофармацевтические препараты, изготавливаемые в момент применения организацией, уполномоченной в соответствии с национальным законодательством применять такие лекарственные препараты в медицинском учреждении из зарегистрированных радионуклидных генераторов, наборов или радионуклидных

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 26.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения».

⁵ Федеральный закон Российской Федерации от 04.05.2011 № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности». Постановление Правительства Российской Федерации от 06.07.2012 № 686 «Об утверждении Положения о лицензировании производства лекарственных средств».

⁶ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Таблица 4. Типы радионуклидов, их применение и логистика

Table 4. Radionuclide types, application, and logistics

Радионуклиды <i>Radionuclides</i>	Виды медицинского применения <i>Application</i>	Логистика <i>Logistics</i>
^{18}F	ПЭТ <i>PET</i>	Возможно только использование на месте производства или логистика в пределах соседних субъектов Российской Федерации <i>It can only be used at the production site or transported to the nearby Russian regions</i>
^{11}C	ПЭТ <i>PET</i>	Только использование на месте производства <i>It can be used only at the production site</i>
^{13}N	ПЭТ <i>PET</i>	Только использование на месте производства <i>It can be used only at the production site</i>
^{68}Ga	ПЭТ <i>PET</i>	Используются генераторы $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ — возможна любая логистика, срок службы генератора до 2 лет <i>It is produced using $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generators, which have a shelf life of 2 years; there are no transportation limitations</i>
^{82}Rb	ПЭТ, кардио-ПЭТ <i>PET, cardiac PET</i>	Используются генераторы $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ — возможна любая логистика, срок службы генератора до 1,5–2 мес. <i>It is produced using $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ generators, which have a shelf life of 1.5–2 months; there are no transportation limitations</i>
^{64}Cu	ПЭТ <i>PET</i>	Возможна логистика готовых РФП или использование холодных наборов с учетом периода полураспада 12,7 ч <i>Finished radiopharmaceuticals or cold kits can be transported to the place of use or used taking into account the half-life of 12.7 hours</i>
^{89}Zr	ПЭТ <i>PET</i>	Возможна логистика готовых РФП или использование холодных наборов с учетом периода полураспада в 74,5 ч <i>Finished radiopharmaceuticals or cold kits can be transported to the place of use or used taking into account the half-life of 74.5 hours</i>
^{62}Cu , ^{62}Zn , ^{55}Co , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{124}I	ПЭТ <i>PET</i>	Новые инновационные радионуклиды, требуются научно-исследовательские работы по технологии наработки и выделения <i>R&D studies are required to develop the production and isolation technologies for these innovative radionuclides</i>
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	ОФЭКТ <i>SPECT</i>	Используется генератор $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, возможна любая логистика с учетом периода полураспада 66 ч <i>It is produced using $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators; there are no transportation limitations but for the half-life period of 66 hours</i>
^{131}I	Терапия <i>Therapeutic</i>	Возможна логистика с учетом периода полураспада 8 сут <i>It can be transported to the place of use, taking into account the half-life of 8 days</i>
^{67}Cu	Терапия <i>Therapeutic</i>	Требуются научно-исследовательские работы по технологии наработки и выделения <i>R&D studies are required to develop the production and isolation technologies</i>
^{177}Lu	Терапия <i>Therapeutic</i>	Возможна любая логистика от места производства, как радионуклида, так и холодных наборов <i>There are no transportation limitations for finished radionuclides or cold kits</i>
^{111}In	Терапия и ОФЭКТ <i>Therapeutic + SPECT</i>	Возможна любая логистика от места производства, как радионуклида, так и холодных наборов <i>There are no transportation limitations for finished radionuclides or cold kits</i>
^{211}At	Терапия <i>Therapeutic</i>	Требуются научно-исследовательские работы по технологии наработки и выделения <i>R&D studies are required to develop the production and isolation technologies</i>
^{213}Bi	Терапия <i>Therapeutic</i>	Используется генератор $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$, возможна любая логистика с учетом периода полураспада 10 сут. материнского радионуклида <i>It is produced using $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ generators; there are no transportation limitations but for the parent radionuclide's half-life of 10 days</i>

Примечание. РФП — радиофармацевтические лекарственные препараты; ПЭТ — позитронно-эмиссионная терапия; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Note. PET—positron emission tomography, SPECT—single-photon emission computed tomography.

прекурсоров в соответствии с инструкциями производителя⁷.

Согласно Государственному реестру лекарственных средств, на сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрировано 53 радиофармацевтических лекарственных препарата, в том числе 4 зарубежного производства.

В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за период с 2016 по 2021 г. была проведена экспертиза качества лекарственного средства и отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата в отношении 37 радиофармацевтических лекарственных препаратов. В настоящее время в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России подходит к завершению процедура по подготовке к регистрации набора для приготовления препарата «Нанотех, ^{99m}Tc», применяемого в радионуклидной диагностике сторожевых лимфатических узлов. В 2021–2022 гг. выданы разрешения и проводятся клинические исследования четырех диагностических радиофармацевтических препаратов и двух препаратов, применяемых в терапии метастатического кастрат-резистентного рака предстательной железы (Лютапрост-МРНЦ) и для процедуры внутриартериальной радионуклидной эмболизации при лечении неоперабельного рака печени (Гепаторен-МРНЦ).

Важным вопросом является возможность сокращения процедур регистрации лекарственных препаратов, производимых в промышленных условиях. В рамках действующих нормативно-правовых актов ЕАЭС для воспроизведенных и гибридных препаратов предусмотрена возможность исключения этапа клинических и доклинических исследований (*in vivo*) из программы разработки препарата. При обосновании сходства состава вспомогательных веществ препаратов в виде растворов предусмотрено проведение процедуры биоэквивалентности — отказ от проведения клинических исследований. Также не требуется проведения доклинических исследований подобных препаратов. Возможность отказа от проведения исследований эквивалентности существует и для липосомальных, мицеллярных и эмульсионных лекарственных форм для внутривенного введения. В случае гибридных препаратов (препаратов, отличающихся от оригинального, например, солью носителя) возможно ограничение программы исследований единственным

связующим клиническим исследованием эффективности и безопасности.

В случае вывода в обращение оригинального препарата необходима реализация полного цикла разработки. На доклиническом этапе оцениваются специфическая активность препарата, его токсические свойства, фармакокинетические и фармакодинамические параметры. Клинические исследования оригинальных радиофармацевтических препаратов проводятся в полной программе с доказательством безопасности носителя и дальнейшими этапами оценки эффективности готового препарата. Основными целями изучения диагностических препаратов являются доказательства чувствительности и специфичности, которые обычно оцениваются в сравнении с существующим стандартом. Для терапевтических препаратов, применяемых в онкологии, основными конечными точками являются общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Принципы и подходы к формированию программы клинических исследований отражены в Рекомендациях Коллегии Евразийской экономической комиссии «О Руководстве по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов» от 03.11.2020 № 19 и «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований» от 17.07.2018 № 11. В соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 10.06.2022 № 96 «О временных мерах по установлению особенностей обращения лекарственных средств для медицинского применения» уполномоченные органы государств-членов в сфере обращения лекарственных средств вправе устанавливать временный порядок обращения лекарственных средств (включая регистрацию лекарственных препаратов и внесение изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов).

Данные порядки в Российской Федерации установлены постановлением Правительства Российской Федерации от 23.03.2022 № 440 «Об утверждении особенностей внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения, в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического

⁷ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

характера» и постановлением Правительства Российской Федерации от 05.04.2022 № 593 «Об особенностях обращения лекарственных средств для медицинского применения в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера». При подаче заявления в комиссию по дефектуре, созданную при Министерстве здравоохранения Российской Федерации, и принятии решения о включении препарата в список дефектурных, сроки регистрации могут быть сокращены практически в два раза.

Важным вопросом является возможность реализации радиофармацевтических препаратов, изготавливаемых в медицинских организациях, другим медицинским организациям. Приказ Минздрава России от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» не решает данной проблемы. В соответствии с Федеральным законом № 61-ФЗ розничная или оптовая торговля лекарственными препаратами требует наличия лицензии на фармацевтическую деятельность. Также лицензируемой является деятельность по изготовлению лекарственных препаратов для медицинского применения, в число которых входят и радиофармацевтические лекарственные препараты⁸. Производственная аптека с правом изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов введена как особый тип аптеки — структурного подразделения медицинской организации⁹.

Для законодательного закрепления возможности реализации в другие медицинские организации радиофармацевтических лекарственных препаратов, изготовленных в фармацевтической аптеке, являющейся структурным подразделением медицинской организации, представляется целесообразным внесение изменения в приказ Минздрава России от 26.20.2015 № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» с включением раздела, определяющего правила изготовления радиофармацевтических лекар-

ственных препаратов», и в приказ Минздрава России от 24.11.2021 № 1093н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, медицинскими организациями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, а также правил отпуска наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в качестве лекарственных препаратов для медицинского применения, лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих наркотические средства и психотропные вещества, в том числе порядка отпуска аптечными организациями иммунобиологических лекарственных препаратов».

Следует также отметить, что в соответствии со ст. 56 Федерального закона № 61-ФЗ при изготовлении лекарственных препаратов аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, используются фармацевтические субстанции, включенные, соответственно, в Государственный реестр лекарственных средств. В связи с этим остро стоит вопрос стандартизации радиофармацевтических препаратов, классификации сырья для их производства и включения фармацевтических субстанций радиофармацевтических препаратов в Государственный реестр лекарственных средств. Так, в Европейскую фармакопею включено более 80 частных монографий на различные виды радиофармацевтических препаратов, включая нерадиоактивные реагенты, применяемые в их синтезе.

В Институте фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России подготовлены для утверждения общие фармакопейные статьи (ОФС): «Радиофармацевтические лекарственные препараты», «Радиофармацевтические лекарственные препараты для позитронно-эмиссионной томографии», «Химические предшественники для радиофармацевтических лекарственных

⁸ Постановление Правительства Российской Федерации от 31.03.2022 № 547 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности».

⁹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 № 780н «Об утверждении видов аптечных организаций».

препаратов». ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты» и «Химические предшественники для радиофармацевтических лекарственных препаратов» прошли внутреннее согласование, направлены в Минздрав России для размещения в открытом доступе на общественное обсуждение. Ранее включенная в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV изд. ОФС.1.11.0001.15 «Радиофармацевтические лекарственные препараты» прошла существенную переработку. Включенный в ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты» глоссарий позволит разделить такие понятия, как предшественник радиофармацевтического препарата и фармацевтическая субстанция, что существенно для легализации их использования в производстве и изготовлении. Кроме того, подготовлены для утверждения три и в разработке находятся более двадцати частных фармакопейных статей на радиофармацевтические препараты.

Несмотря на проводимую в настоящее время работу, представляется, что в ближайшем будущем вопрос стандартизации радиофармацевтических препаратов в рамках Государственной фармакопеи Российской Федерации и Фармакопеи

Евразийского экономического союза будет стоять достаточно остро и потребует новых эффективных решений.

Заключение

Запросы общества по внедрению новейших методов лечения заболеваний, включая радионуклидные методы диагностики и терапии, ставят перед регуляторными органами и специалистами отрасли актуальные задачи, связанные с необходимостью принятия новых законодательных и нормативных требований в области производства и изготовления радиофармацевтических препаратов. Представляется целесообразным включить изготовление радиофармацевтических лекарственных препаратов в перечень видов фармацевтической деятельности с внесением соответствующих изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 31.03.2022 № 547 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности», а также разработать и включить раздел «Изготовление радиофармацевтических препаратов» в Правила изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденные приказом Минздрава России от 26.20.2015 № 751н.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Buchegger F, Perillo-Adamer F, Dupertuis YM, Bischof Delaloye A. Auger radiation targeted into DNA: a therapy perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(11):1352–63. <https://doi.org/10.1007/s00259-006-0187-2>
2. Qaim SM. Development of novel positron emitters for medical applications: Nuclear and radiochemical aspects. *Radiochim Acta*. 2011;99(10):611–25. <https://doi.org/10.1524/ract.2011.1870>
3. Haddad F, Ferrer L, Guertin A, Carlier T, Michel N, Barbet J, Chatal JF. ARRONAX, a high-energy and high-intensity cyclotron for nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(7):1377–87. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0802-5>
4. Жуйков БЛ, Калмыков СН, Ермолаев СВ, Алиев РА, Коханюк ВМ, Матушко ВЛ и др. Получение ^{225}Ac и ^{223}Ra при облучении Th ускоренными протонами. *Радиохимия*. 2011;53(1):66–72. [Zhuikov BL, Ermolaev SV, Kokhanyuk VM, Matushko VL, Kalmykov SN, Aliev RA, et al. Production of ^{225}Ac and ^{223}Ra by irradiation of Th with accelerated protons. *Radiochemistry*. 2011;53(1):73–80] <https://doi.org/10.1134/S1066362211010103>
5. Burahmah N, Griswold JR, Heilbronn LH, Mirzadeh S. Transport model predictions of ^{225}Ac production cross sections via energetic p, d and α irradiation of ^{232}Th targets. *Appl Radiat Isot*. 2021;172:109676. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2021.109676>
6. Ermolaev SV, Zhuikov BL, Kokhanyuk VM, Abramov AA, Togaeva NR, Khamianov SV, Srivastava SC. Production of no-carrier-added ^{117m}Sn from proton irradiated antimony. *J Radioanal Nucl Chem*. 2009;280(2):319–24. <https://doi.org/10.1007/s10967-009-0520-x>
7. Baumeister J, Medvedev D, Cutler CS, Jurisson S, Hennkens H, Li Y, et al. Production of ^{117m}Sn using Sb alloy targetry. *Nucl Med Biol*. 2021;96–97 (Supplement):S23–S24. [https://doi.org/10.1016/S0969-8051\(21\)00303-6](https://doi.org/10.1016/S0969-8051(21)00303-6)
8. Zhuikov BL. Production of medical radionuclides in Russia: status and future – a review. *Appl Radiat Isot*. 2014;84:48–56. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.11.025>
9. Beyer GJ, Comor JJ, Dakovic M, Soloviev D, Tamburella C, Hagebo E, et al. Production routes of the alpha emitting ^{149}Tb for medical application. *Radiochim Acta*. 2002;90(5):247–52.
10. van der Meulen NP, Vermeulen C, Köster U, Johnston K, Haller S, Schibli R, et al. The use of ^{149}Tb and ^{152}Tb in preclinical investigations: an update on its mass separation and subsequent application for imaging and therapy. *Radiother Oncol*. 2016;118:S106–7. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(16\)30219-5](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(16)30219-5)
11. Qaim SM. New trends in nuclear data research for medical radionuclide production. *Radiochim Acta*. 2013;101(8):473–480. <https://doi.org/10.1524/ract.2013.2069>
12. Pupillo G, Esposito J, Gambaccini M, Haddad F, Michel N. Experimental cross section evaluation for innovative ^{99}Mo production via the (α, n) reaction on ^{96}Zr target. *J Radioanal Nucl Chem*. 2014;302(2):911–17. <https://doi.org/10.1007/s10967-014-3321-9>

13. Gagnon K, Benard F, Kovacs M, Ruth TJ, Schaffer P, Wilson JS, McQuarrie SA. Cyclotron production of ^{99m}Tc : Experimental measurement of the $^{100}\text{Mo}(p,x)^{99m}\text{Tc}$, ^{99m}Tc and ^{99g}Tc excitation functions from 8 to 18 MeV. *Nucl Med Biol.* 2011;38(6):907–16. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2011.02.010>
14. Wolterbeek B, Kloosterman J, Lathouwers D, Rohde M, Winkelman A, Frima L, Wols F. What is wise in the production of ^{99}Mo ? A comparison of eight possible production routes. *J Radioanal Nucl Chem.* 2014;302(2):773–9. <https://doi.org/10.1007/s10967-014-3188-9>
15. Ma C, Wolterbeek HT, Denkova AG, Serra Crespo P. A cerium-based metal-organic framework as adsorbent for the $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generator. *Sep Purif Technol.* 2022;295:121218. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2022.121218>

Вклад авторов. В.В. Косенко — автор раздела, касающегося стандартизации радиофармацевтических препаратов; А.А. Трапкова — автор раздела, касающегося регуляторных требований радиофармацевтических препаратов; С.Н. Калмыков — автор раздела, касающегося классификации радиофармацевтических препаратов.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. В.В. Косенко является главным редактором журнала «Вестник НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Valentina V. Kosenko—the author of the section on radiopharmaceutical standardisation; Alla A. Trapkova—the author of the section on regulatory requirements for radiopharmaceuticals; Stepan N. Kalmykov—the author of the section on radiopharmaceutical classification.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. Valentina V. Kosenko is the Editor-in-Chief of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Косенко Валентина Владимировна, канд. фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8353-7863>
Kosenko@expmed.ru

Трапкова Алла Аркадьевна, канд. биол. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4628-5139>
Trapkova@expmed.ru

Калмыков Степан Николаевич, д-р хим. наук, профессор, академик РАН.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2396-4561>
stepan@radio.chem.msu.ru

Valentina V. Kosenko, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8353-7863>
Kosenko@expmed.ru

Alla A. Trapkova, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4628-5139>
Trapkova@expmed.ru

Stepan N. Kalmykov, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2396-4561>
stepan@radio.chem.msu.ru

Статья поступила 03.10.2022
После доработки 03.11.2022
Принята к печати 21.11.2022

Article was received 3 October 2022
Revised 3 November 2022
Accepted for publication 21 November 2022



С.В. Шатик 
Д.Н. Майстренко 
А.А. Станжевский 

Особенности регуляторного статуса радиофармацевтических лекарственных препаратов, изготавливаемых в медицинских организациях

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр радиологии и хирургических
технологий имени академика А.М. Гранова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ленинградская ул., д. 70, Санкт-Петербург, п. Песочный, 197758,
Российская Федерация*

✉ Шатик Сергей Васильевич; sv_shatik@rrcrst.ru

РЕЗЮМЕ

Особое место среди лекарственных препаратов занимают препараты, содержащие радиоизотопы — радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП). Цель работы — анализ особенностей регулирования производства и обращения РФЛП, связанных со спецификой их физико-химических свойств, технологии изготовления, дистрибуции и медицинского применения. Показано, что наличие нестабильных изотопов в составе препаратов снижает риски микробиологического загрязнения, в результате чего требования к контролю качества, предъявляемые к таким препаратам, могут быть снижены. Проанализированы нормативные акты, принятые в России и ряде других государств, согласно которым в определенных условиях возможно изготовление РФЛП без государственной регистрации непосредственно в медицинских организациях, не имеющих лицензии на производство лекарственных препаратов, для собственного медицинского применения. Описанный режим, действующий в течение последних 12 лет в Российской Федерации, позволил увеличить в несколько раз количество РФЛП, используемых для радионуклидной диагностики и терапии тяжелых социально значимых заболеваний. В последние годы в ряде государств принимаются нормативные акты, в соответствии с которыми предоставляется возможность поставлять РФЛП, изготавливаемые в медицинских организациях без государственной регистрации, в другие медицинские организации. Разработка и введение в действие аналогичных регуляторных решений на территории России позволит в еще большей мере расширить доступ населения к эффективным методам диагностики и лечения.

Ключевые слова: радиофармацевтические лекарственные препараты; фармацевтическая промышленность; медицинские организации; производство; изготовление; регуляторные требования

Для цитирования: Шатик С.В., Майстренко Д.Н., Станжевский А.А. Особенности регуляторного статуса радиофармацевтических лекарственных препаратов, изготавливаемых в медицинских организациях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(4):389–394. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-389-394>

S.V. Shatik 
D.N. Maystrenko 
A.A. Stanzhevskiy 

Peculiarities of the Regulatory Status of Radiopharmaceuticals Manufactured in Medical Organisations

A.M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies,
70 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg 197758, Russian Federation

✉ **Sergey V. Shatik**; sv_shatik@rrcrst.ru

ABSTRACT

Radiopharmaceuticals, the medicinal products containing radioactive isotopes, hold a special place among the other medicines. The aim of the study was to analyse regulatory peculiarities of the production and subsequent life cycle of radiopharmaceuticals, associated with the unique physicochemical properties, production process, distribution, and clinical use. The article reviews regulatory decisions adopted in Russia and a number of other countries that, in certain circumstances, allow medical organisations not licensed as manufacturers to compound radiopharmaceuticals for in-house use without marketing authorisation. Unstable isotopes in radiopharmaceuticals reduce the risk of microbial contamination, so the quality control requirements may be relaxed. The described regulatory framework, which came into effect 12 years ago, provided an opportunity for a many-fold increase in the number of radiopharmaceuticals for radionuclide diagnosis and treatment of severe socially significant diseases. In recent years, a number of countries have adopted regulations making it possible to supply the radiopharmaceuticals manufactured by medical organisations outside the usual marketing authorisation track to other medical organisations. If adopted in Russia, a similar regulation will further expand the access to effective methods of diagnosis and treatment for patients.

Key words: radiopharmaceuticals; pharmaceutical industry; medical organisations; production; compounding; regulatory requirements

For citation: Shatik S.V., Maystrenko D.N., Stanzhevskiy A.A. Peculiarities of the regulatory status of radiopharmaceuticals manufactured in medical organisations. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):389–394. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-389-394>

Введение

Гарантия эффективности, безопасности и качества лекарственных препаратов является одной из важнейших задач фармацевтической отрасли на любом ее этапе развития. Для решения этой задачи применяется комплекс мер, включающий нормативно-правовое регулирование, в том числе определение порядка регистрации продуктов, лицензирования предприятий по производству, оптовой и розничной торговле; разработку фармакопейных статей, определяющих подходы к контролю качества лекарственных препаратов; создание лабораторных служб (независимые от производства контрольно-аналитические лаборатории и прочие учреждения); создание системы фармаконадзора¹. Особое место среди лекарственных препаратов занимают радиофар-

мацевтические лекарственные препараты (РФЛП). Федеральный закон Российской Федерации «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ определяет радиофармацевтические лекарственные средства как «лекарственные средства, которые содержат в готовой для использования форме один радионуклид (РН) или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов)». Государственная фармакопея Российской Федерации детализирует это определение: «радиофармацевтический лекарственный препарат – это лекарственный препарат, который в готовой для использования лекарственной форме содержит один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов), имеющих качественные характеристики, пригодные для диагностического и (или) терапевтического применения»².

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики».

² ОФС.1.11.0001.15. Радиофармацевтические лекарственные препараты. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

Цель работы – анализ особенностей регулирования производства и обращения радиофармацевтических лекарственных препаратов, связанных со спецификой их физико-химических свойств, технологии изготовления, дистрибуции и медицинского применения.

Основная часть

РФЛП принципиально отличаются от лекарственных препаратов (ЛП), не содержащих радиоизотопы, по масштабам производства, срокам годности и условиям хранения, характеру медицинского применения, принципам дистрибуции, скорости и эффективности обмена информацией между субъектами производства и субъектами медицинского применения и ряду других признаков. РФЛП производятся в специализированных организациях малыми сериями, как правило, состоящими из нескольких (максимум 15–20) первичных упаковок; очень часто вся серия представляет собой 1 первичную упаковку. Полнота охвата РФЛП контролем качества многократно выше, чем для обычных ЛП. Препараты подвергаются как выборочному контролю качества (одна первичная упаковка из каждой серии), так и полному контролю по показателям общая и объемная активность³ в соответствии с требованиями фармакопеи.

Срок годности РФЛП, как правило, не превышает несколько дней, это связано с малыми периодами полураспада входящих в их состав радионуклидов. В некоторых случаях срок годности исчисляется часами и даже минутами (РФЛП на основе ультракороткоживущих радионуклидов). Очевидно, что для обычных ЛП, срок годности которых может составлять несколько лет, риски ухудшения качества, возникающие при хранении в течение длительного времени, существенно выше, чем для РФЛП, в плане сохранения стабильности как основного действующего вещества, так и бактериологических показателей (особенно в случае парентеральных препаратов). Формальное применение норм, относящихся к обычным ЛП, например касающихся хранения контрольных и архивных образцов, приводит в области производства РФЛП к курьезным ситуациям, когда, согласно требованиям, образцы РФЛП со сроком годности 12 ч оказывается необходимо хранить в течение не менее 1 года с момента истечения срока годности⁴, то есть 1 год и 12 ч.

Следует также отметить, что негативное влияние ионизирующего излучения на микроорганизмы [1] придает РФЛП определенные бактерицидные или бактериостатические свойства. Описана «самостерилизация» препарата при экспозиции в течение достаточного времени в медицинском генераторе рубидия-82 ГР-01(02) [2]. Таким образом, риски бактериальной контаминации радиофармацевтических препаратов оказываются ниже, чем ЛП, не содержащих радионуклиды.

Другая группа рисков связана с особенностями дистрибуции и медицинского применения ЛП. РФЛП ни в каких случаях не поступают в розничную продажу, они недоступны для непосредственной закупки обычным потребителем. РФЛП поставляются по прямым договорам исключительно в специализированные лечебные учреждения, лицензированные для работы с ними. Это исключает участие в дистрибуции многоуровневой системы оптовых и розничных торговых организаций-посредников и резко снижает вероятность фальсификации, которая для обычных ЛП представляется весьма значительной⁵. Дополнительной гарантией защиты от возможных фальсификаций является специальный контроль, установленный за дистрибуцией радиоактивных материалов со стороны Федеральной службы по экологическому, технологическому и атомному надзору и Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

В обороте РФЛП участвуют фактически только 2 субъекта: производитель, который является одновременно и единственным дистрибьютором, и конечный потребитель – медицинская организация, непосредственно осуществляющая медицинское применение РФЛП. Оба субъекта находятся в постоянном информационном взаимодействии, и в случае необходимости данные о медицинском применении не только каждой серии, но и каждой первичной упаковки могут быть незамедлительно переданы производителю. Подобная оперативность в передаче информации о возможном отклонении качества обычного ЛП на основании наблюдения каких-либо ненормативных последствий его применения (отсутствие эффекта, ненормативный эффект и т.п.) представляется невозможной. Дополнительным элементом контроля

³ Показатели, соответствующие общему количеству и концентрации основного действующего вещества в первичной упаковке для лекарственных препаратов, не содержащих радионуклид.

⁴ Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики».

⁵ Информация о результатах государственного контроля (надзора) в сфере обращения лекарственных средств за 1 квартал 2021 г. https://www.roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2021/6/7/1623081031_83661-1-155546.pdf

доброкачественности каждой первичной упаковки РФЛП является то, что его медицинское применение находится под контролем врача, пациенты после применения препарата, как правило, в течение значительного времени находятся под квалифицированным медицинским наблюдением. При проведении позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) или однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) результаты обследования становятся известными непосредственно в день применения диагностического РФЛП, и любые сомнения в доброкачественности примененного препарата должны быть экстренно переданы производителю для расследования и разработки корректирующих мероприятий. Таким образом, специалист, назначающий и применяющий РФЛП, получает представление о качестве применяемых им РФЛП и имеет возможность оперативно влиять на их качество в случае его снижения.

Постоянный медицинский контроль за РФЛП на всех этапах медицинского применения, присутствие при этом квалифицированного медицинского персонала также позволяют своевременно оказать необходимую помощь пациенту в случае возникновения возможных опасных для здоровья пациентов эффектов применяемого РФЛП в случае его недоброкачественности.

Важно отметить, что конечный потребитель (пациент) ни при каких обстоятельствах не может самостоятельно применить РФЛП, как это в подавляющем большинстве случаев происходит в случае обычных ЛП. Медицинское применение РФЛП организовано в рамках диагностических или терапевтических процедур, которые проводятся специализированными медицинскими организациями, имеющими соответствующую инфраструктуру, квалифицированный персонал и разрешительную документацию. Соответственно, уменьшаются риски неблагоприятных последствий при ненормативном медицинском применении РФЛП.

Финансовые аспекты медицинского применения РФЛП и обычных ЛП также различны. В последние годы большая часть процедур, предусматривающих применение РФЛП, финансируется из средств системы обязательного медицинского страхования и государственных фондов,

более того, наблюдается устойчивая тенденция к увеличению этой доли. Так, более 70% обследований, проведенных в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова (далее РНЦРХТ им. А.М. Гранова) методом ПЭТ/КТ, и около 90% обследований, проведенных методом ОФЭКТ, оплачиваются через фонды обязательного медицинского страхования. Практически 100% процедур радионуклидной терапии финансируется из государственных фондов. Таким образом, пациент в подавляющем большинстве случаев не несет расходов на лечение и диагностику с использованием РФЛП, в отличие от ситуации с обычными ЛП. Дополнительной защитой от финансовых потерь пациента, связанных с применением РФЛП, является принятая практика бесплатного повторения процедуры в случае, если она оказалась неэффективной из-за ненормативного качества применявшегося РФЛП.

Все упомянутые выше аспекты позволяют выделить РФЛП в особую группу и в плане нормативного государственного контроля за их производством. Если для ЛП, не содержащего радионуклид, медицинское применение возможно только в случае проведения в той или иной форме его государственной регистрации (в России – получения регистрационного удостоверения на ЛП, наличия у производителя ЛП лицензии Министерства промышленности и торговли Российской Федерации на производство лекарственных средств; за рубежом – получение на ЛП торговой лицензии – аналога отечественного регистрационного удостоверения), то для РФЛП возможно изготовление и медицинское применение без государственной регистрации⁶. В России законодательство определяет, что «радиофармацевтические лекарственные препараты, изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти», не подлежат государственной регистрации⁷.

В Европейском союзе (ЕС) малосерийное изготовление РФЛП [3] разрешено в аптеках, ПЭТ-центрах, отделениях ядерной медицины медицинских организаций⁸. Нормативные документы, регулирующие обращение РФЛП, устанавливают минимальные требования к процедурам

⁶ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», п. 6, ч. 5, ст. 13. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, Meyer G, Farstad B, Faivre-Chauvet A, et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(5):1049–62. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1407-3>

⁷ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», п. 6, ч. 5, ст. 13.

⁸ Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme: PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. PE 010-1. 2008.

изготовления, контроля качества, маркировки РФЛП, документированию процессов, персоналу, помещениям, оборудованию, используемым материалам⁹. Подразумевается, что изготовление РФЛП осуществляется непосредственно в том же медицинском учреждении, что и их медицинское применение. Такое ограничение позволяет сосредоточить всю ответственность перед пациентом в рамках одного юридического лица. Широко распространенная мировая практика медицинского применения экстенпорально изготавливаемых РФЛП на протяжении 15 лет, с момента принятия в ЕС Руководства по современной надлежащей радиофармацевтической практике (CGRPP) для изготовления радиофармпрепаратов¹⁰, доказала достаточную безопасность и высокую эффективность такого режима изготовления и использования РФЛП в медицинских организациях.

Порядок изготовления РФЛП непосредственно в медицинских организациях утвержден Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2020 г. № 1218н. Следует отметить, что принятие подобного режима изготовления и медицинского применения РФЛП¹¹ позволило значительно ускорить разработку и внедрение новых препаратов в медицинскую практику, существенно расширить спектр предоставляемых населению медицинских диагностических и терапевтических услуг в области ядерной медицины. За 12 лет, прошедших с разрешения такого режима в России, в РНЦРХТ им. А.М. Гранова было разработано и введено в медицинскую практику 10 новых РФЛП: «L-Метионин [метил ¹¹C]», «Холин [метил ¹¹C]», «ДОТАНОК, ⁶⁸Ga», «ФАПИ 04, ⁶⁸Ga», «ДОТАТАТЕ, ⁶⁸Ga», «ПСМА-617, ⁶⁸Ga», «ДОТАТАТЕ, ²²⁵Ac», «ПСМА-617, ²²⁵Ac», «Фторэтилтирозин, фтор-18», «7-Фтор-L-триптофан, ¹⁸F». С использованием этих РФЛП было проведено около 15 000 диагностических процедур методом ПЭТ-КТ.

В последние годы можно наблюдать тенденцию к дальнейшей либерализации ядерной медицины. Примером может служить документ, опубликованный Управлением по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского

назначения Австралии в 2020 г.¹², в котором предусматривается разрешение медицинским организациям, изготавливающим РФЛП без лицензии на производство ЛП, поставлять указанные РФЛП в другие медицинские организации для медицинского обслуживания пациентов. Также медицинским организациям, которые не могут получить необходимые РФЛП от лицензированных производителей, разрешается получать их от организаций, изготавливающих необходимые РФЛП без лицензии на производство ЛП.

С нашей точки зрения, многолетний успешный опыт изготовления в России РФЛП непосредственно в медицинских организациях¹³ позволяет инициировать внесение подобных законодательных изменений и в российскую законодательную базу, регулирующую обращение РФЛП, не прошедших государственную регистрацию. Это позволит значительно расширить доступ учреждений здравоохранения, работающих в области ядерной медицины, к наиболее современным и эффективным РФЛП для радионуклидной диагностики и терапии тяжелых и крайне социально значимых заболеваний.

В этом отношении было бы целесообразно предусмотреть возможность отпуска РФЛП, изготовленного непосредственно в медицинской организации и успешно применявшегося в этой организации, в другие медицинские организации, соответствующие требованиям по медицинской инфраструктуре и радиационной безопасности по применению таких РФЛП в рамках маломасштабного клинического применения. Возможно, имело бы смысл определить процедуру получения разрешения на такой отпуск РФЛП в уполномоченном органе федеральной власти (Минздрав России, Росздравнадзор и т.п.). Кроме того, представляется целесообразным разработать документ, определяющий порядок не только изготовления, но и применения РФЛП в медицинских учреждениях, в котором следует уточнить правила медицинского применения указанных РФЛП как в тех организациях, в которых они изготавливаются, так и правила отпуска и получения таких РФЛП

⁹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях». Guidelines on current good radiopharmacy practice (cGRPP) in the preparation of radiopharmaceuticals. Version 2, 2007. EANM Radiopharmacy Committee.

Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme: PIC/S guide to good practices for preparation of medicinal products in healthcare establishments. PE 010-1. 2008.

¹⁰ Guidelines on current good radiopharmacy practice (cGRPP) in the preparation of radiopharmaceuticals. Version 2, 2007. EANM Radiopharmacy Committee.

¹¹ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», п. 6, ч. 5, ст. 13.

¹² Therapeutic goods amendment (radiopharmaceuticals and radiopharmaceutical active ingredients) regulations 2020 (F2020I00544). Explanatory statement. Minute No. 16 of 2020 – Minister for Health.

¹³ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», п. 6, ч. 5, ст. 13.

в других медицинских организациях. С другой стороны, для того чтобы медицинские организации, не имеющие возможности самостоятельно изготавливать необходимые РФЛП, могли получать их от медицинских организаций-изготовителей и принимать их на баланс, из имеющегося в настоящее время в нормативных документах правила о необходимости наличия регистрационных удостоверений у всех принимаемых ЛП было бы целесообразно сделать исключение для РФЛП, отпускаемых в рамках предлагаемого выше режима маломасштабного медицинского применения по специальному разрешению уполномоченного органа федеральной власти.

Заключение

Таким образом, риски, связанные с возможностью получения и медицинского применения препарата ненадлежащего качества, а также наступления неблагоприятных последствий для принимавшего его пациента, существенно

снижены для РФЛП по сравнению с ЛП, не содержащими радионуклиды. Достаточно длительная практика изготовления РФЛП в отсутствие их государственной регистрации в медицинских организациях, не имеющих лицензии на производство ЛП, как за рубежом, так и в России показывает вполне приемлемый уровень безопасности такого режима при достижении очень быстрого прогресса во введении в медицинскую практику новых высокоэффективных РФЛП и расширении доступа населения к новейшим технологиям ядерной медицины. Принятие, по примеру некоторых иностранных государств, новых регуляторных решений в направлении дальнейшего смягчения ограничений в применении РФЛП, изготавливаемых непосредственно в медицинских организациях, с условием разработки соответствующих контрольных процедур может дать дополнительный импульс развитию ядерной медицины в России и повышению продолжительности и качества жизни населения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Trends in radiation sterilization of health care products*. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2008.
2. Чудаков ВМ, Жуйков БЛ, Ермолаев СВ, Кокханюк ВМ, Мостова МИ, Зайцев ВВ и др. Исследование характеристик генератора ^{82}Rb для позитронно-эмиссионной томографии. *Радиохимия*. 2014;56(5):455–61. [Chudakov VM, Zhukov BL, Ermolaev SV, Kokhanyuk VM, Mostova MI, Zaitsev VV, et al. Characterization of a ^{82}Rb generator for positron emission tomography. *Radiochemistry*. 2014;56(5):535–43] <https://doi.org/10.1134/S1066362214050142>
3. Pijarowska-Kruszyna J, Garnuszek P, Decristoforo C, Mikołajczak R. Radiopharmaceutical precursors for theranostics. In: Eppard E, ed. *Theranostics: an old concept in new clothing*. IntechOpen; 2021. P. 3–22.

Вклад авторов. С.В. Шатик — написание, обсуждение, редактирование текста рукописи; Д.Н. Майстренко, А.А. Станжевский — разработка концепции статьи, обсуждение, редактирование текста рукописи.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Sergey V. Shatik — writing, discussion, and editing of the text of the manuscript; Dmitry N. Maystrenko, Andrey A. Stanzhevskiy — elaboration of the article concept, discussion and editing of the text of the manuscript.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шатик Сергей Васильевич, канд. биол. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1718-9335>
sv_shatik@rrcrst.ru

Майстренко Дмитрий Николаевич, д-р мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8174-7461>
dn_maistrenko@rrcrst.ru

Станжевский Андрей Алексеевич, д-р мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1630-0564>
aa_stanzhevskii@rrcrst.ru

Sergey V. Shatik, Cand. Sci. (Biol.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1718-9335>
sv_shatik@rrcrst.ru

Dmitry N. Maystrenko, Dr. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8174-7461>
dn_maistrenko@rrcrst.ru

Andrey A. Stanzhevskiy, Dr. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1630-0564>
aa_stanzhevskii@rrcrst.ru

Статья поступила 11.10.2022
После доработки 17.10.2022
Принята к печати 21.11.2022

Article was received 11 October 2022
Revised 17 October 2022
Accepted for publication 21 November 2022

УДК 615.03:57.081:57.084.1

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-395-403>

Обзорная статья | Review



А.С. Лунёв 
К.А. Лунёва 
О.Е. Клементьева 

Исследование фармакокинетики радиофармацевтических препаратов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации —
Федеральный медицинский биофизический центр
имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства,
Живописная ул., д. 46, Москва, 123098, Российская Федерация

✉ Лунёв Александр Сергеевич; mr.alekslunev@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Особенности изучения радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) определяются малыми концентрациями используемой фармацевтической субстанции. Методы, применяемые при изучении препаратов, не содержащих радионуклиды, не могут быть использованы при изучении РФЛП. Задачи изучения поведения РФЛП могут быть решены с помощью радионуклидных методов. Цель работы: сравнительная характеристика подходов к доклиническому изучению фармакокинетики РФЛП и других лекарственных средств. В статье рассмотрены основные аспекты проведения фармакокинетических исследований препаратов, содержащих и не содержащих радионуклиды, определены сходства и различия в проведении фармакокинетических исследований. Приведены примеры собственных фармакокинетических исследований РФЛП: возможность использования РФЛП «Золедроновая кислота, ^{99m}Tc» для визуализации костных патологий у пациентов, получающих препарат Зомета®; доказательство преимущества моделирования ортотопического ксенографта по сравнению с гетеротопическим. Сделан вывод о том, что методы, основанные на ионизирующем излучении, имеют неоспоримые преимущества перед другими методами, используемыми для описания фармакокинетики лекарственных препаратов (к примеру, возможность детекции нано- и/или пикоколичества фармацевтической субстанции неинвазивными методами). Данные фармакокинетических исследований могут быть использованы для характеристики как безопасности, так и функциональной пригодности радиофармпрепаратов.

Ключевые слова: радиофармацевтический препарат; фармакокинетика; доклинические исследования; фармакокинетические параметры

Для цитирования: Лунёв А.С., Лунёва К.А., Клементьева О.Е. Исследование фармакокинетики радиофармацевтических препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(4):395–403. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-395-403>

A.S. Lunev 
K.A. Lunyova 
O.E. Klementyeva 

Pharmacokinetic Studies of Radiopharmaceuticals

State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency,
46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russian Federation

✉ Aleksandr S. Lunev; mr.alekslunev@gmail.com

ABSTRACT

Pharmacokinetic (PK) studies of radiopharmaceuticals (RPs) are distinctive because of small concentrations of active ingredients. Whereas methods applicable to non-RP medicinal products cannot be used for RPs, radionuclide methods can provide an insight into radionuclide behaviour. The aim of the study was to compare approaches to pre-clinical PK evaluation of RPs and other medicinal products. The article describes the main aspects of PK studies of RPs and non-RPs, defining similarities and differences in the conduction of these studies. The authors provided examples from their own PK studies of RPs: one investigating the possibility of using ^{99m}Tc -Zoledronic acid to visualise bone pathologies in patients receiving Zometa®; and the other demonstrating the advantage of orthotopic xenograft models over heterotopic ones. According to the conclusions, methods based on ionising radiation are undeniably superior to other methods used to study the PK of medicinal products (for example, the former offer a possibility of non-invasive detection of active ingredients in the nano and/or pico range). The data obtained during PK studies can be used to characterise both the safety and functional suitability of RPs.

Key words: radiopharmaceutical product; pharmacokinetics; pre-clinical studies; pharmacokinetics parameters

For citation: Lunev A.S., Lunyova K.A., Klementyeva O.E. Pharmacokinetic studies of radiopharmaceuticals. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):395–403. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-395-403>

Введение

Радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП) представляет собой соединение, состоящее из радионуклида и транспортной молекулы с высокой аффинностью к патологически измененной ткани какого-либо органа. При введении в организм РФЛП происходит его неравномерное распределение, причиной чего является в первую очередь неоднородность морфологии и работы внутренних органов и тканей¹. Оценку распределения РФЛП можно провести по ионизирующему излучению от радионуклида, входящего в состав РФЛП. Прижизненное детектирование позволяет не только визуализировать морфологию разных органов, но и определять метаболизм различных веществ в органах и тканях, таким образом распознавая патологические изменения на молекулярном уровне. Радиометрия проб, полученных в эксперименте, позволяет обнаружить и оценить даже крайне

малое содержание меченых молекул практически в любом органе и ткани.

Основным компонентом, отвечающим за фармакологическое действие РФЛП, является радионуклид. С другой стороны, без транспортной молекулы, которая отвечает за адресную доставку препарата, реализация его диагностического или терапевтического действия невозможна. Исключением являются растворы радионуклидов, обладающих органной специфичностью (например, йодид натрия, ^{131}I [1], или хлорид радия, ^{223}Ra [2]). Иными словами, характер распределения РФЛП в живом организме определяется свойствами векторной молекулы и/или химическими свойствами радионуклида. Следует отметить, что характерным для РФЛП свойством является ничтожно малое количественное содержание векторных молекул (10^{-9} – 10^{-12} моль/л), не вызывающих фармакодинамических эффектов. При этом особые требования к проведению

¹ Сковорова ВИ, ред. Ядерная медицина: справочник для персонала отделений, лабораторий и центров ядерной медицины. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 2020.

доклинических исследований РФЛП (ДКИ РФЛП), связанные с малым количеством вещества, в регуляторных документах не описаны.

Методологические подходы к изучению фармакокинетики лекарственных препаратов (ЛП) и РФЛП существенно различаются не только по принципам измерений. Основной задачей исследования фармакокинетики ЛП является доказательство безопасности применения подобранной дозы для достижения определенной концентрации в крови, чаще при многократном введении (иными словами, оптимизация терапии). В подавляющем большинстве случаев РФЛП вводится пациентам однократно (или повторно с интервалом, значительно превышающим время эффективного полувыведения). Соответственно, исследование их фармакокинетики важно как для доказательства функциональной пригодности (то есть возможности использования РФЛП с конкретной диагностической или терапевтической целью), так и для оценки такого специфического показателя безопасности, как дозовые нагрузки на органы и ткани пациента. Более того, далеко не все РФЛП используются для достижения терапевтического эффекта за счет ионизирующего излучения радионуклида — РФЛП могут выступать в роли агента для визуализации патологического процесса или оценки функции того или иного органа (к примеру, перфузии миокарда с помощью ^{99m}Tc -МИБИ [3]). В свою очередь, фармакокинетические свойства терапевтических РФЛП позволяют локализовать лечебную дозу излучения непосредственно в органе-мишени или клетках-мишенях и обеспечить значительный терапевтический эффект при минимальном облучении окружающих здоровых клеток органов и тканей.

Цель работы — сравнительная характеристика подходов к доклиническому изучению фармакокинетики РФЛП и других лекарственных средств.

Особенности изучения фармакокинетики радиофармацевтических препаратов

Основной тенденцией современной ядерной медицины является разработка новых специфических и эффективных РФЛП, что требует проведения доклинических исследований фармакокинетики с учетом адекватного подбора моделей, обоснованного выбора изучаемых органов и сроков наблюдения и других параметров.

Изучение фармакокинетики любого фармацевтического препарата подразумевает получение

информации о динамике его биораспределения и выведения, а также процессах метаболизма. Объем исследований *in vivo* должен включать изучение распределения и выведения РФЛП из органов, тканей и модельных очагов патологии (при наличии) лабораторных животных, расчета коэффициентов дифференциального накопления и различных фармакокинетических параметров. Результаты оценки биораспределения РФЛП в организме животных полезны в расчете фармакокинетических параметров, позволяющих описать поведение РФЛП *in vivo*, а также для расчета прогностических значений поглощенных доз, что важно с точки зрения оценки безопасности применения РФЛП в клинической практике.

Существует множество типов путей введения ЛП в организм человека:

- энтеральные пути введения (перорально, сублингвально, ректально);
- парентеральные пути введения (подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, внутрикостно, субарахноидально, эпидурально, ингаляционно, наочно).

Подавляющее большинство РФЛП вводятся внутривенно, существуют исключительные примеры перорального (раствор натрия йодида-131 [2] для исследования щитовидной железы), ингаляционного приема (ксенон-133 или криптон-89 [4] для исследования легочной вентиляции) или местного введения (например, коллоидные частицы, меченные ^{188}Re , для радиосиновиэктомии [5], и ^{90}Y — для радиоэмболизации). Следовательно, биодоступность подавляющего большинства РФЛП всегда равна 100%, что исключает, в отличие от ЛП, проведение исследований миграции препарата при энтеральном пути введения.

Классическое фармакокинетическое исследование ЛП включает в себя подготовку проб для анализа (осаждение белков, жидкостная, твердофазная экстракция), изучение связывания исследуемого соединения с белками плазмы / сыворотки крови (метод равновесного диализа), инструментальный метод определения следовых количеств исследуемых соединений (иммуноанализ, газожидкостная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, хроматомасс-спектрометрия). В случае РФЛП все исследования могут быть проведены методом прямой радиометрии, заключающимся в регистрации ионизирующего излучения внешними детекторами — наиболее информативным

методом изучения распределения препарата в органах и тканях. Накопление (аккумуляцию) РФЛП определяют *ex vivo*, измеряя содержание радионуклида в выделенных органах и тканях (биопробах) путем их радиометрии. Долю накопленного РФЛП в каждой пробе определяют путем определения соотношения скоростей счета от исследуемой биопробы и эталона при условии, что условия измерения их одинаковы. Также аккумуляцию можно определять *in vivo* с использованием методов однофотонной или позитронной эмиссионной томографии.

Неоспоримым преимуществом фармакокинетических исследований радиомеченных препаратов является возможность регистрации распределения (выведения) на отдаленных сроках после введения препарата даже при их малейшем остаточном количестве. Также есть возможность заменять радионуклид на более долгоживущий, подходящий по химическим свойствам, позволяющий определять удержание препарата в патологическом очаге спустя продолжительное время после ввода препарата.

В последнее время часто используется метод радиомечения лекарственного препарата, не являющегося РФЛП. В нашей лаборатории в 2018 г. были проведены исследования фармакокинетики карбамиллированного дарбэпоэтина, меченного ^{131}I , что позволило определить его распределение в различных органах и тканях с помощью высокочувствительного метода радиометрии.

Преимущества, а в ряде случаев и незаменимость методов ядерной медицины обусловили на протяжении нескольких последних десятилетий ее устойчивое развитие и превращение в неотъемлемую часть клинической практики в развитых странах. Соответственно увеличивается количество научно-исследовательских работ, направленных на разработку и доклинические исследования РФЛП.

Однако, кроме различий, эта схема обуславливает требования к структуре и оборудованию стандартной фармакокинетической лаборатории. Для проведения исследований необходимо наличие аккредитации Росздравнадзора. При проведении экспериментов по международной тематике оборудование и штат должны соответствовать международным стандартам ISO15189, касающимся деятельности медицинских лабораторий [6]. Для соответствия этим стандартам необходимо соблюдение

правил надлежащей лабораторной практики (GLP), а в той части лабораторной деятельности, которая относится к клинической фармакокинетике (ФК), — надлежащей клинической лабораторной практики (GCLP) [7].

Ввиду специфики РФЛП, а именно наличия в их составе радиоактивных изотопов, фармакокинетические исследования необходимо проводить в специализированных учреждениях, которые имеют необходимые разрешающие документы на право работы с открытыми источниками ионизирующих излучений, достаточное количество помещений, возможность обеспечения радиационной и биологической безопасности, а также необходимое оборудование. На сегодняшний день в России количество государственных научных и коммерческих организаций, занимающихся проведением ДКИ РФЛП, в разы меньше, чем организаций, занимающихся ДКИ препаратов, не содержащих радиоизотопы. Такое положение дел можно объяснить сложностью получения разрешения на работу с открытыми источниками ионизирующего излучения, соблюдением норм и правил работы с такими источниками, их утилизации, с одной стороны, и одновременным соблюдением норм и правил работы с лабораторными животными — с другой.

Примеры исследования фармакокинетики радиофармацевтических препаратов

Изучение фармакокинетики препарата «Золедроновая кислота, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ » на фоне терапевтического применения препарата Зомета®. Золедроновая кислота является дифосфонатом и относится к фармакологической группе 8.8 — «Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани»². Фармакологическое действие золедроновой кислоты — ингибирование костной резорбции — индуцирование апоптоза остеокластов. Также золедроновая кислота блокирует остеокластическую резорбцию минерализованной костной и хрящевой ткани и ингибирует высвобождение кальция из костной ткани под влиянием стимулирующих факторов, освобождающихся из опухолевых клеток.

Так как применение диагностического РФЛП «Золедроновая кислота, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ » предполагается у пациентов, получающих терапевтические препараты на основе золедроновой кислоты, было проведено исследование влияния данной терапии на качество визуализации областей костной патологии.

² Вышковский ГЛ, ред. Энциклопедия лекарств. 12-й вып. М.; 2005.

Материалы и методы. Эксперименты были проведены на 24 крысах ($202,3 \pm 4,6$ г) с моделью костной патологии, которую имитировали переломом правого бедра. Через 7 сут после перелома крыс делили на две равные группы. Животным группы 1 внутривенно вводили препарат Зомета® в 0,9% растворе хлористого натрия из расчета 0,2 мг/кг, животным группы 2 введение препарата Зомета® не проводили. Фармакокинетику препарата «Золедроновая кислота, ^{99m}Tc » исследовали через 14 сут после перелома у животных обеих групп.

Через 1, 3, 5 и 24 ч после введения препарата «Золедроновая кислота, ^{99m}Tc » животных выводили из эксперимента методом частичной декапитации. Для радиометрии были взяты следующие пробы органов и тканей: кровь, печень, почки, желудок, мочевого пузыря, бедро без патологии, бедро (перелом). Радиометрия проб проведена после взвешивания образца с использованием автоматического гамма-счетчика Wizard² 2480-0100 (PerkinElmer).

Все манипуляции с лабораторными животными проведены в соответствии с «Руководством по лабораторным животным»³ и «Правилами лабораторной практики»⁴.

Результаты. Данные, полученные в ходе эксперимента (табл. 1), свидетельствуют о том, что применение терапевтических препаратов на основе золедроновой кислоты не вызывает переполнения обменного пула кости и, следовательно, не будет оказывать существенного влияния на качество визуализации патологических очагов в костном скелете с помощью препарата «Золедроновая кислота, ^{99m}Tc ».

Исследования фармакокинетики РФЛП при выборе модели патологического очага. При моделировании опухолевого роста при проведении доклинических исследований различных препаратов ученые и клиницисты часто выбирают модель гетеротопического (подкожного) ксенографта. Однако дать оценку адекватности выбора такой модели можно лишь в сравнении с исследованием модели ортотопического ксенографта, а именно накопления таргетного вещества, к примеру, для подведения более высоких доз облучения.

Выбор культуры клеток рака почки человека как тест-системы для исследования биораспределения двух РФЛП « ^{68}Ga -DOTA-PSMA»

и « ^{68}Ga -NODAGA-PSMA» сделан на основании данных публикации В.П. Чехонина и соавт. [8] о наличии сверхэкспрессии простатического специфического мембранного антигена (ПСМА) в неоваскулярных эпителиальных клетках злокачественных образований различной природы (вне предстательной железы). Эта информация была подтверждена в последующих публикациях. Так, в работах [9, 10] показано, что экспрессия ПСМА в случае светлоклеточного рака почки составляет 80–100%, для других типов карциномы экспрессия не столь выражена и может изменяться от 30–60% до полного отсутствия [11].

Материалы и методы. Культура рака почки человека линии ACHN (ATCC® CRL-1611™) получена в виде растущего монослоя из банка клеточных культур ООО «БиолоТ». Клеточная линия ACHN была субкультивирована для наращивания необходимого количества клеток. Субкультивирование производили в культуральных флаконах с площадью поверхности 25 см². Первоначально полученные монослои клеток снимали из культурального флакона, используя диссоциирующую смесь трипсин 0,25% : версен 0,02% (АО «ПанЭко») в соотношении 1:2–1:3. Кратность посева в новые флаконы составляла 1:2–1:3 с плотностью $(3,0\text{--}5,0) \times 10^4$ клеток на 1 см². Клетки инкубировали в ростовой среде DMEM (АО «ПанЭко») с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (АО «ПанЭко») в условиях CO₂ инкубатора (MCO-5AC, Sanyo) при температуре 37 °C (доля углекислого газа 6%). Следует отметить, что клетки довольно медленно (в течение нескольких суток) прикрепляются к подложке. Поэтому первую смену культуральной среды производили через 3 сут после посева, убедившись в их прикреплении путем микроскопирования флаконов.

Моделирование опухолевых очагов было выполнено в двух вариантах: подкожного гетеротопического и ортотопического ксенографтов.

Для получения подкожных ксенографтов 13 самкам мышей линии BALB/c nude ($20,5 \pm 0,9$ г) в область правой лопатки подкожно вводили суспензию опухолевых клеток в количестве 1×10^7 в 0,2 мл смеси культуральной среды и матрикса (Matrigel®, Corning) в соотношении 1:1. Формирование ксенографтов контролировали визуально. Через 26–30 сут у мышей формировались опухолевые очаги объемом 250–300 мм³.

³ Каркищенко НН, Грачев СВ, ред. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. М.: Профиль; 2010.

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

Таблица 1. Активность в органах и тканях крыс-самок с моделью костной патологии после внутривенного введения препарата «Золедоновая кислота, ^{99m}Tc »

Table 1. Activity values of intravenous ^{99m}Tc -Zoledronic acid in organs and tissues of female rat models of bone pathology

Орган/ткань <i>Organ/tissue</i>	Изменение активности во времени после внутривенного введения РФЛП, % / орган (ткань) <i>Time course of the RP activity after intravenous administration, % of the injected activity per organ/tissue</i>							
	1 ч (h)		3 ч (h)		5 ч (h)		24 ч (h)	
	Группа 1 <i>Group 1</i>	Группа 2 <i>Group 2</i>	Группа 1 <i>Group 1</i>	Группа 2 <i>Group 2</i>	Группа 1 <i>Group 1</i>	Группа 2 <i>Group 2</i>	Группа 1 <i>Group 1</i>	Группа 2 <i>Group 2</i>
Кровь, 1 мл <i>Blood, 1 mL</i>	0,17 ± 0,07	0,18 ± 0,06	0,16 ± 0,06	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,12 ± 0,07
Печень <i>Liver</i>	1,69 ± 0,58	1,71 ± 0,54	1,14 ± 0,42	0,62 ± 0,04	0,96 ± 0,05	1,20 ± 0,13	0,47 ± 0,09	0,75 ± 0,12
Почки <i>Kidneys</i>	1,81 ± 0,83	1,55 ± 0,13	1,35 ± 0,68	1,14 ± 0,34	0,86 ± 0,06	0,80 ± 0,06	0,49 ± 0,08	0,93 ± 0,28
Желудок <i>Stomach</i>	0,38 ± 0,29	0,31 ± 0,28	0,23 ± 0,09	0,48 ± 0,30	0,38 ± 0,05	0,22 ± 0,08	не обнаружено <i>not detected</i>	0,16 ± 0,03
Мочевой пузырь <i>Bladder</i>	35,06 ± 10,53	40,83 ± 6,00	44,85 ± 13,89	43,78 ± 7,13	43,43 ± 5,05	57,20 ± 2,53	52,48 ± 10,86	42,78 ± 5,09
Левое бедро (без патологии) <i>Femur, normal</i>	2,09 ± 0,20	2,02 ± 0,28	1,90 ± 0,42	1,98 ± 0,26	1,90 ± 0,20	1,39 ± 0,02	1,38 ± 0,40	1,74 ± 0,23
Правое бедро (перелом) <i>Femur, fractured</i>	4,16 ± 1,04	3,96 ± 0,60	4,02 ± 1,34	3,69 ± 0,03	3,06 ± 0,70	3,27 ± 0,34	2,54 ± 0,05	2,95 ± 0,95

Примечание. Группа 1 – без предварительной терапии препаратом Зомета®, группа 2 – на фоне введения препарата Зомета®. РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат.

Note. Group 1 – no pre-treatment with Zometa®; Group 2 – pre-treatment with Zometa®. RP – radiopharmaceutical product.

Для получения ортотопического варианта ксенографтов 12 самок мышей линии BALB/c nude ($21,8 \pm 1,2$ г), находящихся в состоянии золотилового наркоза, фиксировали на стерильной салфетке, после обработки операционного поля делали разрез в поясничной области. Кожу отсепакировали, вскрывали заднюю брюшную стенку между веточками поясничных нервов над просвечивающей почкой. Почку захватывали мягким малым глазным пинцетом и в область задней поверхности верхнего полюса производили инъекцию суспензии опухолевых клеток в количестве 1×10^7 в 0,2 мл смеси культуральной среды и матриксил в соотношении 1:1. Мышцы и кожу послойно ушивали непрерывным швом. После трансплантации за мышами наблюдали в течение 28 сут с ежедневным контролем поведения и состояния.

Все манипуляции с лабораторными животными проведены в соответствии с «Руководством

по лабораторным животным»⁵ и «Правилами лабораторной практики»⁶.

Исследование биораспределения выполняли с использованием « ^{68}Ga -DOTA-PSMA» и « ^{68}Ga -NODAGA-PSMA» через 30 сут после моделирования обоих вариантов ксенографтов. Растворы исследуемых РФЛП вводили внутривенно в объеме 0,1 мл с объемной активностью 3,7 МБк/мл. Через 60 мин после введения животных выводили из эксперимента методом частичной декапитации. Для радиометрии взяты следующие пробы органов и тканей: кровь, легкие, печень, почки, кишечник, мышца, опухоль. Радиометрия проб проведена после взвешивания образцов с использованием автоматического гамма-счетчика Wizard² 2480-0100 (PerkinElmer).

Все полученные данные обработаны методами математической статистики с применением компьютерной программы Statistica™ (TIBCO Data Science). При статистической обработке

⁵ Каркищенко НН, Грачев СВ, ред. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биологических технологиях. М.: Профиль; 2010.

⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

Таблица 2. Результаты биораспределения у мышей с ксенографтами рака почки через 60 мин после введения

Table 2. Biodistribution results in mice with kidney cancer xenografts 60 min after injection

Орган/ткань <i>Organ/tissue</i>	Активность, %/г <i>Activity, %/g</i>			
	Ортотопический ксенографт / <i>Orthotopic xenograft</i>		Гетеротопический ксенографт / <i>Heterotopic xenograft</i>	
	⁶⁸ Ga–DOTA-PSMA	⁶⁸ Ga–NODAGA-PSMA	⁶⁸ Ga–DOTA-PSMA	⁶⁸ Ga–NODAGA-PSMA
Кровь <i>Blood</i>	1,36 ± 0,10	0,09 ± 0,01	0,36 ± 0,03	0,06 ± 0,02
Легкие <i>Lungs</i>	0,30 ± 0,04	0,33 ± 0,02	0,16 ± 0,01	0,07 ± 0,00
Печень <i>Liver</i>	0,48 ± 0,03	0,72 ± 0,05	0,18 ± 0,01	0,49 ± 0,03
Почки <i>Kidneys</i>	1,91 ± 0,13	3,67 ± 0,26	2,22 ± 0,16	3,05 ± 0,21
Кишечник <i>Intestine</i>	0,33 ± 0,02	0,58 ± 0,04	0,53 ± 0,04	0,34 ± 0,02
Мышца <i>Muscle</i>	0,06 ± 0,00	0,12 ± 0,01	0,33 ± 0,02	0,05 ± 0,01
Опухоль <i>Tumour</i>	0,43 ± 0,03	2,18 ± 0,15	0,21 ± 0,01	0,12 ± 0,01

результатов исследования определяли показатели средних арифметических значений, стандартных ошибок с учетом отклонения значений выборки от средних арифметических. Достоверность различий оценивали с использованием U-критерия Манна – Уитни. Частоты признаков сравнивали с использованием критерия χ^2 . Различия считали достоверными при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$.

Результаты. Приживаемость гетеротопических подкожных ксенографтов рака почки человека линии клеток ACHN у мышей линии BALB/c nude составила 77%. Туморогенность линии клеток ACHN при моделировании ортотопических ксенографтов у мышей линии BALB/c nude составила 92%.

Полученные данные по фармакокинетики исследуемых РФЛП (табл. 2) позволяют заключить, что подкожный ксенографт, часто использующийся как модель патологии в разных доклинических исследованиях, не всегда может отражать реальные процессы, сопровождающие опухолевый рост. Так, например, при ортотопическом расположении ксенографта была показана в разы более высокая аккумуляция меченых препаратов [12].

Заключение

Таким образом, можно заключить, что цели проведения фармакокинетических исследований препаратов, содержащих и не содержащих

радионуклиды, различаются: основной целью исследования фармакокинетики ЛП является оптимизация терапии, тогда как в случае РФЛП в первую очередь важно доказать функциональную пригодность препарата. Кроме того, далеко не все РФЛП используются для достижения терапевтического эффекта за счет ионизирующего излучения радионуклида – РФЛП могут выступать в роли агента для визуализации патологического процесса или оценки функции того или иного органа. В свою очередь, фармакокинетические свойства терапевтических РФЛП позволяют локализовать лечебную дозу излучения непосредственно в органе-мишени или клетках-мишенях и обеспечить значительный терапевтический эффект при минимальном облучении окружающих здоровых клеток органов и тканей.

Преимуществом изучения фармакокинетики РФЛП является отсутствие стадии сложной пробоподготовки, однако ввиду наличия в их составе радиоактивных изотопов фармакокинетические исследования необходимо проводить в специализированных учреждениях, имеющих необходимые разрешающие документы на право работы с открытыми источниками ионизирующих излучений, достаточное количество помещений, возможность обеспечения радиационной и биологической безопасности, а также необходимое оборудование.

Приведенные примеры собственных фармакокинетических исследований позволяют продемонстрировать значимость исследований фармакокинетики с использованием РФЛП

для решения задач доклинических исследований лекарственных препаратов: оценки возможности диагностики заболевания, а также выбора модели изучаемой патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhao Y, Zhong L, Yi H. A review on the mechanism of iodide metabolic dysfunction in differentiated thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2019;479:71–7. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.09.002>
2. Winter M, Coleman R, Kendall J, Palmieri C, Twelves C, Howell S, et al. A phase IB and randomised phase IIA trial of CApecitabine plus Radium-223 (Xofigo™) in breast cancer patients with BONE metastases: CARBON trial results. *J Bone Oncol.* 2022;35:100442. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2022.100442>
3. Аншелес АА, Прус ЮА, Сергиенко ИВ. Раннее выявление нарушений перфузии миокарда у пациентов онкологического профиля, находящихся на полихимиотерапии. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;(3):60–8. [Ansheles AA, Prus YuA, Sergienko IV. Early detection of myocardial perfusion impairments in cancer patients undergoing polychemotherapy. *Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2020;(3):60–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0007>
4. Parker JA, Coleman RE, Grady E, Royal HD, Siegel BA, Stabin MG, et al. SNM practice guideline for lung scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol.* 2012;40(1):57–65. <https://doi.org/10.2967/jnmt.111.101386>
5. Кодина ГЕ, Малышева АО, Клементьева ОЕ, Таратоненкова НА, Лямцева ЕА, Жукова МВ и др. «Синорен, ¹⁸⁸Re» – потенциальный радиофармацевтический лекарственный препарат для радиосиноэктоми. *Радиация и риск.* 2018;27(4):76–86. [Kodina GE, Malysheva AO, Klementyeva OE, Taratonenkova NA, Lyamtseva EA, Zhukova MV, et al. “Sinoren, ¹⁸⁸Re” – a promising radiopharmaceutical for radiosynovectomy. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk.* 2018;27(4):76–86 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2018-27-4-76-86>
6. Schneider F, Maurer C, Friedberg RC. International Organization for Standardization (ISO) 15189. *Ann Lab Med.* 2017;37(5):365–70. <https://doi.org/10.3343/alm.2017.37.5.365>
7. Ezzellea J, Rodriguez-Chavez IR, Darden JM, Stirewalta M, Kunwar N, Hitchcock R, et al. Guidelines on good clinical laboratory practice: bridging operations between research and clinical research laboratories. *J Pharm Biomed Anal.* 2008;46(1):18–29. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.10.010>
8. Чехонин ВП, Григорьев МЭ, Жирков ЮА, Лебедев ДВ. Простатический специфический мембранный антиген и его роль в диагностике рака предстательной железы. *Вопросы медицинской химии.* 2002;48(1):31–43. [Chekhonin VP, Grigoriev ME, Zhirkov YuA, Lebedev DV. The role of prostate specific membrane antigen in the diagnostic of prostate cancer. *Voprosy meditsinskoj khimii = Problems of Medical Chemistry.* 2002;48(1):31–43 (In Russ.)]
9. Baccala A, Sercia L, Li J, Heston W, Zhou M. Expression of prostate-specific membrane antigen in tumor-associated neovasculature of renal neoplasms. *Urology.* 2007;70(2):385–90. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.03.025>
10. Al-Ahmadie HA, Olgac S, Gregor PD, Tickoo SK, Fine SW, Kondagunta GV, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in renal cortical tumors. *Mod Pathol.* 2008;21(6):727–32. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.42>
11. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Gaudin PB. Metastatic renal cell carcinoma neovasculature expresses prostate-specific membrane antigen. *Urology.* 2001;57(4):801–5. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(00\)01094-3](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(00)01094-3)
12. Klementyeva OE, Larenkov AA, Krasnoperova AS, Zhukova MV. Preclinical studies of ⁶⁸Ga-labeled PSMA-inhibitors as molecular imaging biomarker for renal cancer. European Association of Nuclear Medicine (EANM-2018). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(Suppl 1):S626–7. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4148-3>

Вклад авторов. А.С. Лунёв – написание рукописи, непосредственное участие в исследованиях, приведенных в качестве примеров в статье; К.А. Лунёва – написание рукописи, непосредственное участие в исследованиях, приведенных в качестве примеров в статье; О.Е. Клементьева – разработка дизайна исследований, написание рукописи.

Authors' contributions. Aleksandr S. Lunev—writing of the manuscript, direct involvement in the studies used as examples in the article; Kristina A. Lunyova—writing of the article, direct involvement in the studies used as examples in the article; Olga E. Klementyeva—elaboration of the study design, writing of the manuscript.

Соответствие принципам этики. Все манипуляции с лабораторными животными проведены в соответствии с Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях и Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств.

Благодарности. Изучение фармакокинетики препарата «Золедроновая кислота, ^{99m}Tc » было выполнено в рамках договора между ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России и ЗАО «Фарм-Синтез». Исследование биораспределения « ^{68}Ga DOTA-PSMA» и « ^{68}Ga NODAGA-PSMA» было выполнено при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации – Государственный контракт № 14.N08.11.0165.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Ethics approval. All the experiments involving laboratory animals were performed according to the Guidance on laboratory animals and alternative models in biomedical research and the Rules of good laboratory practice of the Eurasian Economic Union in the field of circulation of medicines.

Acknowledgements. The pharmacokinetics study of ^{99m}Tc -Zoledronic acid was carried out within the framework of an agreement between the State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency and Pharm-Sintez, CJSC. The biodistribution study of ^{68}Ga -DOTA-PSMA and ^{68}Ga -NODAGA-PSMA was carried out with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (State Contract No. 14.N08.11.0165).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Лунёв Александр Сергеевич, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8392-8343>

mr.alekslunev@gmail.com

Лунёва Кристина Андреевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1256-9873>

christfmbc@gmail.com

Клементьева Ольга Евгеньевна, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6604-0860>

klementyeva.olga@gmail.com

Статья поступила 10.10.2022

После доработки 21.10.2022

Принята к печати 21.11.2022

Aleksander S. Lunev, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8392-8343>

mr.alekslunev@gmail.com

Kristina A. Lunyova,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1256-9873>

christfmbc@gmail.com

Olga E. Klementyeva, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6604-0860>

klementyeva.olga@gmail.com

Article was received 10 October 2022

Revised 21 October 2022

Accepted for publication 21 November 2022



Е.Д. Степченкова¹ 
В.К. Тищенко¹ 
О.П. Власова^{1,2} 
В.М. Петриев^{1,3} 
Н.С. Легкодимова¹ 
В.В. Крылов¹ 
А.В. Федорова¹
Е.А. Кузенкова¹
А.А. Остроухов¹
П.В. Шегай^{1,2} 

Распределение активности в крови и моче пациентов, получающих системную терапию радиофармпрепаратом с ¹⁷⁷Lu и локальную (внутрисуставную) терапию радиофармпрепаратом с ¹⁸⁸Re

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Королева, д. 4, г. Обнинск, 249036, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Королева, д. 4, г. Обнинск, 249036, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Каширское ш., д. 31, Москва, 115409, Российская Федерация

✉ Власова Оксана Петровна; somina@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

Параметры фармакокинетики радиофармпрепарата являются важными характеристиками для расчета поглощенной дозы, а также косвенной характеристикой его стабильности *in vivo*. **Цель работы:** определить скорость выведения активности «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА» и «МСА 5–10 мкМ, ¹⁸⁸Re» из крови и мочи пациентов при проведении системной и локальной радиотерапии в рамках клинических исследований. **Материалы и методы:** для радиометрии использовались образцы крови и мочи 12 мужчин с метастатическим раком простаты и 20 пациентов обоего пола с хроническим синовитом, отобранные после проведения радиотерапии экспериментальными радиофармпрепаратами: «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА» и «МСА 5–10 мкМ, ¹⁸⁸Re». Измерения активности образцов проводились на дозкалибраторе и гамма-счетчике. **Результаты:** активность ¹⁷⁷Lu в крови через 5 мин, 1, 3, 6 и 8 ч после введения «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА» составила 36,0–89,3, 10,4–55,7, 14,6–32,8, 10,6–35,7 и 7,3–25,1% соответственно. Выведение с мочой препаратов из организма через 48 ч после радиотерапии для «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА» составила 34,4–88,8%, для «МСА 5–10 мкМ, ¹⁸⁸Re» — 0,15–2,91%. **Выводы:** максимальные значения активности в крови через 8 ч после инъекции «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА» 9,6–25,1% соответствовали максимальной введенной активности препарата. Низкая скорость выведения с мочой ¹⁸⁸Re при внутрисуставном введении «МСА 5–10 мкМ, ¹⁸⁸Re» косвенно указывает на качество радиофармпрепаратов. Полученные фармакокинетические параметры свидетельствуют о высокой стабильности препаратов с ¹⁷⁷Lu и ¹⁸⁸Re *in vivo*. Полученные результаты будут использованы при расчете поглощенных доз в организме пациентов.

Ключевые слова: радиофармпрепарат; радиометрический анализ; радионуклид; ¹⁷⁷Lu; ¹⁸⁸Re; радиотерапия; фармакокинетика

Для цитирования: Степченкова Е.Д., Тищенко В.К., Власова О.П., Петриев В.М., Легкодимова Н.С., Крылов В.В., Федорова А.В., Кузенкова Е.А., Остроухов А.А., Шегай П.В. Распределение активности в крови и моче пациентов, получающих системную терапию радиофармпрепаратом с ^{177}Lu и локальную (внутри-суставную) терапию радиофармпрепаратом с ^{188}Re . *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(4):404–414. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-404-414>

E.D. Stepchenkova¹ 
V.K. Tishchenko¹ 
O.P. Vlasova^{1,2} 
V.M. Petriev^{1,3} 
N.S. Legkodimova¹ 
V.V. Krylov¹ 
A.V. Fedorova¹ 
E.A. Kuzenkova¹ 
A.A. Ostroukhoff¹ 
P.V. Shegai^{1,2} 

Radioactivity Distribution in the Blood and Urine of Patients Receiving Systemic Therapy with a ^{177}Lu Radiopharmaceutical and Local (Intra-Articular) Therapy with a ^{188}Re Radiopharmaceutical

¹ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre
of the National Medical Research Radiological Centre,
4 Korolev St., Obninsk 249036, Russian Federation

² National Medical Research Radiological Centre,
4 Korolev St., Obninsk 249036, Russian Federation

³ National Research Nuclear University (MEPhI),
31 Kashirskoe Hwy, Moscow 115409, Russian Federation

✉ Oksana P. Vlasova; somina@inbox.ru

ABSTRACT

Pharmacokinetic parameters are important for calculating the absorbed dose; they also provide an indirect measure of the *in vivo* stability of a radiopharmaceutical. **The aim of the study** was to determine the excretion rate of the activity of ^{177}Lu -DOTA-PSMA-617 and MCA 5–10 μm , ^{188}Re , from the blood and urine of patients undergoing systemic and local radiotherapy in clinical trials. **Materials and methods:** the study involved radiometry of blood and urine samples of 12 male patients with metastatic prostate cancer and 20 patients of both sexes with chronic synovitis, selected after radiotherapy with the experimental radiopharmaceuticals ^{177}Lu -DOTA-PSMA-617 and MCA 5–10 μm , ^{188}Re , respectively. The activity of the samples was measured using a dose calibrator and a gamma counter. **Results:** the activity of ^{177}Lu in the blood of patients was 36.0–89.3%, 10.4–55.7%, 14.6–32.8%, 10.6–35.7%, and 7.3–25.1% at 5 min and at 1, 3, 6 and 8 h after the administration of ^{177}Lu -DOTA-PSMA-617, respectively. The 48-hour urine excretion varied within 34.4–88.8% for ^{177}Lu -DOTA-PSMA-617 and within 0.15–2.91% for MCA 5–10 μm , ^{188}Re . **Conclusions:** the maximum values of ^{177}Lu -DOTA-PSMA-617 activity in the blood 8 h after administration (9.6–25.1%) corresponded to the maximum injected activity of the radiopharmaceutical product. The low rate of ^{188}Re urinary excretion after intra-articular administration of MCA 5–10 μm , ^{188}Re , is an indirect indication of the quality of the radiopharmaceutical. The obtained pharmacokinetic parameters show high *in vivo* stability of the ^{177}Lu and ^{188}Re medicinal products. The results obtained will be used to calculate absorbed doses in patients.

Key words: radiopharmaceuticals; radiometric analysis; radionuclide; ^{177}Lu ; ^{188}Re ; radiotherapy; pharmacokinetics

For citation: Stepchenkova E.D., Tishchenko V.K., Vlasova O.P., Petriev V.M., Legkodimova N.S., Krylov V.V., Fedorova A.V., Kuzenkova E.A., Ostroukhoff A.A., Shegai P.V. Radioactivity distribution in the blood and urine of patients receiving systemic therapy with a ^{177}Lu radiopharmaceutical and local (intra-articular) therapy with a ^{188}Re radiopharmaceutical. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):404–414. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-404-414>

Введение

Радионуклиды в виде радиофармпрепаратов (РФЛП) применяются для диагностики и лечения онкологических и неонкологических заболеваний уже более 100 лет [1–3]. В странах Европы и США развитие ядерной медицины продвигалось быстрыми темпами [4, 5]. В России до 2016 г. было зарегистрировано всего 3 отечественных РФЛП: для терапии заболеваний щитовидной железы с ^{131}I (натрия йодид, ^{131}I , раствор для приема внутрь), лечения костных метастазов с ^{89}Sr (стронция хлорид, ^{89}Sr , раствор для внутривенного введения) и ^{153}Sm (самарий, Sm оксабифор, раствор для внутривенного введения) [6, 7]. В декабре 2016 г. был зарегистрирован один зарубежный РФЛП для лечения костных метастазов с ^{223}Ra (радия хлорид, ^{223}Ra , раствор для внутривенного введения).

В последние несколько лет в России были разработаны и прошли доклинические исследования сразу несколько РФЛП для терапии (для некоторых препаратов уже проводятся клинические исследования) с радионуклидами ^{177}Lu (^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617; ^{177}Lu -DOTATATE; ^{177}Lu -DOTATOC), ^{90}Y (МСА 25–40 мкм, ^{90}Y), ^{225}Ac (^{225}Ac -ПСМА-617; ^{225}Ac -DOTATATE) и ^{188}Re (МСА 5–10 мкм, ^{188}Re ; МСА 20–40 мкм, ^{188}Re ; коллоид с ^{188}Re) [8–10].

В 2022 г. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России были одобрены клинические исследования I и II фазы следующих радиофармпрепаратов: РФЛП на основе простат-специфического лиганда, меченного радионуклидом ^{177}Lu , для лечения метастатического кастрат-резистентного рака предстательной железы « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617», и РФЛП на основе микросфер альбумина крови человека диаметром 5–10 мкм, меченных радионуклидом ^{188}Re , для лечения хронических воспалительных заболеваний суставов, сопровождающихся синовитом «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re ». Согласно требованиям Протоколов этих клинических исследований, в I фазе исследований необходимо было изучить распределение РФЛП в организме пациентов, оценить стабильность препаратов *in vivo* и рассчитать поглощенные дозы в ткани-мишени и критических органах и тканях.

Цель работы — определить скорость выведения активности « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА» и «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re » из крови и мочи пациентов при проведении системной и локальной радиотерапии в рамках клинических исследований.

Материалы и методы

В 2022 г. были одобрены клинические исследования двух РФЛП отечественной разработки по следующим протоколам клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения:

- протокол № МСА 5–10 мкм, ^{188}Re «Проведение исследований безопасности и терапевтической эффективности разработанного радиофармпрепарата (РФЛП) на основе микросфер альбумина 5–10 мкм, меченных ^{188}Re , для процедуры радиосиноэктомии при местном лечении хронических воспалительных заболеваний суставов» (разрешение Минздрава России № 198 от 28.03.2022),
- протокол № ^{177}Lu -ПСМА «Проведение клинических испытаний радиофармацевтического лекарственного препарата на основе простат-специфического лиганда, меченного радионуклидом лютеций-177 (^{177}Lu), для проведения радиолигандной терапии метастатического кастрат-резистентного рака предстательной железы» (разрешение Минздрава России № 200 от 28.03.2022).

Клинические исследования РФЛП отечественной разработки на основе простат-специфического лиганда, меченного радиоизотопом ^{177}Lu , и РФЛП отечественной разработки на основе микросфер альбумина крови человека диаметром 5–10 мкм, меченного радиоизотопом ^{188}Re , в России проводятся впервые.

Оба РФЛП поступали в клинику в готовой для использования форме с производственной площадки — завода «Медрадиофармпрепарат» ФМБА России по заявкам из клиники. Производителем препаратов проводился выпускающий контроль качества РФЛП.

В I фазе клинического исследования РФЛП « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» принимали участие 12 пациентов мужского пола в возрасте от 39 до 85 лет с заболеванием «метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы» с множественными метастазами в костную ткань. Пациенты были поделены на 3 группы по 4 человека в каждой. Радиотерапия (радиолигандная терапия) проводилась пациентам во всех 3-х группах с постепенным увеличением активности РФЛП: группа № 1 — 5 Гбк, группа № 2 — 7,5 Гбк, группа № 3 — 10 Гбк.

В I фазе клинического исследования РФЛП «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re » принимали участие 20 пациентов обоего пола в возрасте от 28 до 73 лет с различными воспалительными заболеваниями коленных суставов, сопровождающихся

синовитом. Пациенты были поделены на 4 группы по 5 человек в каждой. Радиотерапия (радиосиновэктомия) проводилась пациентам во всех 4 группах с постепенным увеличением активности РФЛП: группа № 1 – 370 МБк, группа № 2 – 555 МБк, группа № 3 – 740 МБк и группа № 4 – 925 МБк.

Для радиометрии образцов применяли метод, общепринятый при проведении мировых клинических исследований РФЛП. Активность (МБк) образцов измеряли на поверенном дозкалибраторе РИС-А1 (ООО «НТЦ Амплитуда»). Скорость счета (имп./мин) образцов измеряли на автоматическом гамма-счетчике 2480 Wizard² (PerkinElmer, Inc).

Для радиометрического анализа крови у пациентов, которым вводили «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА-617», в течение первых 8 ч после введения РФЛП в пробирки для автоматического гамма-счетчика 2480 Wizard² отбирали пробы по 1 мл крови из вены. Образцы крови забирали по следующей схеме: через 5 мин после введения РФЛП, затем через 1, 3, 6 и 8 ч. Фиксировалось время отбора каждой пробы и масса тела каждого пациента.

У пациентов, которым вводили «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА-617» и «МСА 5-10 мкм, ¹⁸⁸Re», в контейнеры для биопроб (ООО «ГЕМ») собирали мочу в течение 48 ч после проведения радиотерапии, начиная с момента времени после введения соответствующего РФЛП. Для минимизации контакта персонала с пациентами и для уменьшения рисков радиоактивного загрязнения помещений мочеиспускание пациентов осуществлялось в свободном режиме, однако фиксировался объем собранной мочи за каждое мочеиспускание и время мочеиспускания.

Образцы проб крови и мочи пациентов передавали в лабораторию, помещали в шкафы вытяжные радиохимические ШВ-2РА (АО «В/О Изотоп»). Измерения радиоактивности проб крови и мочи проводили с учетом времени распада соответствующего радионуклида, отсчитываемого от даты введения РФЛП. При проведении радиометрии для каждой временной точки проводили измерения по 5 раз для каждого образца и усредняли результат.

Для корректности радиометрических измерений был рассчитан «стандарт пациента», соответствующий введенной активности РФЛП определенному пациенту с учетом времени распада радионуклида.

Для расчета «стандарт пациента» по ¹⁷⁷Lu во флакон объемом 10 мл помещали известный объем (V_0) раствора ¹⁷⁷LuCl₃ (АО «ГНЦ НИИАР») и на дозкалибраторе РИС-А1 измеряли абсолютную активность радионуклида (A_0). Далее из этого раствора отбирали аликвоту 10–50 мкл ($V_{ал}$) в зависимости от активности начального раствора и рассчитывали активность аликвоты ($A_{ал}$) по формуле:

$$A_{ал} = V_{ал} \times A_0 / V_0. \quad (1)$$

Проводили измерения и определяли скорость счета аликвоты известной активности (N , имп./мин) на автоматическом гамма-счетчике 2480 Wizard². Затем производили вычисление скорости счета (N_0) от 1 единицы активности (A , МБк) раствора:

$$N_0 = A \times N / A_{ал}. \quad (2)$$

Полученную величину (N_0) использовали в качестве «стандарт» на 1 МБк активности препарата, которую затем можно было пересчитать на «стандарт пациента» ($N_{стх}$) путем умножения N_0 на количество введенной активности определенному пациенту.

Расчет «стандарт пациента» для ¹⁸⁸Re проводили аналогично, с использованием элюата (перената натрия с ¹⁸⁸Re) генератора ¹⁸⁸Re ГРЕН-1 (АО «ГНЦ РФ – ФЭИ»).

Полученные пробирки с образцами крови пациентов (1 мл) помещали в автоматический гамма-счетчик 2480 Wizard² и проводили измерения скорости счета в течение 60 с. На основании полученного значения скорости счета в образце (N_x , имп./мин) для каждого пациента рассчитывали активность препарата в 1 мл крови ($\Delta_{кр0}$, %) по формуле:

$$\Delta_{кр0} = N_x / N_{стх} \times 100. \quad (3)$$

Зная массу каждого пациента (m_q) в момент взятия крови, с учетом того, что масса крови у среднего человека составляет 7% от массы тела человека, а средняя плотность крови ($\rho_{кр}$) составляет¹ 1060 кг/м³ [11], определяли активность препарата в крови ($\Delta_{кр}$, %) по формуле:

$$\Delta_{кр} = 0,07 \times m_q / \rho_{кр}. \quad (4)$$

Радиометрию образцов мочи проводили по такой же схеме, с учетом того, что перед измерением на гамма-счетчике необходимо было перенести 1 мл пробы мочи автоматической пипеткой BIONIT Proline Plus (Sartorius Biohit) из контейнера для биопроб в пробирки для гамма-счетчика 2480 Wizard². На основании полученного

¹ Воробьев АИ, Смирнов АН. Кровь. Большая российская энциклопедия. <https://bigenc.ru/biology/text/2114048>

значения скорости счета в образце (N_x , имп./мин) для каждого пациента рассчитывали величину выведения препарата из организма (Δ_m , %) по формуле:

$$\Delta_m = N_x \times V_x / N_{\text{сrx}} \times 100, \quad (5)$$

где V_x — объем объединенной пробы мочи, мл.

Результаты и обсуждение

В результате расчетов по формулам (1) и (2) для « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА» было получено значение $N_0 = 87828000$ имп./мин; для «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re » значение $N_0 = 29613176$ имп./мин.

По формулам (3) и (5) были рассчитаны активности в крови « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» и выведение из организма с мочой « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» и «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re ». Полученные данные представлены в таблицах 1–3 и на рисунках 1–6.

При внутривенном введении « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» поступает сразу в кровоток и начинает перераспределяться по органам и тканям, накапливаясь в опухолевых очагах и критических органах (почки, печень, слюнные железы) [12–14]. Следует отметить, что основная активность « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» выводится из крови пациентов в первые несколько часов после проведения радиотерапии (табл. 1).

Результаты анализа выведения активности препарата с мочой из организма пациентов представлены в таблице 2. Показано, что в первые 48 ч после инъекции РФЛП у большинства пациентов выводится половина от введенной активности препарата. Полученные величины выведения с мочой активности « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» составили 34,4–88,8% (табл. 2).

По данным исследований фармакокинетики ^{177}Lu и ^{188}Re в работах [15, 16] была выявлена закономерность скорости выведения радионуклида из организма в зависимости от способа введения препарата. Предполагается, что в первые несколько часов после внутривенного введения « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» радионуклид также выводился с мочой в связанном виде, а в последующие часы наблюдалось уже выведение несвязанного радионуклида.

На рисунках 1–3 представлены графики изменения активности образца мочи объемом 1 мл (Δ_m , %), характеризующие выведение препарата из организма у 12 пациентов, которым была проведена радиолигандная терапия « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617».

На графиках (рис. 1–3) показано, что скорость выведения активности « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» из организма при внутривенной инъекции препарата со временем снижается, а сами графики имеют вид экспоненциальной зависимости.

Таблица 1. Активность крови у пациентов после введения « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» (в процентах от введенной активности)

Table 1. Blood activity after ^{177}Lu -DOTA-PSMA administration (as a percentage of the injected activity)

№ группы Group No.	ФИО пациента Patient's name	Активность крови ($\Delta_{\text{кр}}$, %) в зависимости от времени после введения препарата <i>Blood activity (Δ_{blood}, %) vs time after administration</i>				
		5 мин / min	1 ч / h	3 ч / h	5 ч / h	8 ч / h
1	ЛВИ	66,82	25,76	16,91	15,3	8,05
	ЕЮГ	73,15	29,26	14,63	10,64	7,32
	ЕАВ	83,93	28,49	18,48	13,86	11,55
	ГВГ	82,01	27,57	21,92	14,85	12,73
2	ИВС	86,22	35,1	18,31	12,97	9,92
	МММ	89,27	55,69	32,76	27,85	11,47
	ДАВ	68,67	49,14	17,64	12,6	8,19
	ИИИ	87,29	25,98	16,65	12,59	7,71
3	КСВ	69,68	30,97	30,91	25,44	16,04
	ЛАЛ	73,02	26,12	37,84	35,71	25,05
	САФ	36,02	10,42	15,19	11,72	9,55
	ХАВ	44,14	15,62	18,33	15,62	11,54

Таблица 2. Выведение « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» с мочой за 48 ч в зависимости от введенной пациентам активности препарата

Table 2. Excretion of ^{177}Lu -DOTA-PSMA-617 in 48-hour urine according to the injected activity

№ группы Group No.	ФИО пациента Patient's name	Введенная активность, МБк Injected activity, MBq	Активность при выведении (Δ_{urine} , %) Excreted activity (Δ_{urine} , %)
1	ЛВИ	5430	66,7
	ЕЮГ	5460	77,5
	ЕАВ	5460	63,4
	ГВГ	5500	59,6
2	ИИИ	7400	50,7
	МММ	7460	88,8
	ДАВ	7550	51,3
	ИВС	7570	48,6
3	ЛАЛ	10250	62,6
	КСВ	10350	51,3
	САФ	10450	42,6
	ХАВ	10450	34,4

На рисунке 4 представлена зависимость между объемом выделенной мочи и количеством введенного РФЛП у 12 пациентов, можно видеть, что с увеличением объема выделенной мочи увеличивается показатель выведенной активности препарата « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617».

В случае внутрисуставного введения «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re » препарат находится внутри суставной сумки, и выведение радионуклида ^{188}Re возможно только в свободном виде или в виде комплексов при постепенном распаде (биоразложении) микросфер альбумина в составе препарата. В этом случае ^{188}Re по мелким сосудам поступает из сустава

в кровотоки и начинает постепенно и в небольшом количестве выводиться из организма [17–19]. Полученные величины концентрации активности ^{188}Re в моче варьировали от 0,15 до 2,91%. Такой низкий процент выведения можно объяснить хорошим удержанием препарата в суставной сумке в первые 48 ч после инъекции (табл. 3).

На рисунках 5 и 6 представлены графики, на которых показано, что концентрация активности «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re » в моче пациентов также имеет тенденцию к снижению, которую также можно описать экспоненциальной зависимостью.

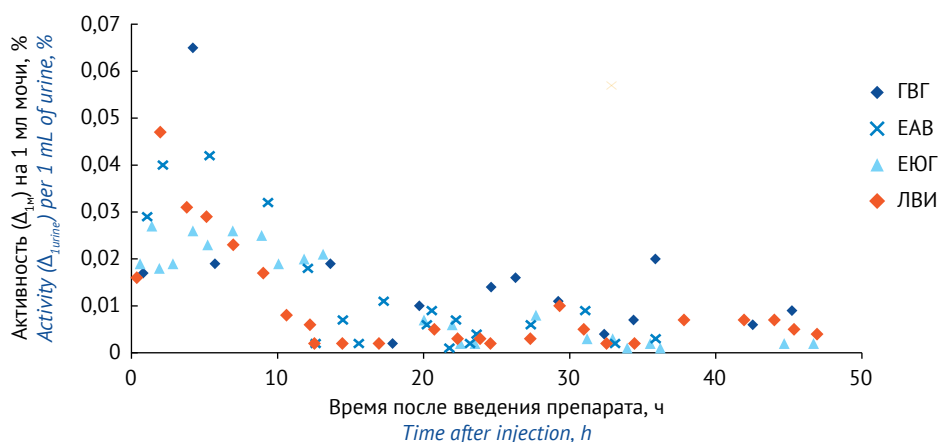


Рис. 1. Концентрация активности в моче пациентов после инъекции « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» (группа № 1 пациентов). ГВГ, ЕАВ, ЕЮГ, ЛВИ – ФИО пациентов

Fig. 1. Urine activity concentration after ^{177}Lu -DOTA-PSMA-617 injection (Patient group 1); the letters are patients' initials

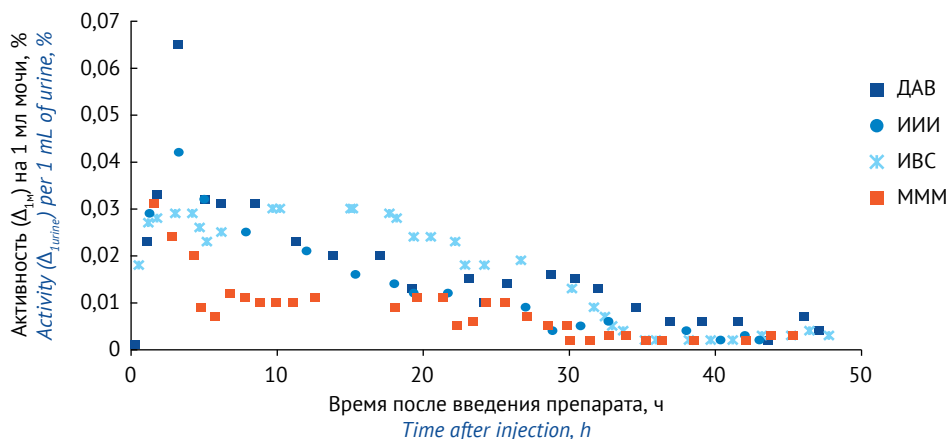


Рис. 2. Концентрация активности в моче пациентов после инъекции « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» (группа № 2 пациентов). ДАВ, ИИИ, ИВС, МММ – ФИО пациентов

Fig. 2. Urine activity concentration after ^{177}Lu -DOTA-PSMA-617 injection (Patient group 2); the letters are patients' initials

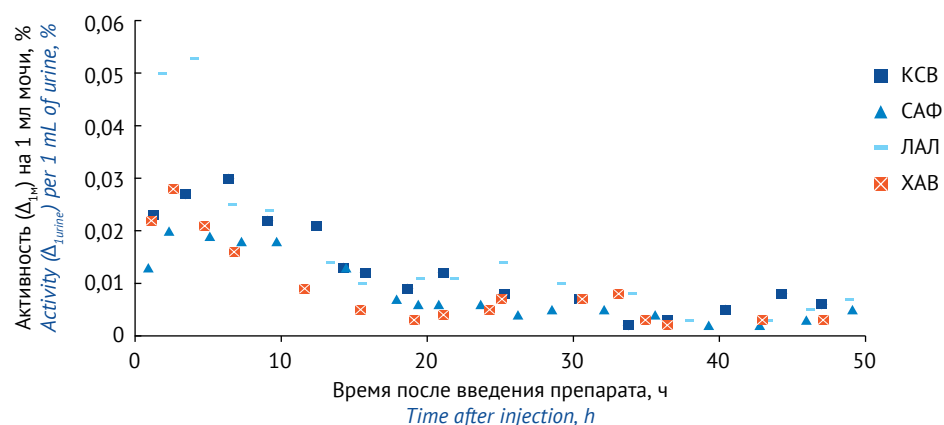


Рис. 3. Концентрация активности в моче пациентов после инъекции « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» (группа № 3 пациентов). КСВ, САФ, ЛАЛ, ХАВ – ФИО пациентов

Fig. 3. Urine activity concentration after ^{177}Lu -DOTA-PSMA-617 injection (Patient group 3); the letters are patients' initials

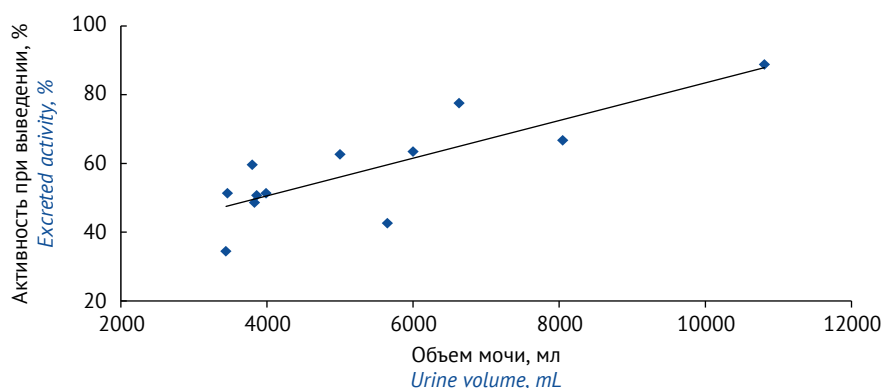


Рис. 4. Зависимость между объемом мочи и количеством выведенного из организма препарата « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617»

Fig. 4. Excreted ^{177}Lu -DOTA-PSMA-617 as a function of the urine volume

В результате анализа полученных данных выведения активности препарата «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re » с мочой из организма пациентов было показано, что в первые 48 ч после внутрисуставной инъекции РФЛП у всех пациентов

выводится не более 3% от введенной активности препарата с постоянной скоростью выведения. Полученные данные косвенно свидетельствуют о высокой стабильности «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re » *in vivo*.

Таблица 3. Выведение «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re » с мочой за 48 ч в зависимости от введенной активности препарата пациенту

Table 3. Excretion of MSA 5–10 μm , ^{188}Re , in 48-hour urine according to the injected activity

№ группы Group No.	ФИО пациента Patient's name	Введенная активность, МБк Injected activity, MBq	Активность при выведении ($\Delta_{\text{м}}$, %) Excreted activity (Δ_{urine} , %)
1	ПЛА1	304	0,54
	ЛЛН	363	0,84
	ЛТК	334	0,99
	ЗЕВ	356	0,45
	ГКА	341	1,12
2	СНН	484	2,25
	КВА	548	1,45
	КЮА	430	2,33
	ФВЕ1	484	1,61
	ЗРА1	484	2,59
3	КНС	650	1,42
	РЕС	612	1,21
	АОБ	686	1,16
	ШНВ	707	1,16
	ПЛА2	643	1,52
4	ФВЕ2	758	2,91
	АЕС	999	0,15
	ЗРА2	906	2,79
	СВС	1038	1,8
	БГА	930	1,45

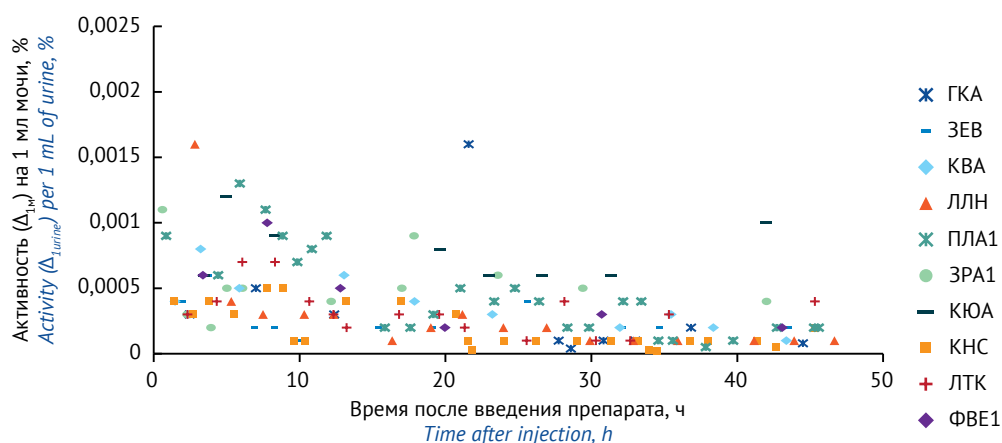


Рис. 5. Концентрация активности в моче пациентов после инъекции «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re » (группы № 1 и 2). ГКА, ЗЕВ, КВА, ЛЛН, ПЛА1, ЗРА1, КЮА, КНС, ЛТК, ФВЕ1 – ФИО пациентов

Fig. 5. Urine activity concentration after injection of MSA 5–10 μm , ^{188}Re (Patient groups 1 and 2); the letters are patients' initials

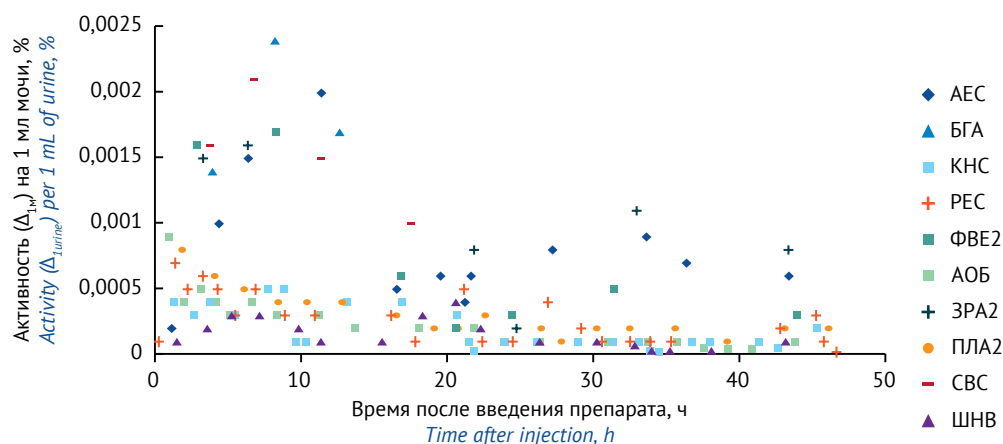


Рис. 6. Концентрация активности в моче пациентов после инъекции «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re » (группы № 3 и 4). АЕС, БГА, КНС, РЕС, ФВЕ2, АОВ, ЗРА2, ПЛА2, СВС, ШНВ — ФИО пациентов

Fig. 6. Urine activity concentration after injection of MCA 5–10 μm , ^{188}Re (Patient groups 3 and 4); the letters are patients' initials

Заклучение

В результате проведенных исследований было установлено, что активность радиоизотопа ^{177}Lu в крови пациентов через 8 ч после инъекции радиофармпрепарата « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» была в пределах 9,6–25,1%, причем максимальные значения активности в крови на одно и то же время наблюдались при максимальной введенной активности РФЛП пациенту при проведении радиотерапии. Эта зависимость может быть использована при назначении пациенту лечебной активности препарата с учетом его общего физического состояния и данных анализа образцов крови.

Увеличение значения выведенной с мочой активности препарата « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617»

в зависимости от увеличения объема выделенной мочи можно использовать в дальнейшем при проведении радиолигандной терапии для снижения лучевой нагрузки на пациента.

Полученные данные о выведении ^{188}Re с мочой при внутрисуставном введении «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re » косвенно указывают на качество РФЛП (стабильность *in vivo*).

Результаты радиометрического анализа образцов крови и мочи у пациентов после проведения радиотерапии препаратами « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» и «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re » будут использованы при расчете поглощенных доз в организме пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bernheim S. *Radiumtherapy in tuberculosis and dioradin (radio-active mentholated iodine) as used in the treatment of tuberculosis*. Vail-Ballou Co; 1911.
- Knox R. *Radiography and radio-therapeutics*. London: A.&C. Black; 1917.
- Gordon B. Radium in the treatment of lymphangioma of the tongue. *Radium Quarterly*. 1917;1(1):13–5.
- Knapp FF, Dash A. *Radiopharmaceuticals for therapy*. Springer (India); 2016. <https://doi.org/10.1007/978-81-322-2607-9>
- Mittra E, Bodei L. Landscape analysis of phase 2 and 3 clinical trials for targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2021;62(8):1031–2. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.258103>
- Ли́пе К, Лиму́рис Г, Крылов ВВ, Кочетова ТЮ. Радионуклидная терапия препаратами ^{188}Re в онкологии. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2018;1(4):34–42. [Lipe K, Lymouris L, Krylov VV, Kochetova TYu. Nuclear therapy with ^{188}Re based radiopharmaceuticals in oncology. *Onkologicheskij zhurnal: luchevaya diagnostika, luchevaya terapiya* = *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2018;1(4):34–42 (In Russ.)]
- Зырянов СК, Затолочина КЭ. Перспективы применения радионуклидных лекарственных препаратов при лечении злокачественных новообразований в РФ. *Качественная клиническая практика*. 2018;(2):51–7. [Zyryanov SK, Zatolochina KE. Perspective for use of the radionuclide drugs in the treatment of malignant tumors in Russia. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2018;(2):51–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10044>
- Зверев АВ, Крылов ВВ, Ханов АГ, Кочетова ТЮ. Радиосиноэктомия — метод лечения воспалительных заболеваний суставов с помощью изотопов. *Русский медицинский журнал*. 2017;(1):36–41. [Zverev AV, Krylov VV, Khanov AG, Kochetova TYu. Radiosynovectomy — a method of inflammatory

- joints diseases treatment with the use of isotopes. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2017;(1):36–41 (In Russ.))
9. Крылов ВВ, Петриев ВМ, Кочетова ТЮ, Шуринов АЮ. Первый в России опыт применения отечественного препарата ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. *Материалы V Международной научно-практической конференции «Радиофарма-2021»*. С. 50–1. [Krylov VV, Petriev VM, Kochetova TYu, Shurinov AYU. The first experience in Russia of using the domestic drug ^{177}Lu -DOTA-PSMA in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Materials of the V International scientific and practical conference «Radiopharma-2021»*. P. 50–1 (In Russ.))
 10. Власова ОП, Степченкова ЕД, Петриев ВМ, Клементьева ОЕ, Степченков ДВ, Красноперова АС и др. Результаты доклинических испытаний эффективности радиофармпрепарата «ДТПА-микросферы альбумина, ^{90}Y ». *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020;65(5):60–7. [Vlasova OP, Stepchenkova ED, Petriev VM, Klementyeva OE, Stepchenkov DV, Krasnoperova AS. The preclinical test's results of the efficiency of the radiopharmaceutical preparation "DTPA-microspheres of albumin, ^{90}Y ". *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety*. 2020;65(5):60–7 (In Russ.)) <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-5-60-67>
 11. Холл ДжЭ. *Медицинская физиология по Гайтону и Холлу*. М.: Логосфера; 2018. [Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Moscow: Logosfera; 2018 (In Russ.))
 12. Miyahira AK, Soule HR. The history of prostate-specific membrane antigen as a theranostic target in prostate cancer: the cornerstone role of the Prostate Cancer Foundation. *J Nucl Med*. 2022;63(3):331–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262997>
 13. Czerwinska M, Bilewicz A, Kruszewski M, Wegierek-Ciuk A, Lankoff A. Targeted radionuclide therapy of prostate cancer – from basic research to clinical perspectives. *Molecules*. 2020;25(7):1743. <https://doi.org/10.3390/molecules25071743>
 14. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ^{177}Lu -labelled PSMA-ligands (^{177}Lu -PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2536–44. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04485-3>
 15. Тищенко ВК, Петриев ВМ, Матвеев АВ, Федорова АВ, Кузенкова КА. Биораспределение ^{177}Lu -ЭДТМФ – потенциального препарата для радионуклидной терапии костных метастазов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2022;56(7):3–8. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-7-3-8> [Tishchenko VK, Petriev VM, Matveev AV, Fedorova AV, Kuzenkova KA. Biodistribution of osteotropic ^{177}Lu -EDTMP – a potential radiopharmaceutical for radionuclide therapy of bone metastases. *Pharm Chem J*. 2022;56:883–8 <https://doi.org/10.1007/s11094-022-02744-6>]
 16. Петриев ВМ, Тищенко ВК, Михайловская АА, Конопляников АГ. Фармакокинетика наноалмазов, меченных ^{188}Re , в организме мышей с экспериментальной карциномой Эрлиха. *Радиация и риск*. 2017;26(2):62–71. [Petriev VM, Tishchenko VK, Mikhaylovskaya AA, Konoplyannikov AG. Pharmacokinetics of Re-188-nanodiamonds complex in mice bearing experimental Ehrlich carcinoma. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk*. 2017;26(2):62–71 (In Russ.)) <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2017-26-2-62-71>
 17. Postovalova AS, Karpov TE, Akhmetova DR, Rodimova SA, Kuznetsova DS, Antuganov DO. Pre-clinical studies of automated radiolabeled microcarriers for radiosynovectomy of inflammatory joint disease. *Appl Mater Today*. 2022;29:101571. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2022.101571>
 18. Lepareur N, Lacœuille F, Bouvry C, Hindré F, Garcion E, Cherel M, et al. Rhenium-188 labeled radiopharmaceuticals: current clinical applications in oncology and promising perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:132. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00132>
 19. Кодина ГЕ, Малышева АО, Клементьева ОЕ, Таратоненкова НА, Лямцева ЕА, Жукова МВ, Красноперова АС. «Синорен, ^{188}Re » – потенциальный радиофармацевтический лекарственный препарат для радиосиноэктомии. *Радиация и риск*. 2018;27(4):76–86. [Kodina GE, Malyshva AO, Klementyeva OE, Taratonenkova NA, Lyamtseva EA, Zhukova MV, Krasnoperova AS. «Synoren, ^{188}Re » – a promising radiopharmaceutical for radiosynovectomy. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk*. 2018;27(4):76–86 (In Russ.)) <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2018-27-4-76-86>

Вклад авторов. Е.Д. Степченкова и А.А. Остроухов – обработка результатов измерений; В.К. Тищенко, А.В. Федорова и Е.А. Кузенкова – подготовка проб, выполнение измерения; О.П. Власова и В.М. Петриев – обзор литературы, написание текста рукописи, обсуждение результатов; Н.С. Легкодимова и В.В. Крылов – проведение клинических исследований, сбор проб для анализа; П.В. Шегай – редактирование и критический пересмотр текста рукописи, обсуждение результатов.

Authors' contributions. Ekaterina D. Stepchenkova and Alexander A. Ostroukhoff – processing of measurement results; Viktoriya K. Tishchenko, Alyona V. Fedorova and Ekaterina A. Kuzenkova – preparation of samples, execution of measurements; Oksana P. Vlasova and Vasily M. Petriev – literature review, writing of the manuscript, discussion of the results; Nadezhda S. Legkodimova and Valeriy V. Krylov – conduction of the clinical trials, collection of samples; Petr V. Shegai – editing and critical revision of the manuscript, discussion of the results.

Соответствие принципам этики. На проведение клинических исследований получено разрешение внутреннего этического комитета МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и разрешения Минздрава России (РКИ №198 и № 199 от 28.03.2022). При описании клинических данных информация о пациентах (ФИО, возраст, анамнез) не раскрывается.

Благодарности. Работы проводились в рамках выполнения государственного задания Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Ethics approval. Both clinical trials were approved by the institutional ethics committee of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia and by the Ministry of Health of Russia (RCT Nos. 198 and 199 of 28 February 2022). Clinical data descriptions do not disclose personal patient information (name, age, medical history).

Acknowledgements. The study was carried out as part of research projects funded by the Ministry of Health of Russia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Степченкова Екатерина Дмитриевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2643-0167>
stepchenkova94@gmail.com

Тищенко Виктория Константиновна, д-р биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-5976>
vikshir82@mail.ru

Власова Оксана Петровна, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5170-9595>
somina@inbox.ru

Петриев Василий Михайлович, д-р биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-2177>
petriev@mrrc.obninsk.ru

Легкодимова Надежда Сергеевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2803-7003>
legkodimova.nadezhda@yandex.ru

Крылов Валерий Васильевич, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>
krylov@mrrc.obninsk.ru

Федорова Алена Владимировна.

LediFAV@yandex.ru

Кузенкова Екатерина Андреевна.

katerinakuzenkova@yandex.ru

Остроухов Александр Антонович.

ostroukhoff@inbox.ru

Шегай Петр Викторович, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8901-4596>
dr.shegai@mail.ru

Ekaterina D. Stepchenkova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2643-0167>
stepchenkova94@gmail.com

Viktoriya K. Tishchenko, Dr. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-5976>
vikshir82@mail.ru

Oksana P. Vlasova, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5170-9595>
somina@inbox.ru

Vasily M. Petriev, Dr. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-2177>
petriev@mrrc.obninsk.ru

Nadezhda S. Legkodimova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2803-7003>
legkodimova.nadezhda@yandex.ru

Valeriy V. Krylov, Dr. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>
krylov@mrrc.obninsk.ru

Alyona V. Fedorova.

LediFAV@yandex.ru

Ekaterina A. Kuzenkova.

katerinakuzenkova@yandex.ru

Alexander A. Ostroukhoff.

ostroukhoff@inbox.ru

Petr V. Shegai, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8901-4596>
dr.shegai@mail.ru

Статья поступила 06.10.2022

После доработки 24.10.2022

Принята к печати 21.11.2022

Article was received 6 October 2022

Revised 24 October 2022

Accepted for publication 21 November 2022



А.А. Трухин^{1,2}
В.Д. Ярцев³
М.С. Шеремета¹
Д.В. Юдаков^{1,2}
М.О. Корчагина¹
Р.Х. Салимханов¹
С.В. Гришков⁴

Вторичная облитерация слезоотводящих путей при проведении радиойодтерапии ¹³¹I дифференцированного рака щитовидной железы

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Москва, 117292, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Каширское шоссе, д. 31, Москва, 115409, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней», ул. Россолимо, д. 11, Москва, 119021, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

✉ Трухин Алексей Андреевич; alexey.trukhin12@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Детерминированные эффекты воздействия ионизирующего излучения в ядерной медицине могут быть ассоциированы как с эффективностью терапевтического воздействия, так и с нежелательными реакциями, которые могут резко ухудшить качество жизни пациента после проведения радионуклидной терапии. Согласно требованиям нормативно-правовых актов Российской Федерации необходимо указать эффективную дозу облучения в качестве меры ущерба (риска), однако контроль и учет доз облучения пациента затруднен при наличии детерминированного воздействия излучения в отдельных органах и тканях. **Цель работы:** изучение влияния радиофармацевтических лекарственных препаратов с содержанием ¹³¹I на развитие облитерации слезоотводящих путей. **Материалы и методы:** при исследовании предикторов возникновения вторичной облитерации были рассмотрены данные из анамнеза пациентов, посттерапевтические скинтиграфические изображения головы и шеи, проанализирован способ подготовки пациентов к лечению. Лекарственное средство — Натрия йодид, ¹³¹I, субстанция-раствор, ФС-002065, производства ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России. **Результаты:** достоверно определена локализация слезоотводящих путей на посттерапевтических скинтиграфических изображениях головы и шеи с ¹³¹I; количественно определены индексы накопления ¹³¹I в области слезоотводящих путей. Выявлен комплекс предикторов облитерации слезоотводящих путей: возраст пациента, введенная активность, введение рекомбинантного аналога тиреотропного гормона гипофиза человека, индекс накопления ¹³¹I и другие. Описана методика определения группы риска возникновения облитерации слезоотводящих путей после радиойодтерапии по поводу дифференцированного рака щитовидной железы. **Выводы:** вторичная облитерация слезоотводящих путей — детерминированный эффект воздействия ¹³¹I. Выявленные предикторы позволяют персонализировать проведение радиойодтерапии. Разработан новый способ прогноза развития вторичной облитерации слезоотводящих путей на основе

комплекса персональных параметров пациентов и индивидуального плана лечения. Предлагается включить информацию об осложнениях в виде вторичной облитерации слезоотводящих путей в раздел «Побочное действие» инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, разработать подходы к профилактике развития вторичной облитерации слезоотводящих путей, усовершенствовать алгоритмы подачи информации о неблагоприятных событиях в случае отсроченного проявления заболеваний и алгоритмы динамического наблюдения за пациентом непосредственно в медицинских учреждениях, где был применен лекарственный препарат, а также в других учреждениях, в которые пациент обращается за оказанием медицинской помощи.

Ключевые слова: ^{131}I ; ядерная медицина; радионуклидная терапия; радионуклидная диагностика; сцинтиграфия; радиофармацевтические лекарственные препараты; дакриология; слезоотводящие пути; облитерация; медицинская физика

Для цитирования: Трухин А.А., Ярцев В.Д., Шеремета М.С., Юдаков Д.В., Корчагина М.О., Салимханов Р.Х., Гришков С.В. Вторичная облитерация слезоотводящих путей при проведении радиойодтерапии ^{131}I дифференцированного рака щитовидной железы. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(4):415–424. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-415-424>

A.A. Trukhin^{1,2} 
V.D. Yartsev³ 
M.S. Sheremeta¹ 
D.V. Yudakov^{1,2} 
M.O. Korchagina¹ 
R.Kh. Salimkhanov¹ 
S.V. Grishkov⁴ 

Nasolacrimal Duct Obstruction Secondary to Radioactive Iodine-131 Therapy for Differentiated Thyroid Cancer

¹ National Medical Research Centre for Endocrinology,
11 Dmitry Ulyanov St., Moscow 117292, Russian Federation

² National Research Nuclear University (MEPhI),
31 Kashirskoe Hwy, Moscow 115409, Russian Federation

³ M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases,
11 Rossolimo St., Moscow 119021, Russian Federation

⁴ Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maklay St., Moscow 117198, Russian Federation

✉ Alexey A. Trukhin; alexey.trukhin12@gmail.com

ABSTRACT

Deterministic effects of medical exposure to ionising radiation can be associated with both the effectiveness of treatment and adverse drug reactions to it. The latter may drastically deteriorate the quality of life of a patient after radionuclide therapy. In addition, the regulations of the Russian Federation require indicating the effective dose of radiation as a measure of damage (risk), but the presence of a deterministic effect in individual organs and tissues complicates monitoring and recording patient exposure doses. **The aim of the study** was to investigate the effect of radiopharmaceuticals containing ^{131}I on the development of secondary nasolacrimal duct obstruction (NLDO). **Materials and methods:** the study of secondary NLDO predictors analysed medical history data, post-therapy head-and-neck scintigrams, and methods to prepare patients for treatment. It involved sodium iodide, ^{131}I , formulated as a solution (marketing authorisation number: FS-002065) by the FSUE Federal Center of Nuclear Medicine Projects Design and Development of the FMBA of Russia. **Results:** the authors unambiguously localised the lacrimal ducts in post-therapy ^{131}I scintigrams of the head and neck and quantified ^{131}I uptake ratios for the lacrimal duct area. Also, they identified a set of NLDO predictors: the age of a patient, the administered activity, the administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone, the ^{131}I uptake ratio, etc. The article describes a method for identifying the groups at risk of NLDO following radioiodine therapy

for differentiated thyroid cancer. **Conclusions:** secondary NLDO is a deterministic effect of ¹³¹I exposure. The authors have developed a new method for predicting secondary NLDO by a combination of the patient's individual parameters and treatment plan; the identified predictors help to personalise radioiodine therapy. The authors suggest the following: to include information on secondary NLDO as a complication of therapy to the SmPC section on undesirable effects; to develop approaches to secondary NLDO prevention; and to improve the algorithms for reporting adverse events in case of delayed manifestation and those for following patients up in the medical organisations having administered the radiopharmaceutical or in other medical organisations being applied to for medical care afterwards.

Key words: iodine-131; nuclear medicine; radionuclide therapy; radionuclide diagnostics; scintigraphy; radiopharmaceuticals; dacryology; lacrimal ducts; obliteration; medical physics

For citation: Trukhin A.A., Yartsev V.D., Sheremeta M.S., Yudakov D.V., Korchagina M.O., Salimkhanov R.Kh., Grishkov S.V. Nasolacrimal duct obstruction secondary to radioactive iodine-131 therapy for differentiated thyroid cancer. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(4):415–424. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-415-424>

Введение

Радиойодтерапия — распространенный метод радикального лечения пациентов с диагностированным дифференцированным раком щитовидной железы. Увеличение заболеваемости [1], а также расширение в Российской Федерации сетей медицинских центров, в которых оказывают такой вид специализированной помощи [2], позволяют предположить, что в будущем возрастет число проводимых процедур и, как следствие, ассоциированных с радиойодтерапией осложнений, выявляемость которых также закономерно будет расти.

Несмотря на то, что на сегодняшний день совместными усилиями врачей-радиологов, медицинских физиков и эндокринологов удалось достичь высокого уровня радиационной безопасности радиойодтерапии, сохраняется возможность развития нежелательных реакций и осложнений у пациентов в результате лечения. К числу последних можно отнести осложнения, связанные с вынужденным гипотиреозом, предшествующим терапии [3], а также патологии, индуцированные непосредственным воздействием ¹³¹I. Наиболее часто встречающимся экстрагиреотидным осложнением радиойодтерапии считается сиалоаденит, связанный с накоплением ¹³¹I в ткани слюнных желез [4–8]. Транзиторный острый сиалоаденит может развиваться через несколько суток после введения радиологической активности [9–11], в то время как для хронических форм характерна клиническая манифестация через 3–6 мес. или позднее [8, 11–14].

Описаны случаи развития вторичной облитерации слезоотводящих путей, возникающей

в отдаленные сроки (более 6 мес.) после радиойодтерапии [15–21]. Анализ распространенности этого состояния у пациентов показал, что облитерация слезоотводящих путей развивается в 8% случаев после однократной радиойодтерапии [20]. В литературе есть указания на некоторые факторы, ассоциированные с возрастанием риска развития вторичной облитерации слезоотводящих путей после радиойодтерапии, однако эти сведения разрознены, а система стратификации риска на сегодняшний день не разработана. Чаще всего к офтальмологу обращаются пациенты с уже развившимся патологическим процессом на стадиях, требующих хирургического лечения [22]. Изучение вышеописанной проблемы осложняет тот факт, что вторичная облитерация слезоотводящих путей возникает на отдаленных сроках после радиойодтерапии, а потому офтальмологу сложно установить связь с ранее проведенным лечением по поводу дифференцированного рака щитовидной железы.

Несмотря на то, что вторичный характер облитерации слезоотводящих путей в этих случаях подтвержден, в том числе патогистологическими исследованиями [18], в регистрационных документах на лекарственный препарат до сих пор отсутствует упоминание о возможном развитии этого заболевания, что усложняет процесс учета облитерации слезных протоков и подачи сведений о выявлении нежелательной реакции в регуляторные органы.

Цель работы — изучение влияния радиофармацевтических лекарственных препаратов с содержанием ¹³¹I на развитие облитерации слезоотводящих путей.

Материалы и методы

Проведение исследования было разрешено локальным независимым этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола № 1 от 27.01.2021). От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на включение результатов их обследования и лечения в исследование, которое проводилось в соответствии с утвержденным протоколом, этическими принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1962 г. с дополнениями, трехсторонним Соглашением по надлежащей клинической практике (ICH GCP) и действующим законодательством Российской Федерации.

Объектом исследования являлись пациенты, проходившие курс радиойодтерапии по поводу рака щитовидной железы на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с 2021 по 2022 г. Объем генеральной совокупности составил 314 пациентов (рис. 1). Выборка была сформирована сплошным методом, то есть все члены совокупности были изучены в полном объеме, без учета дополнительных критериев, сужающих совокупность.

Критерии включения в исследование: пациенты с подтвержденным диагнозом «Дифференцированный рак щитовидной железы»,

согласно Международной классификации болезней (МКБ-10) – C73, подписавшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерием исключения из исследования являлось отсутствие у пациентов возможности явки для динамического наблюдения у врача-офтальмолога по прошествии времени, статистически соответствующего развитию вторичной облитерации слезоотводящих путей (не менее 9 мес.), а также несистематический прием назальных сосудосуживающих лекарственных препаратов в ходе курса радиойодтерапии рака щитовидной железы.

Таким образом, после проведения предварительного опроса пациентов выборочная совокупность составила 223 пациента: 39 мужчин (М), 184 женщины (Ж); соотношение Ж:М – 4,58 (женщины – 82,1, мужчины – 17,9%); средний возраст 41,4 года, медиана 42 года [30;53].

В 132 случаях применяли классическую подготовку с эндогенной стимуляцией выработки тиреотропного гормона при помощи отмены гормон-заместительной терапии, в 91 случае за 48 ч до введения радиологической активности назначали рекомбинантный человеческий тиреотропный гормон тиротропин альфа.

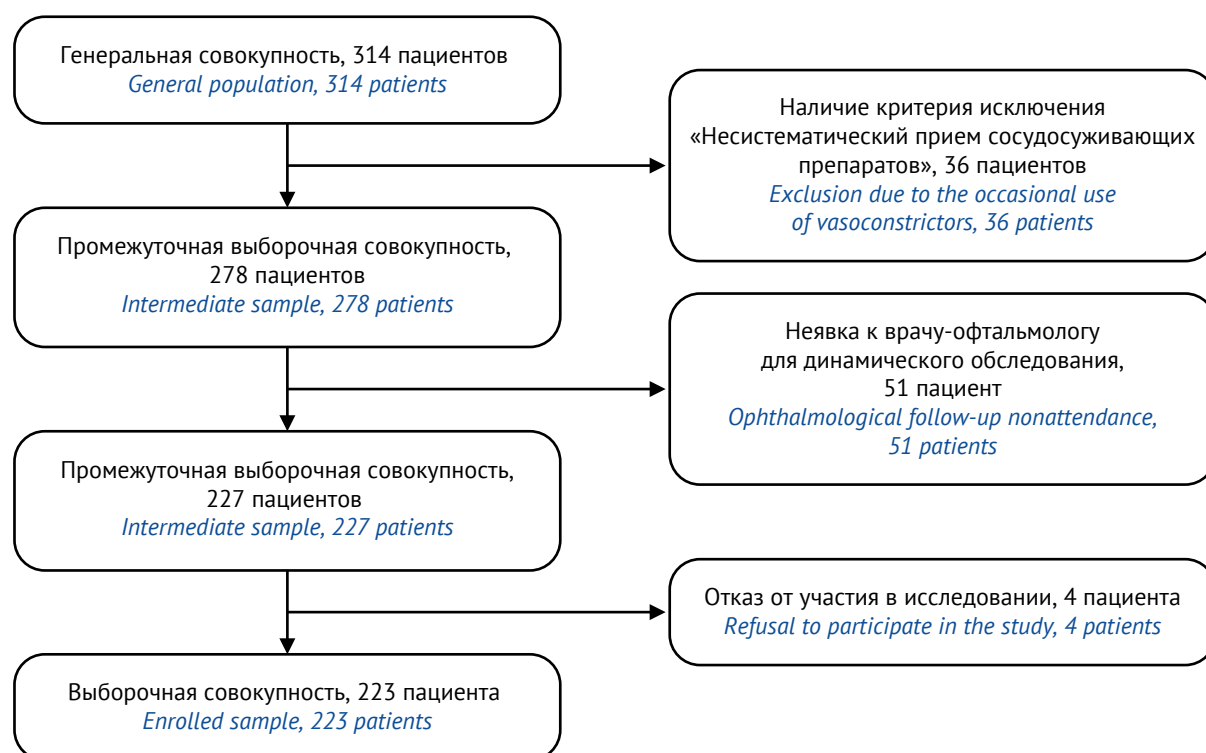


Рис. 1. Поэтапная схема формирования выборки

Fig. 1. Step-by-step sampling scheme

Перорально вводили радиофармацевтическое лекарственное средство Натрия йодид, ¹³¹I – субстанция-раствор, № реестровой записи ФС-002065, производства ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России.

Вводимая активность раствора ¹³¹I варьировалась в диапазоне от 3,7 до 7,4 ГБк в зависимости от абсолютной группы риска рецидива дифференцированного рака щитовидной железы с соблюдением основных принципов радиационной безопасности (нормирования, обоснования, оптимизации)¹.

По окончании курса радиойодтерапии каждому пациенту через 72 ч после введения терапевтической активности проводили посттерапевтическое скинтиграфическое исследование в режиме Whole body.

Непосредственно исследование фармакокинетики ¹³¹I осуществляли посредством планарной скинтиграфии при помощи аппаратов для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии GE Discovery NM 630 и GE Discovery NM/CT 670. Протокол планарной скинтиграфии всего тела: скорость движения стола 30 см/мин; матрица изображения 256×1024; окно регистрации гамма-излучения 364±36. Протокол статической скинтиграфии: матрица изображения 256×256; окно регистрации гамма-излучения 364±36.

Статистическую обработку данных осуществляли с применением Microsoft Excel 2016 (Microsoft), а также пакета прикладных программ GraphPad Prism (GraphPad Software) для операционной системы Microsoft Windows 10. В ходе проведения статистического анализа были проведены:

- описательная статистика количественных признаков (представлена медианой и квартилями в виде Median [Q_н; Q_в]);
- описательная статистика количественных признаков (представлена в виде абсолютной и относительной частот (n, %)).

Уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

На основании итоговой выборочной совокупности, состоящей из 223 пациентов, был проведен статистический анализ комплекса параметров: пол и возраст пациента, наличие текущего слезотечения (на момент проведения радионуклидной терапии), значение суммарной введенной

терапевтической активности лекарственного препарата, индекс накопления ¹³¹I в слезоотводящих путях, а также введение рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона.

Сегментацию диагностического скинтиграфического изображения и определение индекса фиксации ¹³¹I в слезоотводящих путях человека осуществляли по следующему алгоритму. Полученные при исследовании скинтиграфические изображения головы и шеи подвергали анализу с помощью программного обеспечения GE Xeleris. Вначале определяли наличие артефактов коллимации на диагностическом изображении. Дальнейшую сегментацию осуществляли только при их отсутствии. Исходя из анатомического строения человека и фармакокинетики ¹³¹I на изображении визуализировали контур головы, шеи, подчелюстных слюнных желез, околоушных слюнных желез, областей, соответствующих ротовой и носовой полостям, а также области слезоотводящих путей. После проведения предварительной обработки был выполнен ряд дополнительных действий: соединение геометрических центров областей, соответствующих реперным точкам (подчелюстные или околоушные слюнные железы), восстановление перпендикуляров от полученного отрезка до верхней и нижней границ исследуемых областей и измерение длин получившихся перпендикуляров (рис. 2).

Для количественной оценки накопления ¹³¹I для программного обеспечения рабочей станции радиолога GE Xeleris 4DR подбирали параметры контура, необходимого для получения числа зарегистрированных частиц внутри выделенной данным контуром области. Параметрами являются форма и геометрические характеристики: исходя из разрешающей способности томографа была выбрана окружность диаметром 14 мм. После этого фиксировали фоновый счет регистрируемых γ -квантов. После оконтуривания зоны слезоотводящих путей определяли общий счет регистрируемых частиц в этой зоне. Вычисляли индекс накопления ¹³¹I в слезоотводящих путях с учетом фоновой активности.

Результаты и обсуждение

Значение суммарной введенной терапевтической активности ($n = 223$) пациентам варьировалось от 1220 до 26670 МБк, среднее значение составило 4562 МБк, медиана 3800 МБк [3700; 4003]. Значения индекса накопления ¹³¹I в слезоотводящих путях ($n = 338$), полученные согласно предложенному алгоритму, составляли: минимальный

¹ Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 07.07.2009 № 47 «Об утверждении СанПиН 2.6.1.2523-09» (вместе с «НРБ-99/2009. Нормы радиационной безопасности. Санитарные правила и нормативы»).

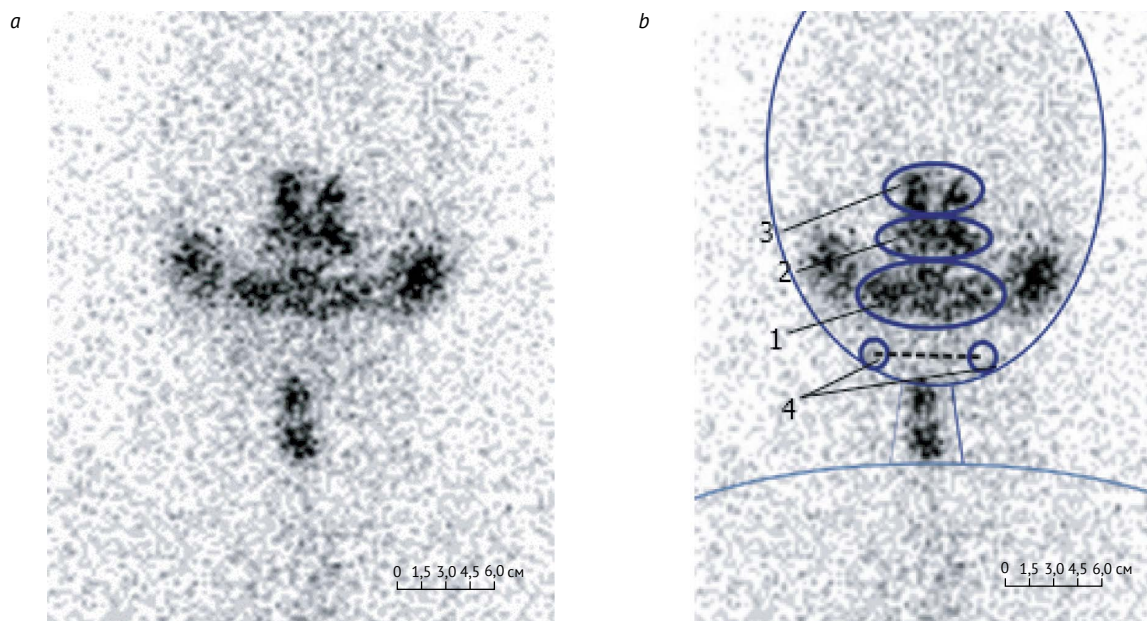


Рис. 2. Результаты сцинтиграфического исследования: а – нативные данные; б – результат обработки изображения: 1 – зона ротовой полости, 2 – зона носовой полости, 3 – зона слезоотводящих путей, 4 – подчелюстные слюнные железы, пунктиром обозначено расстояние между правой и левой подчелюстными слюнными железами

Fig. 2. Scintigraphy results: a–native data; b–processed image: 1–oral cavity zone, 2–nasal cavity zone, 3–lacrima duct zone, 4–submandibular glands (the dotted line indicates the distance between the right and left submandibular glands)

0,0013%, максимальный 0,5725%, средний 0,0560%, медиана 0,0424% [0,0277; 0,0676]. К отмене гормон-заместительной терапии прибегли 132 человека, а к приему рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона – 91.

Для достижения поставленной цели были определены индивидуальные факторы риска развития вторичной облитерации слезоотводящих путей, учтены клинические и демографические характеристики: возраст, пол, репродуктивный статус для женщин, наличие жалоб на спонтанное слезотечение к моменту проведения исследования, значение суммарной терапевтической активности введенного радиофармацевтического препарата при проведении радиойодтерапии, способ подготовки к радиойодтерапии (введение рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона), индекс накопления радиойода в слезной системе, в частности, в слезоотводящих путях.

На основании совокупности анализируемых параметров, а также предикторов, влияющих на развитие вторичной облитерации слезоотводящих путей после проведения радиойодтерапии рака щитовидной железы с использованием ^{131}I , осуществляли оценку риска возникновения осложнения (табл. 1).

При отсутствии артефакта коллимации излучения при получении для женщин «от 8

до 10 баллов» и для мужчин «от 7 до 9 баллов» прогнозируют высокий риск возникновения вторичной облитерации слезоотводящих путей после проведения радиойодтерапии; при получении для женщин «от 3 до 7 баллов» и для мужчин «от 2 до 6 баллов» прогнозируют средний риск возникновения вторичной облитерации слезоотводящих путей после проведения радиойодтерапии; при получении для женщин «от 0 до 2 баллов» и для мужчин «от 0 до 1 балла» прогнозируют низкий риск возникновения вторичной облитерации слезоотводящих путей после проведения радиойодтерапии.

При наличии артефакта коллимации оценку риска проводят на основании пунктов 1–5 таблицы 1. При получении «от 6 до 8 баллов» для женщин и «от 5 до 7 баллов» для мужчин прогнозируют высокий риск возникновения вторичной облитерации слезоотводящих путей после проведения радиойодтерапии; при получении «от 3 до 5 баллов» для женщин и «от 2 до 4 баллов» для мужчин прогнозируют средний риск возникновения вторичной облитерации слезоотводящих путей после проведения радиойодтерапии; при получении «от 0 до 2 баллов» для женщин и «от 0 до 1 балла» для мужчин прогнозируют низкий риск возникновения вторичной облитерации слезоотводящих путей после проведения радиойодтерапии.

Таблица 1. Параметры для оценки риска возникновения вторичной облитерации слезоотводящих путей после проведения радиойодтерапии

Table 1. Parameters to score the risk of nasolacrimal duct obstruction secondary to radioiodine therapy

№ п.п. Item No.	Параметр Parameter	Балл Score		
		0	1	2
1	Возраст, лет Age, years	<41	41–60	>60
2	Постменопауза Postmenopause	+	–	–
3	Репродуктивный возраст женщины Reproductive age	–	+	–
4	Наличие слезотечения Presence of epiphora	Нет No	–	Да Yes
5	Суммарная введенная активность, МБк Total administered activity, MBq	<5499	5499–10 999	>10 999
6	Введение рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона перед проведением радиойодтерапии Administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone before radiotherapy	Нет No	Да Yes	–
7	Индекс накопления ¹³¹ I, % ¹³¹ I uptake ratio, %	<0,041	0,041–0,07	>0,07

Примечание. «+» обозначает соответствие параметра количеству баллов.

Note. + indicates the score corresponding to the parameter.

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп по наличию фиксации ¹³¹I в слезоотводящих путях

Table 2. Comparative analysis of the groups according to ¹³¹I uptake in nasolacrimal ducts

Группа Group	Количество пациентов Number of patients	Количество пациентов, имеющих фиксацию ¹³¹ I в слезоотводящих путях более 0,041% Number of patients with ¹³¹ I uptake in the nasolacrimal ducts over 0.041%	Уровень статистической значимости, p Significance level, p	Отношение шансов Odds ratio
Группа № 1 Group 1	88	48 (54,5%)	p = 0,007	2,35 [1,30; 4,15]
Группа № 2 Group 2	96	33 (34,4%)		
Группа № 3 Group 3	3	1 (33,3%)	p = 0,629	0,44 [0,03; 3,23]
Группа № 4 Group 4	36	16 (44,4%)		

На основании полученных данных был осуществлен анализ факторов, которые потенциально могут оказывать некоторое влияние на развитие вторичной облитерации слезоотводящих путей. Для этого были выявлены 4 группы пациентов с различным набором анализируемых параметров:

- группа № 1 (n = 88): пациенты женского пола, в качестве подготовки к курсу радиойодтерапии прибегли к приему рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона;
- группа № 2 (n = 96): пациенты женского пола, в качестве подготовки к проведению курса

радиойодтерапии прибегли к отмене гормон-заместительной терапии (отказ от приема левотироксина натрия);

- группа № 3 (n = 3): пациенты мужского пола, в качестве подготовки к курсу радиойодтерапии прибегли к приему рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона;
- группа № 4 (n = 36): пациенты мужского пола, в качестве подготовки к проведению курса радиойодтерапии прибегли к отмене гормон-заместительной терапии (отказ от приема левотироксина натрия).

Результаты сравнения приведены в таблице 2.

Закключение

Рассмотрена фармакокинетика натрия йодида, ^{131}I , в слезоотводящих путях пациента при проведении радиойодтерапии по поводу дифференцированного рака щитовидной железы с целью количественного описания накопления натрия йодида, ^{131}I , в слезоотводящих путях. Разработан новый способ прогноза развития вторичной облитерации слезоотводящих путей на основе комплекса персональных параметров пациентов и индивидуального плана лечения. Установлено, что индекс накопления натрия йодида, ^{131}I , в слезоотводящих путях достоверно чаще наблюдается у женщин при подготовке к радиойодтерапии дифференцированного рака щитовидной железы с введением рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона.

В силу выявления ухудшения качества жизни пациентов, прошедших курс радиойодтерапии, путем проявления детерминированных эффектов воздействия ионизирующего излучения на слезный аппарат человека, низкой эффективности бужирования слезоотводящих пу-

тей, сложности сбора и передачи информации о неблагоприятном событии в регуляторные и надзорные органы ввиду выявления неблагоприятного события не в учреждении, где был использован лекарственный препарат, был сделан ряд практических предложений:

- 1) включить информацию о возможности развития осложнения в виде вторичной облитерации слезоотводящих путей в раздел «Побочное действие» инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ^{131}I ;
- 2) разработать подходы к профилактике развития вторичной облитерации слезоотводящих путей;
- 3) усовершенствовать алгоритмы подачи информации о неблагоприятных событиях в случае отсроченного проявления заболеваний и динамического наблюдения за пациентом в медицинских учреждениях, где непосредственно был применен лекарственный препарат, а также в иных медицинских организациях, в которые пациент обращается за оказанием медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Luster M, Pfestroff A, Hanscheid H, Verburg FA. Radioiodine therapy. *Semin Nucl Med.* 2017;47(2):126–34. <https://doi.org/10.1053/j.semnucmed.2016.10.002>
2. Румянцев ПО, Корнев СВ. История появления терапии радиоактивным йодом. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2015;11(4):51–5. [Rumyantsev PO, Korenev SV. The history of radioiodine therapy beginnings. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology.* 2015;11(4):51–5 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/ket2015451-55>
3. Дедов ИИ, Румянцев ПО, Нижегородова КС, Слащук КЮ, Ясученя ВС, Шеремета МС и др. Первый отечественный опыт применения рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона при подготовке больных высокодифференцированным раком щитовидной железы к радиойоддиагностике и радиойодабляции. *Эндокринная хирургия.* 2018;12(3):128–39. [Dedov II, Rumyantsev PO, Nizhegorodova KS, Slashchuk KYu, Yasyuchenya VS, Sheremeta MS, et al. Recombinant human thyrotropin in radioiodine diagnostics and radioiodine ablation of patients with well-differentiated thyroid cancer: the first experience in Russia. *Endokrinologiya = Endocrine Surgery.* 2018;12(3):128–39 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/serg9806>
4. Jeong SY, Kim HW, Lee SW, Ahn BC, Lee J. Salivary gland function 5 years after radioactive iodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer: direct comparison of pre- and postablation scintigraphies and their relation to xerostomia symptoms. *Thyroid.* 2013;23(5):609–16. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0106>
5. Kim JW, Kim JM, Choi ME, Kim SK, Kim YM, Choi JS. Does salivary function decrease in proportion to radioiodine dose? *Laryngoscope.* 2020;130(9):2173–8. <https://doi.org/10.1002/lary.28342>
6. Klein Hesselink EN, Brouwers AH, de Jong JR, van der Horst-Schrivers AN, Coppes RP, Lefrandt JD, et al. Effects of radioiodine treatment on salivary gland function in patients with differentiated thyroid carcinoma: a prospective study. *J Nucl Med.* 2016;57(11):1685–91. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.169888>
7. Walter MA, Turtschi CP, Schindler C, Minnig P, Muller-Brand J, Muller B. The dental safety profile of high-dose radioiodine therapy for thyroid cancer: long-term results of a longitudinal cohort study. *J Nucl Med.* 2007;48(10):1620–5. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.042192>
8. Маланчук ВА, Копчак АВ, Коваленко ВА. Клинические проявления дисфункции слюнных желез у пациентов, получивших терапию радиоактивным йодом по поводу папиллярной карциномы щитовидной железы. *Вестник стоматологии.* 2013;(1):61–5. [Malanchuk VA, Kopchak AV, Kovalenko VA. Clinical manifestations of salivary gland dysfunction of patients who received radioactive iodine therapy with papillary thyroid carcinoma. *Vestnik stomatologii = Stomatology Bulletin.* 2013;(1):61–5 (In Russ.)]
9. Adramerinas M, Andreadis D, Vahtsevanos K, Pouloupoulos A, Pazaitou-Panayiotou K. Sialadenitis as a complication of radioiodine therapy in patients with thyroid cancer: where do we stand? *Hormones (Athens).* 2021;20(4):669–78. <https://doi.org/10.1007/s42000-021-00304-3>

10. Erkul E, Gillespie MB. Sialendoscopy for non-stone disorders: the current evidence. *Laryngoscope Invest Otolaryngol.* 2016;1(5):140–5. <https://doi.org/10.1002/lto2.33>
11. Lee HN, An JY, Lee KM, Kim EJ, Choi WS, Kim DY. Salivary gland dysfunction after radioactive iodine (I-131) therapy in patients following total thyroidectomy: emphasis on radioactive iodine therapy dose. *Clin Imaging.* 2015;39(3):396–400. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2014.12.018>
12. Lu L, Shan F, Li W, Lu H. Short-term side effects after radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4376720. <https://doi.org/10.1155/2016/4376720>
13. Van Nostrand D. Sialoadenitis secondary to ¹³¹I therapy for well-differentiated thyroid cancer. *Oral Dis.* 2011;17(2):154–61. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01726.x>
14. Wu JQ, Feng HJ, Ouyang W, Sun YG, Chen P, Wang J, et al. Systematic evaluation of salivary gland damage following I-131 therapy in differentiated thyroid cancer patients by quantitative scintigraphy and clinical follow-up. *Nucl Med Commun.* 2015;36(8):819–26. <https://doi.org/10.1097/mnm.0000000000000325>
15. Ali MJ. Iodine-131 therapy and nasolacrimal duct obstructions: what we know and what we need to know. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2016;32(4):243–8. <https://doi.org/10.1097/iop.0000000000000647>
16. Ali MJ, Vyakaranam AR, Rao JE, Prasad G, Anand Reddy PV. Iodine-131 therapy and lacrimal drainage system toxicity: nasal localization studies using whole body nuclear scintigraphy and SPECT-CT. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2017;33(1):13–6. <https://doi.org/10.1097/iop.0000000000000603>
17. Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Fallahi B, Fard-Esfahani P, Beiki D, Hassanzadeh-Rad A, Eftekhari M. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2014;35(8):808–17. <https://doi.org/10.1097/mnm.0000000000000132>
18. Fedorov AA, Atkova EL, Yartsev VD. Secondary acquired nasolacrimal duct obstruction as a specific complication of treatment with radioactive iodine (morphological study). *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2020;36(3):250–3. <https://doi.org/10.1097/iop.0000000000001521>
19. Kloos RT, Duvuuri V, Jhiang SM, Cahill KV, Foster JA, Burns JA. Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5817–20. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020210>
20. Yartsev VD, Solodkiy VA, Fomin DK, Borisenko TE, Atkova EL. Clinical and demographic characteristics of tearing in patients after radioiodine ablation for differentiated thyroid cancer. *Curr Eye Res.* 2021;46(9):1320–4. <https://doi.org/10.1080/02713683.2021.1878229>
21. Al-Qahtani KH, Al Asiri M, Tunio M, Aljohani NJ, Bayoumi Y, Munir I, AlAyoubi A. Nasolacrimal duct obstruction following radioactive iodine 131 therapy in differentiated thyroid cancers: review of 19 cases. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:2479–2484. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S71708>
22. Белдовская НЮ, Карпищенко СА, Баранская СВ, Карпов АА. Патология слезных органов у пациентов со злокачественными опухолями щитовидной железы после терапии радиоактивным йодом и методы ее коррекции. *Офтальмологические ведомости.* 2017;10(4):13–7. [Beldovskaya NYu, Karpishchenko SA, Baranskaya SV, Karpov AA. Lacrimal system pathology in patients with malignant thyroid tumors after radioactive iodine therapy, and its correction methods. *Ophthalmologicheskie vedomosti = Ophthalmology Journal.* 2017;10(4):13–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/OV10413-7>

Вклад авторов. А.А. Трухин — формирование выборки пациентов; приготовление рабочего раствора ¹³¹I для введения; проведение инструментальных исследований (сцинтиграфия всего тела пациента), анализ и систематизация экспериментальных данных, сбор и систематизация данных клинических исследований; интерпретация результатов исследования; формулировка выводов; В.Д. Ярцев — сбор, анализ и обобщение данных литературы; диагностика нарушения слезоотведения у пациентов после радиойодтерапии, сбор и систематизация данных клинических исследований; М.С. Шеремета — обоснование концепции исследования; формулировка выводов; Д.В. Юдаков — формирование выборки пациентов; сбор и систематизация данных клинических исследований; интерпретация результатов исследования; работа с графическим материалом; М.О. Корчагина — анализ и обобщение данных литературы; работа с графическим материалом; редактирование и переработка текста рукописи; обоснование статистических результатов с точки зрения функционирования внутренних желез

Authors' contributions. Alexey A. Trukhin—sampling of patients, synthesis of the iodine-131 solution for injection, performance of imaging studies (post-therapy whole-body scintigraphy), analysis and systematisation of experimental data, collection and systematisation of clinical research data, interpretation of the study results, formulation of the conclusions; Vasily D. Yartsev—collection, analysis and consolidation of literature data, diagnosis of lacrimal drainage disorders in patients after radioiodine therapy, collection and systematisation of clinical research data; Marina S. Sheremeta—substantiation of the study concept, consolidation of the study results, formulation of the conclusions; Danila V. Yudakov—sampling of patients, collection and systematisation of clinical research data, interpretation of the study results, work with graphic material; Maria O. Korchagina—analysis and consolidation of literature data, work with graphic material, editing and revision of the text of the manuscript, substantiation of the statistical results from the point of view of human endocrine func-

человека; Р.Х. Салимханов — формирование выборки; сбор, анализ и обобщение данных литературы, работа с графическим материалом; редактирование и переработка текста рукописи; сбор и систематизация данных клинических исследований (формирование облитерации слезоотводящих путей); С.В. Гришков — формирование выборки; анализ и обобщение данных литературы, работа с графическим материалом; редактирование и переработка текста рукописи; сбор и систематизация данных клинических исследований (формирование облитерации слезоотводящих путей).

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено на заседании биоэтической комиссии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, протокол заседания № 1 от 27.01.2022.

Согласие пациентов. Получено информированное добровольное согласие пациентов на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Благодарности. Работа выполнялась по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

tioning; Rustam Kh. Salimkhanov—sampling of patients, analysis and consolidation of literature data, work with graphic material, editing and revision of the text of the manuscript, collection and consolidation of clinical research data (on developing nasolacrimal duct obstruction); Sergey V. Grishkov—sampling of patients, analysis and consolidation of literature data, work with graphic material, editing and revision of the text of the manuscript, collection and consolidation of clinical research data (on developing nasolacrimal duct obstruction).

Ethics approval. The Bioethics Committee at the National Medical Research Centre for Endocrinology approved the study under meeting minutes No. 1 of 27.01.2022.

Informed consent. The patients gave informed consent for the processing of their protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes.

Acknowledgements. The study was carried out on the initiative of the authors without external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Трухин Алексей Андреевич.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4727>
alexey.trukhin12@gmail.com

Ярцев Василий Дмитриевич, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2990-8111>
v.yartsev@niigb.ru

Шеремета Марина Сергеевна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-0335>
marina888@yandex.ru

Юдаков Данила Витальевич.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9708-0470>
danila27.03@mail.ru

Корчагина Мария Олеговна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6954-1126>
mashulia96@list.ru

Салимханов Рустам Халилович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8694-9679>
rustam.salimkhanov@gmail.com

Гришков Сергей Викторович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1326-1069>
griskovs092@gmail.com

Alexey A. Trukhin.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4727>
alexey.trukhin12@gmail.com

Vasily D. Yartsev, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2990-8111>
v.yartsev@niigb.ru

Marina S. Sheremeta, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-0335>
marina888@yandex.ru

Danila V. Yudakov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9708-0470>
danila27.03@mail.ru

Maria O. Korchagina.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6954-1126>
mashulia96@list.ru

Rustam Kh. Salimkhanov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8694-9679>
rustam.salimkhanov@gmail.com

Sergey V. Grishkov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1326-1069>
griskovs092@gmail.com

Статья поступила 04.10.2022

После доработки 19.10.2022

Принята к печати 21.11.2022

Article was received 4 October 2022

Revised 19 October 2022

Accepted for publication 21 November 2022



О.Е. Молчанов 
Д.Н. Майстренко 
А.А. Станжевский 

Возможности тераностики в визуализации микроокружения опухоли и элиминации его иммуносупрессивных компонентов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр радиологии и хирургических
технологий имени академика А.М. Гранова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ленинградская ул., д. 70, Санкт-Петербург, п. Песочный, 197758,
Российская Федерация

✉ Молчанов Олег Евгеньевич; molchanovo@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Одним из перспективных направлений ядерной медицины является тераностика — использование радиофармпрепаратов для диагностики и лечения онкологических заболеваний, особое направление тераностики — иммунотераностика. Цель работы — обобщить возможности тераностики в визуализации микроокружения опухоли и элиминации его иммуносупрессивных компонентов. В статье представлены данные о составе и взаимодействии различных субпопуляций клеток в микроокружении опухоли, а также о роли стволовых опухолевых клеток в его формировании. Описаны дефекты сигнальных путей и потенциальные мишени для тераностики стволовых опухолевых клеток, а также механизм взаимодействия опухоли и иммунной системы в процессе канцерогенеза. Подробно разобраны подходы к оценке типа микроокружения с целью индивидуализации лечения и разработки рационального дизайна клинических исследований тераностических пар. Приведены собственные данные о характере распределения субпопуляций лимфоцитов и супрессорных клеток миелоидного происхождения у пациентов с метастатическими формами различных опухолей. Рассмотрены нюансы создания и использования различных молекул адресной доставки при разработке диагностических и терапевтических радиофармпрепаратов. Описаны наиболее перспективные диагностические и терапевтические изотопы с точки зрения возможности оценки микроокружения и воздействия на него. В статье освещены современные и перспективные методы предварительного таргетинга для снижения токсичности и повышения эффективности тераностики. Рассмотрены также достоинства и недостатки тераностики по сравнению с другими методами системного лечения метастатических форм опухолей. Обозначены пути преодоления недостатков тераностики.

Ключевые слова: микроокружение; тераностика; иммуноонкология; радиофармпрепараты; предварительный таргетинг

Для цитирования: Молчанов О.Е., Майстренко Д.Н., Станжевский А.А. Возможности тераностики в визуализации микроокружения опухоли и элиминации его иммуносупрессивных компонентов. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(4):425–443. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-425-443>

O.E. Molchanov 
D.N. Maystrenko 
A.A. Stanzhevskiy 

Potential of Theranostics in Visualisation of the Tumour Microenvironment and Elimination of Its Immunosuppressive Components

A.M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies,
70 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg 197758, Russian Federation

✉ Oleg E. Molchanov; molchanovo@mail.ru

ABSTRACT

Theranostics is a promising branch of nuclear medicine that uses radiopharmaceuticals for diagnosis and treatment of cancer, and immunotheranostics is a special area in it. The aim of the study was to summarise the potential of theranostics for visualisation of the tumour microenvironment and elimination of its immunosuppressive components. The article presents up-to-date information on the composition and interaction of various cell subpopulations in the tumour microenvironment, as well as on the role of cancer stem cells in its formation. It describes defects of signalling pathways and potential targets for theranostics of cancer stem cells. Also, the article provides a description of the mechanism of interaction between the tumour and the immune system in the process of carcinogenesis. The review offers a detailed analysis of approaches to assessing the type of tumour microenvironment in order to individualise treatment and develop a rational design of clinical studies of theranostic couples. The authors present their own data on the distribution of subpopulations of lymphocytes and myeloid-derived suppressor cells in patients with metastatic tumours. The authors have considered the nuances of creating and using various molecules for targeted delivery in the development of diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals. The most promising diagnostic and therapeutic isotopes are described from the point of view of assessing the microenvironment and the possibility of influencing it. The article highlights modern and promising methods of pre-targeting to reduce the toxicity and increase the effectiveness of theranostics. Furthermore, having compared the advantages and disadvantages of theranostics with those of other systemic treatment options for metastatic tumours, the authors outline possible ways to overcome the shortcomings of theranostics.

Key words: microenvironment; theranostics; immunooncology; radiopharmaceuticals; pre-targeting

For citation: Molchanov O.E., Maystrenko D.N., Stanzhevskiy A.A. Potential of theranostics in visualisation of the tumour microenvironment and elimination of its immunosuppressive components. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(4):425–443. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-425-443>

Введение

В последнее десятилетие отмечается рост числа людей с онкологическими заболеваниями. И хотя в лечении многих патологий достигнуты существенные успехи благодаря внедрению новых подходов к терапии, на поздних стадиях увеличивается доля пациентов с опухолями, резистентными ко многим вариантам лечения [1, 2]. Стратегическая задача, которая стоит перед онкологами, — превратить рак в длительно текущее хроническое заболевание, хорошо контролируемое низкотоксичными методами. В реализации этой задачи прослеживаются три направления исследований: 1) поиск ключевых мишеней для создания таргетных препаратов;

2) индивидуализация лечебных программ, основанная на молекулярно-биологических характеристиках опухоли и прогнозе заболевания; 3) разработка новых вариантов лечения, обеспечивающих повышение эффективности за счет увеличения концентрации действующих веществ в очаге и снижения их токсичности.

Канцерогенез — многоступенчатый многокомпонентный процесс, затрагивающий изменения апоптоза, пролиферации, энергетики клетки, что приводит к формированию патологического микроокружения [3, 4]. Мульти-modalность канцерогенеза обуславливает необходимость применения комбинированных методов терапии, направленных на разные мишени. Ограничения

подобного подхода связаны с большой частотой побочных эффектов, высокой стоимостью лечения, а также достаточно коротким периодом времени, в течение которого указанная комбинация остается эффективной. Последнее обстоятельство связано с динамикой микроокружения опухоли, подробно описанной G.P. Dunn и соавт. в 2004 г. [5]. Согласно предложенной ими модели существуют три этапа взаимодействия опухолевых клеток и иммунной системы: элиминация, равновесие и ускользание. Каждый из них характеризуется определенным соотношением компонентов микроокружения и, в определенной степени, коррелирует с прогнозом заболевания. Опухолевое микроокружение состоит из экстрацеллюлярного матрикса и его продуцентов (фибробласты, мезенхимальные стромальные клетки, перicytes, адипоциты, эндотелиоциты), эффекторных и супрессорных компонентов иммунной системы. Даже малое количество опухолевых клеток, особенно если они представлены стволовыми или покоящимися, формирует микроокружение, резистентное к лучевой и лекарственной терапии [6–8].

Одним из перспективных направлений ядерной медицины является тераностика — использование радиофармпрепаратов для диагностики и лечения онкологических заболеваний, основной принцип которой — последовательная визуализация мишени и доставка терапевтического агента к ней. Иммунотераностика — современное направление тераностики, которое развивается в последние десять лет. Мишенями для иммунотераностики являются супрессорные компоненты микроокружения опухоли. Диагностический компонент может быть использован при разработке прогностических систем, а терапевтический должен со временем войти в стандарты лечения различных нозологических форм [9].

Цель работы — обобщить информацию о возможностях тераностики в визуализации микроокружения опухоли и элиминации его иммуносупрессивных компонентов.

Мишени для тераностики, связанные с микроокружением опухоли

Стволовые опухолевые клетки. С каждым днем появляется все больше свидетельств того, что наличие стволовых опухолевых клеток (cancer stem cells, CSC) обуславливает высокий риск метастазирования и резистентность опухоли к лекарственной терапии. CSC являются одним из перспективных биомаркеров прогноза при различных опухолях, а дефектные сигнальные пути являются мишенями для таргетных

препаратов. CSC представляют собой небольшую субпопуляцию клеток с поверхностным фенотипом CD44⁺CD24[−], высоким уровнем экспрессии альдегиддегидрогеназы (ALDH), высоким пролиферативным потенциалом, инвазивностью и эпителиально-мезенхимальным переходом (epithelial-mesenchymal transition, EMT). До сих пор остается неясным, образуются ли эти клетки из опухолевых или в результате мутации резидентных стволовых клеток. В клинических исследованиях продемонстрировано, что экспрессия CD44⁺CD24^{−/low} коррелирует с низкой эффективностью химиотерапии, высокой частотой отдаленного метастазирования, поражением лимфатических узлов, появлением рецидивов, в то время как уровень экспрессии ALDH является независимым прогностическим фактором в отношении отдаленных результатов лечения [10].

Самообновление CSC и, как следствие, другие свойства, обеспечивающие инвазивность опухоли, резистентность к терапии и высокий метастатический потенциал, обусловлены гиперактивацией ряда сигнальных путей, компоненты которых могут быть мишенями для радиофармпрепаратов: Notch, Wnt/ β -катенин, HH, STAT3, TGF- β , JAK/STAT.

Notch — сигнальный каскад, включающий семейство трансмембранных лигандов и их рецепторов, функционирование которых критично для пролиферации, дифференцировки клеток и поддержания гомеостаза. Дефекты этого каскада выявляются у пациентов с раком легкого, предстательной железы, колоректальным раком, раком молочной железы и гемобластомами. У человека семейство Notch состоит из 4 Notch-рецепторов (Notch 1–4) и 5 лигандов (Delta-like (DLL) 1,3,4; Jagged (JAG) 1, 2). Рецепторы локализованы на поверхности мембраны. При взаимодействии с лигандом за счет металлопротеиназ (ADAM 17, ADAM 10) происходит отщепление внутриклеточного Notch-домена (NICD), который инактивирует супрессор CBF-1 (в норме он инактивирован комплексом SMART), что приводит к дерепрессированию экспрессии генов-мишеней *Hes1* и *Hey1*. Рецепторы и лиганды сигнального каскада Notch участвуют в реализации ключевых процессов, обеспечивающих злокачественный потенциал опухоли: Notch-1 участвует в регуляции пролиферации, формировании инвазивности и химиорезистентности, Notch-2 — в инициации опухолевой трансформации, Notch-3 — в регуляции пролиферации и миграции клеток, формировании химиорезистентности, Notch-4 контролирует EMT

и формирование резистентности к эндокринной терапии, DLL-1 регулирует процессы межклеточного взаимодействия, DLL-3 блокирует индукцию апоптоза, DLL-4 активирует сигнальный путь NF-κB, обеспечивая экспрессию VEGF, JAG-1 способствует активации ангиогенеза, JAG-2 при взаимодействии с Notch-2 активирует пролиферацию опухолевых клеток. Ген-мишень *Hes1* запускает каскад реакций, участвующих в регуляции пролиферации и дифференцировки, а *Hey1* – неопластического ангиогенеза [11].

Wnt/β-катенин – сигнальный путь, имеющий ключевое значение в опухолевой инициации, EMT, формировании пула CSC и в метастазировании. В опухолевых клетках нарушено нормальное функционирование как канонического, так и неканонического Wnt/β-катенин пути. Канонический путь связан со стабилизацией β-катенина. У человека он включает 19 Wnt рецепторов и корецепторы (10 Frizzled (FZD)) и белок, связанный с липопротеином низкой плотности (LRP 5/6), а также ряд лигандов (WNT5A, WNT11, WNT3A), связанных с процессами миграции и инвазии. В отсутствие рецепторов β-катенин быстро разрушается мультипротеиновым «деструктурирующим комплексом». Связывание Wnt с рецепторами и корецепторами приводит к разрушению этого комплекса, что приводит к стабилизации β-катенина, транслокации его в ядро и активации транскрипционного фактора TCF/LEF. В дополнение к каноническому описанию два неканонических β-катенин независимых сигнальных пути, играющих существенную роль в процессе гаструляции. Один из них обеспечивает полярность клеток (planar cell polarity, PCP), а другой (Wnt/Ca²⁺) – внутриклеточный транспорт Ca²⁺, а также участвует в миграции клеток, адгезии и сепарации тканей в процессе эмбриогенеза [12].

HH (Hedgehog) – сигнальный путь, контролирующий самообновление популяции CSC при канцерогенезе. Семейство HH включает три секреторных лиганда: SHH (Sonic), экспрессируемый в эмбриональных клетках; IHH (Indian), выявляемый преимущественно в гемопоэтических стволовых клетках; DHH (Desert) – в клетках периферической нервной системы и яичках. HH, помимо лиганда, включает трансмембранный рецептор (PTCH) и корецептор (SMO), а также три транскрипционных фактора (GLI1-3), регулирующих экспрессию генов-мишеней, вовлеченных в формирование химиорезистентности и регуляцию ангиогенеза. В отсутствие лиганда SMO активирует фосфорилирование GLI1 протеин-киназой A (PKA), киназой гликоген-синтазы 3 (GSK3),

киназой казеина 1 (CK1), в результате чего образуется репрессор (GLIR), подавляющий экспрессию генов-мишеней. При взаимодействии лиганда с PTCH происходит фосфорилирование корецептора PKA и CK1, в результате чего образуется активатор (GLIA), активирующий экспрессию генов-мишеней. Гиперэкспрессия компонентов HH (SHH, GLI1/2, SMO) связана с инвазией, EMT, ангиогенезом и химиорезистентностью и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом. Компоненты этого сигнального пути, особенно SMO и GLI, – мишени для препаратов, находящихся на разных этапах доклинических и клинических исследований [13].

TGF-β – член суперсемейства цитокинов, включающего более 30 функционально связанных факторов роста, в том числе 3 изоформы TGF-β (TGF-β1-3), которые принимают участие в регуляции процессов пролиферации, адгезии, апоптоза, дифференцировки и иммунорегуляции. Он ингибирует секрецию и регуляцию функций ряда цитокинов, включая IFN-γ, TNF-α, IL-2. Роль TGF-β в процессах канцерогенеза заключается в стимуляции эпителиально-мезенхимального перехода, пролиферации, ангиогенеза, EMT, иммуносупрессии. TGF-β секретируется клетками микроокружения, поддерживая CSC и запуская патологические процессы в опухолевых клетках, которые, в свою очередь, способствуют альтернативной поляризации предшественников иммунокомпетентных клеток [14].

Сигнальный путь JAK/STAT играет важную роль во многих биологических процессах, связанных с канцерогенезом. Он включает в себя киназы, активаторы транскрипции и различные лиганды. JAK – семейство безрецепторных тирозинкиназ, состоящее из четырех компонентов: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. JAK1, JAK2 и TYK2 экспрессируются во многих клетках, JAK3 – в гемопоэтических стволовых клетках. STAT (signal transducer and activator of transcription) – семейство активаторов транскрипции: STAT 1–4, 5α, 5β, 6. В канцерогенезе наиболее изучена роль компонента STAT3. Он состоит из N-концевого домена, спирального участка, ДНК-связывающего домена, SH2 и трансактивационного доменов. Спиральный участок обеспечивает взаимодействие с другими транскрипционными факторами. Фосфорилирование тирозина в его составе, происходящее при контакте с лигандами, необходимо для димеризации, транслокации в ядро и связывания ДНК. JAK-киназы активируются при лиганд-рецепторном взаимодействии различных цитокинов (интерлейкины IL-6, IL-11, IL-27, IL-31), хемокинов (IL-8, CXCR12, CXCR7),

факторов роста (TGF- β , EGF, IGF, PDGF-C), пептидных гормонов (гастрин). Под действием цитокинов и факторов роста (IL-6, IL-8, TGF- β , IGF, EGF) происходит активация комплекса JAK/STAT3, который стимулирует экспрессию ряда генов, обеспечивающих эпителиально-мезенхимальный переход [15].

Мембранные антигены и компоненты сигнальных путей CSC — перспективные мишени для создания радиофармпрепаратов. Элиминация этого типа клеток приведет к исчезновению основных пусковых сигналов альтернативной поляризации миелоидных и лимфоидных предшественников клеток микроокружения.

Компоненты микроокружения опухоли с противоопухолевыми и проопухолевыми эффектами

Клеточные элементы в микроокружении могут способствовать иммунологической деструкции или росту опухоли. Под действием факторов опухоли и микроокружения изменяются функциональные свойства ряда иммунокомпетентных клеток, наиболее изученными из которых на данный момент являются опухоль-ассоциированные макрофаги (МФ, TAM), супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSCs), Т-регуляторные клетки (Treg), нейтрофилы (НФ), дендритные клетки (DC) и врожденные лимфоидные клетки (ILC). Ключевая роль в деструкции опухоли принадлежит макрофагам (субпопуляция M1), натуральным киллерам (NK), цитотоксическим лимфоцитам (CTL, CD8⁺).

В микроокружении опухоли и периферической крови существует две субпопуляции МФ — M1 и M2. M1 — классически активируемые МФ, поляризация которых из предшественников происходит под действием липополисахарида, IFN- γ и TNF- α . M2 — сборное название группы клеток макрофагального ряда (M2a, M2b, M2c, M2d), индуцирующихся под влиянием IL-4, IL-13, IL-10, TGF- β , Fc-рецепторов, комплемента и глюкокортикоидов. M2 образуются из моноцитов периферической крови, рекрутированных в очаг хемокиновыми лигандами (CCL-2, MCP-1), колониестимулирующими факторами (M-CSF, CSF-1) и сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), концентрация которых повышена в зонах с низким давлением кислорода. В зонах хронической гипоксии в макрофагах синтезируются гипоксия-индуцированные факторы (HIF-1 и HIF-2). Они дерепрессируют синтез ряда белков, повышающих инвазивный потенциал, стимулирующих ангиогенез (VEGF, bFGF, PDGF), метастазирование и EMT (MMP, CCL2, CCL18).

Кроме того, в них отмечается избыточная экспрессия аргиназы (Arg) и индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), снижающих концентрацию аргинина и триптофана, необходимых для нормального функционирования Т-лимфоцитов и NK.

MDSC (супрессорные клетки миелоидного происхождения) представляют собой гетерогенную группу клеток, образующихся из кроветворного предшественника — незрелых миелоидных клеток (iMC, CD31⁺CD11b⁺CD15⁺). В норме их созревание происходит в костном мозге и селезенке. В микроокружении под действием гуморальных факторов (VEGF, IL-3, IL-4, IL-6) и лигандов хемокинов (CXCL 2, 5, 12; CCL 2, 5) блокируется их дальнейшая дифференцировка, в результате чего они накапливаются в первичных и метастатических опухолевых очагах. У человека выявляется две субпопуляции MDSC: гранулоцитарные MDSC (gMDSC, CD11b⁺CD14⁺CD15⁺CD33⁺) и моноцитарные MDSC (mMDSC, CD11b⁺CD14⁺CD15⁺CD33⁺HLADR^{low}). MDSC — ключевые компоненты в индукции иммуносупрессии на фоне хронического воспаления. За счет активных метаболитов кислорода и азота они индуцируют анемию эффекторных клеток, способствуя рекрутингу Treg (Т-регуляторных клеток) в опухоль и поляризации предшественников МФ в сторону M2. Кроме того, MDSC стимулируют ангиогенез и способствуют поддержанию популяции CSC [16].

DC (дендритные клетки) — это высокоспециализированная субпопуляция, основной функцией которой является поглощение, процессинг и презентация антигенов в составе главного комплекса гистосовместимости I и II типа (MHC I и II) в комбинации с ко-стимулирующими молекулами Th (CD4⁺) непосредственно и опосредованно — CTL. В настоящее время в литературе описано как минимум шесть субпопуляций DC с разным биологическим потенциалом. Их активация происходит под действием «сигналов опасности», исходящих от опухолевых клеток, включающих хемокины и неоантигены. Созревание DC, помимо презентации антигенов, сопровождается экспрессией костимулирующих молекул (CD40, ICAM I, CD80/86, CD83), секретацией широкого спектра цитокинов (IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) и миграцией в лимфатические узлы, где происходит запуск программы активации Th. У человека морфологически и функционально различают две субпопуляции DC: миелоидные (mDC) и плазмацитоидные (pDC). mDC — классические DC, имеющие фенотип CD11c⁺CD4⁺CD45RO⁺, экспрессирующие MHC I, II и запускающие иммунный ответ при контакте

с растворимыми антигенами. pDC с фенотипом CD11c⁺CD4⁺CD45RA⁺CD123⁺ и экспрессией MHC I поглощают клеточно-ассоциированные антигены [17].

Treg (Т-регуляторные клетки) — субпопуляция, составляющая примерно 5–10% от общего числа периферических лимфоцитов здорового человека и примерно 50% от популяции лимфоцитов с маркерами CD4⁺CD25⁺. Впервые описаны S. Sakaguchi и соавт. в 1995 г. В настоящее время им отводят ключевую роль в предотвращении развития аутоиммунных реакций в физиологических процессах и иммуносупрессии в канцерогенезе. Среди CD4⁺CD25⁺FoxP3 выделяются две субпопуляции. Одна из них имеет фенотип CD4⁺CD25^{hi}CTLA^{hi}FoxP3 и образуется в тимусе из недифференцированных лимфоцитов, другая, с фенотипом CD4⁺CD25^{variable}CTLA^{hi}FoxP3, возникает из периферических Т-хелперов под действием избыточной концентрации глюкокортикоидов, эстрогенов, IL-2 и TGF-β. Однако по функциям они идентичны. Механизм действия их связан с контактным ингибированием, секрецией супрессорных цитокинов (IL-10, IL-35, TGF-β), а также прямым лизисом иммунокомпетентных клеток [18].

NK (натуральные киллеры) образуются из общего лимфоидного предшественника в костном мозге, откуда в дальнейшем распространяются в первичные и вторичные лимфоидные органы, а также в легкие, печень, кровь. У человека выявляются две субпопуляции NK: CD56^{bright}CD16⁻ (цитокин-продуцирующая) и CD56^{dim}CD16⁺ (цитотоксическая). Кроме того, выделяют несколько групп NK в зависимости от степени зрелости, определяемой экспрессией маркеров CD27 и CD11b. Незрелые NK их не экспрессируют. В процессе созревания сначала появляется CD27, затем CD11b. NK с фенотипом CD27⁺ обладают наилучшей способностью к секреции цитокинов, с фенотипом CD11b⁺CD27⁻ — максимальной цитолитической активностью. NK могут элиминировать клетки, не экспрессирующие MHC I, а этот механизм используют зрелые клетки опухоли и CSC для предотвращения атаки со стороны цитотоксических лимфоцитов. Потенциально NK являются наиболее эффективными звеном в борьбе с опухолью, но под действием факторов микроокружения (TGF-β, аденозин) они приобретают фенотип CD56^{bright}CD16⁻ и начинают экспрессировать проангиогенные регуляторы: матриксные металлопротеиназы (MMP9) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A), что повышает инвазивный потенциал опухоли

и приводит к истощению Т-клеток. Под влиянием CSC на мембране NK снижается экспрессия активирующих (NKG2D, DNAM1) и повышается экспрессия ингибирующих (NKG2A, CD85j) рецепторов [19].

Прогностическая значимость субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4⁺; CD8⁺) у больных с разными нозологическими формами отражена во многих публикациях. Авторы отмечают выраженность молекулярных дефектов этих клеток, приводящих к снижению цитолитической функции и ухудшению распознавания чужеродных антигенов. Преобладание в периферической крови зрелых форм по сравнению с недифференцированными (CD45RA⁺CD95⁻CD27⁺CD28⁺) и клетками памяти у больных с отдаленными метастазами является благоприятным фактором прогноза в отношении общей выживаемости [20].

Данные о предиктивной и прогностической роли различных субпопуляций В-лимфоцитов (CD19⁺, CD20⁺, CD38⁺) противоречивы. До сих пор остаются неясными детали взаимодействия В-лимфоцитов с опухолевыми клетками. Высокая плотность CD38⁺ в микроокружении опухоли и высокая концентрация в периферической крови — благоприятный прогностический фактор в отношении безрецидивной выживаемости у больных с меланомой и колоректальным раком. Недавно описана субпопуляция клеток с регуляторным потенциалом — B_{reg}. Они продуцируют IL-10 и TGF-β, способствуя генерации пула Treg [21].

Существует еще одна популяция лимфоидных клеток, влияющих на канцерогенез и формирование иммуносупрессивного микроокружения, — врожденные лимфоидные клетки (ILC). ILC возникают из общего лимфоидного предшественника с другими лимфоцитами. К настоящему времени выделяют три типа ILC: ILC1, ILC2, ILC3. Под действием IL-12, IL-15 и IL-18 изменяется профиль экспрессии этих клеток: ILC1 секретируют IFN-γ, стимулируя МФ и DC; ILC2 секретируют IL-5, IL-9, IL-13 и амфирегулин, усиливая секреторную активность Treg; ILC3 стимулируют стромальные клетки. ILC1 обладают противоопухолевой активностью. ILC3 вместе со стромальными клетками способствуют формированию лимфогенных метастазов. Высокая концентрация ILC2 связана с высокой частотой возникновения метастазов в легких и печени [22, 23].

Типы микроокружения опухоли

Визуализация мишеней, ассоциированных с противоопухолевыми эффектами, может служить инструментом прогноза заболевания, в то время

как поверхностные антигены иммуносупрессорных компонентов микроокружения, стволовых опухолевых клеток и стромы являются мишенями для разработки комплексов диагностических и терапевтических препаратов [24–30].

Использование тераностических пар является компонентом персонализированной медицины, но для получения данных об эффективности подобного подхода необходимо проведение клинических исследований, дизайн которых должен базироваться на знаниях о механизмах взаимного влияния компонентов микроокружения, его типе, а также особенностях клеточного состава при различных нозологических формах. В последнее десятилетие в связи с развитием новых методов исследования, а также с появлением иммуноонкологических препаратов повысился интерес к изучению количественных и качественных аспектов микроокружения опухоли, а также значения его для прогноза и предсказания эффективности различных видов лечения. Изучением этих вопросов занимается множество научных групп по всему миру.

Наличие лимфоидной инфильтрации, составляющей 50–60% от объема стромы, говорит о хорошем прогнозе и потенциальной чувствительности к иммуноонкологическим препаратам и химиотерапии. В 2016 г. X. Yu и соавт. провели метаанализ 17 публикаций результатов клинических исследований с участием 12 968 пациентов и пришли к заключению, что наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL) является благоприятным прогностическим фактором в отношении безрецидивной выживаемости и предиктором ответа на неоадьювантную терапию. Наличие PD-1⁺TIL и Foxp3⁺TIL является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении общей выживаемости, а CD8⁺TIL — благоприятным в отношении общей и безрецидивной выживаемости [31].

В ходе изучения чувствительности опухоли к иммунотерапии было предложено несколько классификаций, основанных на составе, плотности и локализации иммунокомпетентных клеток. Единственная классификация, которая вошла в широкую клиническую практику, — иммунологический индекс, который используется для прогнозирования у больных колоректальным раком. Сущность его заключается в подсчете субпопуляций CD3⁺ и CD8⁺ в центре и в инвазивном крае опухоли. Индекс варьирует от 0 (низкая плотность и отсутствие обоих типов клеток в обоих регионах) до 14 (высокая плотность и локализация обоих типов

клеток в обоих регионах). В литературе эти два крайних варианта получили название «горячая» и «холодная» опухоль. Позднее тем же автором была предложена более совершенная классификация, включающая 4 подтипа опухолей с разными клеточными и молекулярно-биологическими характеристиками: 1) горячие опухоли: высокая степень инфильтрации Т-клетками, гиперэкспрессия костимулирующих и коингибирующих молекул: CTLA-4, TIM-3, LAG-3; 2) измененные иммуносупрессивные: инфильтрация Т-лимфоцитами низкая или отсутствует, присутствуют растворимые иммуносупрессивные медиаторы (IL-10, TGF-β), присутствуют MDSC, гиперэкспрессированы CTLA-4, TIM-3, LAG-3; 3) измененные иммуно-исключенные: инфильтрация Т-лимфоцитами отсутствует, выражены гипоксия и неоангиогенез, гиперэкспрессированы онкогены; 4) холодные опухоли: отсутствует инфильтрация Т-лимфоцитами, нет признаков реализации иммунного ответа [32, 33].

Данные, полученные в ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, выявили различия в субпопуляционном составе клеток микроокружения опухоли при различных нозологических формах, что необходимо учитывать при разработке рационального дизайна клинических исследований радиофармпрепаратов (табл. 1).

Полученные данные позволяют прийти к заключению о том, что у больных с опухолями, традиционно считающимися наиболее чувствительными к иммунотерапии (меланома, почечно-клеточный рак), в первую очередь целесообразно использовать диагностические радиофармпрепараты к коингибирующим молекулам (PD-L1, CTLA-4) для оценки целесообразности лечения ингибиторами контрольных точек и к эффекторным компонентам микроокружения (цитотоксические лимфоциты, Т-хелперы I типа) для прогнозирования эффективности лечения. Кроме того, особенности клеточного состава микроокружения при этих патологиях позволяют предполагать, что эффективными могут оказаться тераностические пары к антигенам Т-регуляторных клеток. У больных с опухолями, которые всегда считались наиболее резистентными к различным вариантам иммунотерапии (трижды негативный рак молочной железы), с большой вероятностью можно получить клинический эффект при использовании препаратов, направленных на супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC).

Таблица 1. Относительные показатели иммунологических компонентов микроокружения опухоли**Table 1.** Relative values of immunological components of the tumour microenvironment

Субпопуляции клеток <i>Cell subpopulations</i>	ПКР <i>RCC, ME (RQ)</i>	РМП <i>MIBC, ME (RQ)</i>	ТНРМЖ <i>TNBC, ME (RQ)</i>	Меланома <i>Melanoma, ME (RQ)</i>
CD3 ⁺ CD16 ⁻	71,1 (71,0; 87,1)	68,9 (65,0; 87,1)	71,2 (69,0; 80,1)	71,1 (70,0; 87,0)
CD3 ⁺ CD8 ⁺	23,1 (19,0; 30,1)	32,2 (22,0; 36,2)	22,2 (19,0; 27,9)	23,7 (21,0; 26,1)
CD3 ⁺ CD4 ⁺	32,1 (27,0; 40,1)	33,6 (29,0; 37,6)	30,0 (27,6; 35,0)	33,8 (30,1; 34,0)
CD4 ⁺ CD8 ⁺	0,2 (0,0; 1,0)	0,4 (0,3; 1,2)	0,2 (0,0; 2,9)	0,4 (0,0; 0,9)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	10,2 (7,6; 11,1)	9,2 (8,6; 11,3)	10,2 (8,4; 11,2)	10,7 (9,1; 11,4)
CD16 ⁺ CD56 ⁺ HLADR ⁺	2,7 (0,0; 3,2)	3,6 (2,2; 4,7)	2,9 (1,5; 3,7)	4,1 (0,0; 3,2)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	2,4 (1,2; 3,2)	3,3 (3,1; 4,6)	3,7 (2,2; 4,1)	3,2 (2,5; 3,9)
CD3 ⁺ CD19 ⁺	7,4 (5,2; 8,2)	9,6 (8,2; 10,4)	8,7 (7,9; 9,4)	8,6 (8,1; 9,3)
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻	18,4 (9,2; 21,1)	11,4 (10,2; 13,0)	12,1 (10,2; 18,0)	17,7 (10,0; 19,3)
αβT	64,1 (59,0; 77,1)	65,2 (60,7; 74,0)	63,7 (61,0; 69,1)	78,2 (75,6; 83,0)
γδT	7,7 (5,9; 8,1)	8,4 (6,9; 8,7)	8,1 (7,6; 8,9)	8,4 (7,9; 9,2)
LIN ⁺ HLADR ⁺ CD33 ⁺ CD66b ⁺ CD14 ⁺ CD15 ⁺	0,22 (0,04; 0,40)	0,12 (0,00; 0,32)	0,032 (0,025; 0,150)	0,18 (0,10; 0,34)
LIN ⁺ HLADR ⁺ CD33 ⁺ CD66b ⁺ CD14 ⁺ CD15 ⁻	0,74 (0,62; 1,40)	0,62 (0,49; 1,80)	0,96 (0,45; 1,65)	0,77 (0,69; 1,57)

Примечание. ПКР — почечноклеточный рак; РМП — рак мочевого пузыря; ТНРМЖ — трижды негативный рак молочной железы; ME — медиана; RQ — межквартильный размах; CD3⁺CD16⁻ — зрелые Т-лимфоциты; CD3⁺CD8⁺ — цитотоксические лимфоциты; CD3⁺CD4⁺ — Т-хелперы; CD4⁺CD8⁺ — дубль-позитивные Т-клетки; CD3⁺CD16⁺CD56⁺ — натуральные киллеры; CD16⁺CD56⁺HLADR⁺ — активированные натуральные киллеры; CD3⁺CD16⁺CD56⁺ — TNK-клетки; CD3⁺CD19⁺ — В-лимфоциты; CD4⁺CD25⁺CD127⁻ — Т-регуляторные клетки; αβT — альфа/бета Т-клетки; γδT — гамма/дельта Т-клетки; LIN⁺HLADR⁺CD33⁺CD66b⁺CD14⁺CD15⁺ — гранулоцитарные супрессорные клетки миелоидного происхождения; LIN⁺HLADR⁺CD33⁺CD66b⁺CD14⁺CD15⁻ — моноцитарные супрессорные клетки миелоидного происхождения.

Note. RCC — renal cell carcinoma; MIBC — muscle-invasive bladder cancer; TNBC — triple-negative breast cancer; ME — median; RQ — interquartile range; CD3⁺CD16⁻ — T-lymphocytes; CD3⁺CD8⁺ — cytotoxic lymphocytes; CD3⁺CD4⁺ — T-helper cells; CD4⁺CD8⁺ — double-positive T-cells; CD3⁺CD16⁺CD56⁺ — natural killers; CD16⁺CD56⁺HLA DR⁺ — activated natural killers; CD3⁺CD19⁺ — B-lymphocytes; CD3⁺CD16⁺CD56⁺ — TNK cells; CD4⁺CD25⁺CD127⁻ — regulatory T-cells; αβT — alpha/beta T-cells; γδT — gamma/delta T-cells; LIN⁺HLADR⁺CD33⁺CD66b⁺CD14⁺CD15⁺ — granulocyte myeloid-derived suppressor cells; LIN⁺HLADR⁺CD33⁺CD66b⁺CD14⁺CD15⁻ — monocyte myeloid-derived suppressor cells.

Диагностические и терапевтические радиофармпрепараты с мишенями в микроокружении опухоли

Изотопы в составе радиофармпрепаратов могут доставляться без носителя или в составе комплексов с пептидами, полноразмерными антителами или их компонентами, липосомальными наноструктурами, а также стеклянными или резиновыми микросферами [34]. Для визуализации и элиминации компонентов микроокружения используются пептиды, антитела и их производные [35, 36]. Липосомальные наноструктуры исследуются в эксперименте. Микросферы применяются у больных гепатоцеллюлярным и колоректальным раком с метастазами в печень.

Молекулы адресной доставки радиофармпрепаратов к компонентам микроокружения опухоли. Моноклональные антитела с момента появления рассматривались как наиболее перспективные

нацеливающие модули для создания онкологических препаратов. В процессе их клинического использования специалисты выявили ряд проблем, связанных с иммуногенностью, что привело к развитию технологии получения фрагментов антител, сохраняющих способность селективного связывания с мишенью. Для создания радиофармпрепаратов помимо полноразмерных иммуноглобулинов используются также фрагменты антител, альтернативные каркасные белки и аптамеры (табл. 2).

Полноразмерные иммуноглобулины характеризуются длительным периодом полужизни в плазме, которая составляет 1–3 недели, что делает их идеальными кандидатами для создания терапевтических радиофармпрепаратов. В то же время для диагностики этот вид носителя малоприменим. Требуется несколько суток для достижения оптимального показателя опухоль/фон. Кроме того, печеночный клиренс

Таблица 2. Характеристики нацеливающих модулей, используемых для создания радиофармпрепаратов

Table 2. Characteristics of targeting modules used to create radiopharmaceuticals

Молекула <i>Molecule</i>	Состав <i>Composition</i>	Молекулярная масса (кДа) <i>Molecular weight (kDa)</i>	Период полураспада в плазме крови; Тип клиренса <i>Plasma half-life period; Clearance route</i>	Захват опухолью <i>Tumour uptake</i>
Антитела и их фрагменты <i>Antibodies and their fragments</i>				
IgG [37]	$(V_H \cdot V_L)_2$	150–160	7–20 сут; Печень <i>7–20 days; Liver</i>	+++++
F(ab') ₂ [38]	$(V_H C_H 1 \cdot V_L \cdot C_L)_2$	110	8–10 ч; Печень/почки <i>8–10 h; Liver/kidney</i>	++++
Минибоди [39] <i>Minibody [39]</i>	$(scFv \cdot C_H 1)_2$	75	5–10 ч; Печень <i>5–10 h; Liver</i>	++++
Fab'' [40]	$V_H C_H 1 \cdot V_L \cdot C_L$	50–55	12–20 ч; Почки <i>12–20 hours; Kidney</i>	+++
Диабоди [41] <i>Diabody [41]</i>	$(scFv)_2$	50	3–5 ч; Почки <i>3–5 h; Kidney</i>	+++
scFv [42]	$V_H \cdot V_L$	28	4–5 ч; Почки <i>4–5 h; Kidney</i>	++
Нанободи [43] <i>Nanobody [43]</i>	V_H или V_L <i>V_H or V_L</i>	12–15	30–60 мин; Почки <i>30–60 min; Kidney</i>	++
Альтернативные каркасные белки <i>Alternative protein scaffolds</i>				
Аффибоди [44] <i>Affibody [44]</i>	Z домен белка A <i>S. aureus</i> <i>Z domain of S. aureus protein A</i>	7	30–60 мин; Почки <i>30–60 min; Kidney</i>	+
Домен типа ингибитора Кунитца [45, 46] <i>Kunitz-type protease inhibitors [45, 46]</i>	Протеазный ингибитор <i>Protease inhibitor</i>	7	30–60 мин; Почки <i>30–60 min; Kidney</i>	+
Антикалин® [47] <i>Anticalin® [47]</i>	Липокалины <i>Lipocalins</i>	18–20	30–60 мин; Почки <i>30–60 min; Kidney</i>	+
Дарпины [48] <i>DARPin [48]</i>	Анкириновые повторы <i>Ankyrin repeat proteins</i>	14–21	30–60 мин; Почки <i>30–60 min; Kidney</i>	+
Аднектин (монободи) [49] <i>Adnectin (monobody) [49]</i>	Десятый домен фибронектина-3 <i>10th fibronectin type III domain</i>	10	30–60 мин; Почки <i>30–60 min; Kidney</i>	+
Кноттин [46] <i>Knottin [46]</i>	Ингибитор узла цистеина <i>Inhibitor cystine knot</i>	2–3	30–60 мин; Почки <i>30–60 min; Kidney</i>	+
Альбумин-связывающий домен протеина стрептококка G (ADAPT) [45] <i>Albumin-binding domain of streptococcal protein G (ADAPT) [45]</i>	Альбумин-связывающий домен <i>Albumin-binding domain</i>	5	30–60 мин; Почки <i>30–60 min; Kidney</i>	+
Авимер [50] <i>Avimer [50]</i>	A домен мембранных рецепторов <i>A domain of membrane receptors</i>	4	30–60 мин; Почки <i>30–60 min; Kidney</i>	+
Центирин [46] <i>Centyrin [46]</i>	FnIII домен человеческого тенасцина С <i>FnIII domain of human tenascin-C</i>	10	30–60 мин; Почки <i>30–60 min; Kidney</i>	+

Примечание. Ig – иммуноглобулин (антитело); Fab – Fab-фрагменты антител; scFv – фрагмент антитела, включающий вариабельные участки обеих цепей; V_H , V_L – вариабельные участки тяжелых и легких цепей; CH1 – константный домен тяжелой цепи иммуноглобулина; + – +++++ – интенсивность накопления в опухоли.

Note. Ig – immunoglobulin (antibody); Fab – F(ab) fragments of antibodies; scFv – antibody fragment including variable regions of both chains; V_H , V_L – variable regions of the heavy and light chains; CH1 – constant domain of the heavy chain of immunoglobulin. + – +++++ – intensity of accumulation in the tumour.

может привести к радиационному повреждению гепатоцитов [36].

Классическое антитело состоит из двух тяжелых и двух легких цепей, каждая из которых содержит переменные (V) и константные (C) домены. Тяжелые цепи включают один переменный (V_H) и три константных домена (C_{H1} , C_{H2} , C_{H3}). Легкие цепи — один переменный (V_L) и один константный домены (C_L). V-домены обеспечивают связывание с антигеном, а C-домены — эффекторные функции. Переменные домены легких и тяжелых цепей (V_H , V_L) вместе с прилежащими к ним константными (C_{H1} , C_L) образуют Fab-фрагменты антител (fragment antigen binding), а оставшиеся — Fc-фрагменты (fragment crystallisable), с помощью которых антитело связывается с Fc-рецепторами на иммунокомпетентных клетках и реализует биологические функции.

Расщепление молекулы антитела папаином или пепсином приводит к образованию одновалентных Fab'- или бивалентных F(ab')₂-фрагментов. При дальнейших расщеплениях и комбинациях получают одноцепочечный фрагмент (scFv), где переменные участки тяжелых и легких цепей соединены коротким пептидом. Димеризация этого фрагмента с помощью короткого линкера приводит к формированию бивалентного диабоды. Существует также техническая возможность дальнейшей полимеризации с получением трехвалентного трибоды и четырехвалентного тетрабоды. Формирование связи за счет дисульфидного мостика приводит к образованию димера (dsFv), который также может быть дополнен пептидом (scdsFv). При связывании двух фрагментов scFv с помощью компонента тяжелых цепей образуется минибоды (scFv- C_{H1}). Нанободы (V_H или V_L) представляет собой одноцепочечный переменный домен легких или тяжелых цепей. В природе встречается у представителей семейства верблюдовых и акул. При снижении молекулярной массы фрагментов увеличивается глубина проникновения в ткани, но снижается захват опухолью и период полураспада в плазме [36].

Одновалентные Fab'- и бивалентные F(ab')₂-фрагменты по своим свойствам сходны с нативными антителами, но отличаются меньшей иммуногенностью. Они также являются хорошими кандидатами для создания терапевтических радиофармпрепаратов [38].

Помимо антител и их фрагментов для создания радиофармпрепаратов используются альтернативные каркасные белки (скаффолды). Они включают компактную и относительно жесткую

структуру, связанную с переменным, легко модифицированным фрагментом. Их отличает способность к хорошему проникновению в ткани и низкая стоимость производства. В настоящее время выделяют более тридцати типов альтернативных каркасных белков, но клинически значимыми являются аффибоды, Антикалин®, дарпин, аднектин, авимер, кноттин и домен типа ингибитора Кунитца. Препараты, созданные на их основе, с мишенями, относящимися к микроокружению опухоли, в настоящее время находятся на этапе доклинических исследований [45, 46].

Аффибоды представляет собой участок домена иммуноглобулин-связывающего белка A *Staphylococcus aureus*. Это наиболее изученный тип альтернативных каркасных белков. Они использованы в качестве нацеливающих модулей для создания препаратов, направленных на визуализацию ряда компонентов микроокружения опухоли: IL-1, 6, 8, 17, PD-L1, CD28 [44, 46].

Антикалин® создан на основе липокалинов — небольших экстрацеллюлярных белков, участвующих в трансдукции сигнала от гормонов и цитокинов. Мишенями для конструкций на их основе послужили VEGF-A, CTLA-4, CD137, CD98, IL-17, 23 [46, 47].

Дарпин — белок, включающий повторяющиеся домены длиной около 33 аминокислот, обладающие стабильной структурой из β -поворота и двух α -спиралей. На основе дарпинового каркаса получены белки, связывающие CD4, CD8, CD40, CD105, CD137, IL-4 [45, 46, 48].

Аднектин (монободы) — иммуноглобулиноподобный альтернативный каркасный белок представляющий собой десятый домен фибронектина III типа (¹⁰Fn3). Он обладает хорошей растворимостью и термостабильностью. На его основе созданы препараты для визуализации VEGFR-2, PD-L1, CD80, IL-6, IL-23, TNF- α [49].

Авимер — A-доменный белок, в первичной структуре которого имеется консервативный каркас, содержащий 6 остатков цистеина. На основе него сконструированы белки, связывающие IL-6, CD28, CD40L, cMet [45, 46, 50].

Другие альтернативные каркасные белки менее изучены. Есть лишь единичные сообщения о создании на их основе белков для связывания с радиофармпрепаратами. Кноттин относится к подклассу цистеин-связывающих протеинов, играющих важную роль в сигнальной трансдукции. Он послужил каркасом для создания

компонентов, связывающихся с CTLA-4, CXCR4, VEGF-A, IL-10. Домен типа ингибитора Кунитца относится к классу обратимых сериновых протеаз. Он состоит из 58 аминокислотных остатков, которые стабилизированы тремя дисульфидными связями. На его основе разработан елок, связывающийся с IL-6R [46].

В литературе описан ряд диагностических радиофармпрепаратов, созданных с использованием минибоди, диабоди и scFv, но наиболее перспективны для этих целей нанободи и аффибоди. Они полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к этой группе лекарственных средств (табл. 3). Их низкая молекулярная масса, биологическая инертность, быстрый клиренс и отсутствие иммуногенности обеспечивают безопасность применения, возможность проведения позитронно-эмиссионной томографии / однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ/ОФЭКТ) исследования в день введения препарата, а также хорошее соотношение сигнал/шум.

Диагностические изотопы, применяемые для визуализации компонентов микроокружения опухоли. Для создания диагностических радиофармпрепаратов в настоящее время применяются изотопы ^{11}C , ^{18}F , ^{68}Ga , ^{44}Sc , ^{64}Cu , ^{89}Zr , ^{124}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Их физические свойства (период полураспада, энергия излучения) и особенности хелатирования определяет тип используемой молекулы-носителя [35, 51]. В иммуноонкологии

используются в основном ^{18}F , ^{68}Ga , ^{89}Zr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Область их применения — визуализация мишеней в микроокружении и мониторинг CAR-T-терапии (табл. 4) [52].

При создании диагностических радиофармпрепаратов необходимо учитывать несколько важных моментов, связанных с особенностями визуализируемых мишеней. Во-первых, даже небольшие дозы облучения могут повлиять на функциональные свойства клеток, что особенно важно для препаратов, направленных на выявление Т-хелперов, натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов. В целом, радиочувствительность уменьшается в следующем порядке: В-лимфоциты, недифференцированные Т-лимфоциты, Т-клетки памяти, натуральные киллеры с Т-клеточным рецептором, Т-регуляторные клетки. Клинические исследования ряда диагностических радиофармпрепаратов были прерваны вследствие радиотоксических эффектов в отношении цитотоксических лимфоцитов и Т-хелперов 1-го типа. В исследовании по мониторингу клеточной терапии с использованием химерных Т-клеточных рецепторов продемонстрировано, что изотопы вызывают апоптоз части клеток, хотя эффект этот выражен слабо и клинически был не значим [51, 52]. Во-вторых, хелатирование может изменять третичную структуру молекул адресной доставки, что особенно выражено при использовании низкомолекулярных компонентов (нанободи, аффибоди, пептиды). Это может приводить к изменениям

Таблица 3. Требования к молекулам адресной доставки в составе терапевтических и диагностических радиофармпрепаратов (по A.C. Freise, A.M. Wu [36], с изменениями)

Table 3. Requirements for molecules for targeted delivery of therapeutic and diagnostic radiopharmaceuticals (adapted from A.C. Freise, A.M. Wu [36])

Терапевтические радиофармпрепараты <i>Therapeutic radiopharmaceuticals</i>	Диагностические радиофармпрепараты <i>Diagnostic radiopharmaceuticals</i>
Низкая иммуногенность: человеческие или гуманизированные <i>Lack of immunogenicity: human or humanised</i>	
Сайт-специфическая конъюгация <i>Site-specific conjugation</i>	
Требование к мишени: высокий уровень экспрессии в опухоли, низкий — в здоровых тканях <i>Target requirements: high expression in disease state, low normal tissue background</i>	
Интернализация внутрь клетки: да — для конъюгатов, нет — для компонентов предварительного таргетинга <i>Target internalisation: yes for antibody–drug conjugates; no for pre-targeted applications</i>	Интернализация — необязательное условие <i>Target internalisation: residualising vs non-residualising labelling approaches available for either case</i>
Биологически активны <i>Biologically active</i>	Биологически инертны <i>Biologically inert</i>
Длительная персистенция в сыворотке крови <i>Long-lasting serum persistence</i>	Быстрый клиренс, высокая контрастирующая способность <i>Accelerated clearance, high contrast</i>
Печеночный клиренс <i>Normal hepatobiliary clearance</i>	Печеночный или почечный клиренс <i>Clearance directed via hepatobiliary or renal routes</i>

Таблица 4. Характеристики радионуклидов, используемых для создания диагностических радиофармпрепаратов к компонентам микроокружения опухоли (по D. Gosmann и соавт. [52], с изменениями)

Table 4. Characteristics of radionuclides used to create diagnostic radiopharmaceuticals targeting components of the tumour microenvironment (adapted from D. Gosmann et al. [52])

Радионуклид <i>Radionuclide</i>	ПЭТ/ОФЭКТ <i>PET/SPECT</i>	Период полураспада <i>Radionuclide half-life</i>	Энергия излучения (МэВ) <i>Positron energy (MeV)</i>	Способ производства <i>Production method</i>
^{18}F	ПЭТ <i>PET</i>	109,77 мин <i>109.77 min</i>	0,634	Циклотрон <i>Cyclotron</i>
^{11}C	ПЭТ <i>PET</i>	20,38 мин <i>109.77 min</i>	0,386	Циклотрон <i>Cyclotron</i>
^{68}Ga	ПЭТ <i>PET</i>	67,71 мин <i>67.71 min</i>	1,899	Генератор <i>Generator</i>
^{89}Zr	ПЭТ <i>PET</i>	78,41 ч <i>78.41 h</i>	0,9	Циклотрон <i>Cyclotron</i>
^{64}Cu	ПЭТ <i>PET</i>	12,7 ч <i>12.7 h</i>	0,278	Циклотрон <i>Cyclotron</i>
^{86}Y	ПЭТ <i>PET</i>	14,7 ч <i>14.7 h</i>	0,66	Циклотрон <i>Cyclotron</i>
^{52}Mn	ПЭТ <i>PET</i>	5,6 сут <i>5.6 days</i>	0,242	Циклотрон <i>Cyclotron</i>
^{55}Co	ПЭТ <i>PET</i>	17,5 ч <i>17.5 h</i>	0,57	Циклотрон <i>Cyclotron</i>
^{152}Tb	ПЭТ <i>PET</i>	17,5 ч <i>17.5 h</i>	1,14	Протон-индуцированное расщепление <i>Proton-induced spallation</i>
^{90}Nb	ПЭТ <i>PET</i>	14,6 ч <i>14.6 h</i>	0,62	Циклотрон <i>Cyclotron</i>
^{72}As	ПЭТ <i>PET</i>	26 ч <i>26 h</i>	1,17	Циклотрон <i>Cyclotron</i>
^{69}Ge	ПЭТ <i>PET</i>	39,1 ч <i>39.1 h</i>	0,49	Циклотрон <i>Cyclotron</i>
^{124}I	ПЭТ <i>PET</i>	4,18 сут <i>4.18 days</i>	0,687	Циклотрон <i>Cyclotron</i>
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	ОФЭКТ <i>SPECT</i>	6,1 ч <i>6.1 h</i>	0,141	Генератор <i>Generator</i>
^{111}In	ОФЭКТ <i>SPECT</i>	2,8 сут <i>2.8 days</i>	0,245	Циклотрон <i>Cyclotron</i>
^{123}I	ОФЭКТ <i>SPECT</i>	13,22 ч <i>13.22 h</i>	0,159	Циклотрон <i>Cyclotron</i>
^{131}I	ОФЭКТ <i>SPECT</i>	8,02 сут <i>8.02 days</i>	0,364	Реактор <i>Reactor</i>

Примечание. ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Note. PET – positron emission tomography; SPECT – single-photon emission computed tomography.

прочности связывания с мишенью и функциональных свойств клеток-мишеней [53, 54].

^{18}F – изотоп, который чаще других применяется для проведения ПЭТ-исследований. Низкая энергия излучения, производство с помощью циклотрона и почти двухчасовой период полураспада делает его пригодным для связывания со многими молекулами. Классический вариант фторирования, требующий высокой температуры и традиционных хелаторов NOTA и NODA,

может использоваться для термоустойчивых компонентов, в то время как комплекс $[\text{Al}^{18}\text{F}]^{2+}$ является альтернативным вариантом для термочувствительных фрагментов антител (Fab', scFv, диабоды, нанободы), где применимы другие варианты хелатирования (RESCA, FSB). На основе ^{18}F созданы препараты для визуализации опухоли-инфильтрирующих клеток, несущих рецепторы к IL-2: $[\text{Al}^{18}\text{F}]\text{F-RESCA-IL-2}$, $[\text{Al}^{18}\text{F}]\text{F-FSB-IL-2}$ [51].

^{68}Ga — радионуклид с примерно таким же периодом полужизни, что и у низкомолекулярных молекул-носителей (аффибоды, нанободы). Для хелатирования чаще всего применяют NOTA и DOTA, но в ряде случаев они могут быть заменены другими хелаторами (DFO, THP). На основе ^{68}Ga создан радиофармпрепарат для визуализации цитотоксических лимфоцитов: [^{68}Ga]Ga-NOTA-SNA006a [24].

^{89}Zr — радионуклид с периодом полужизни, позволяющим его конъюгировать с целыми молекулами иммуноглобулинов и фрагментами с периодом полужизни от часов до суток (Fab', минибоды). Для хелатирования чаще всего применяют DFO, реже — DOTA. На основе ^{89}Zr создан ряд диагностических препаратов для визуализации маркеров CD4, CD8, LAG3, CTLA-4, а также клеток с химерным антигенным рецептором (CAR-T): [^{89}Zr]Zr-Df-IAB22M2C, [^{89}Zr]Zr-malDFO-GK1.5cDb, [^{89}Zr]Zr-REGN3767, [^{89}Zr]Zr-Df-aTCRmu-F(ab')₂ [36, 51, 55].

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ был исторически первым радиоизотопом, апробированным в иммуноонкологии. На его основе был создан препарат для визуализации рецепторов к IL-2 (CD25): HYNIC-IL2. Однако дальнейшие исследования продемонстрировали преимущества препарата, меченного ^{18}F [51].

Перспективные терапевтические изотопы для элиминации иммуносупрессивных компонентов микроокружения опухоли. Известно около трехсот радионуклидов, которые имеют потенциал применения в биологии и медицине. Свойства основных радионуклидов, применяемых в клинической практике, отражены в таблице 5.

Терапевтические радионуклиды, применяемые в онкологии, представлены α -эмиттерами (ядра гелия) и β -эмиттерами (электроны). Дополнительное фотонное и позитронное излучение позволяет визуализировать распределение терапевтических изотопов с помощью гамма-камер, однофотонной эмиссионной и позитронно-эмиссионной томографии.

β -эмиттеры лучше изучены в клинической практике. Пробег электронов в тканях составляет 1–5 мм. С точки зрения элиминации иммуносупрессивных компонентов микроокружения наиболее перспективным β -эмиттером является ^{177}Lu . Период полураспада (6 сут) и отрабатанные режимы хелатирования позволяют комбинировать его с иммуноглобулинами и их фрагментами. Кроме того, фотонное излучение с энергией 100–200 кэВ позволяет визуализировать распределение. Радиофармпрепараты с ^{177}Lu применяются для лечения рака предстательной железы и нейроэндокринных опухолей.

Пробег α -частиц в тканях составляет 50–100 мкм. При этом их энергия в 400 раз больше, чем у электронов. Воздействие α -частиц приводит к нерепарируемым двухцепочечным разрывам ДНК. Наибольший интерес с точки зрения иммуноонкологии представляет ^{225}Ac . Он применяется при лимфопролиферативных заболеваниях, но для лечения солидных опухолей пока не создано препаратов на его основе. Как известно, для элиминации опухолевых клеток необходима доза 50–80 Гр, а для большинства лимфом достаточно 3 Гр. По своим свойствам иммунные клетки микроокружения сходны с клетками лимфом, что делает ^{225}Ac пригодным для создания радиофармпрепаратов, направленных на иммуносупрессивные компоненты микроокружения [9, 34].

Таблица 5. Характеристики радионуклидов, применяемых для создания радиофармпрепаратов (по G. Sgourus и соавт. [34], с изменениями)

Table 5. Characteristics of radionuclides used to create radiopharmaceuticals (adapted from G. Sgourus et al. [34])

Радионуклид <i>Radionuclide</i>	α/β -эмиттер <i>Therapeutic emission</i>	Приблизительный пробег в тканях (мм) [50] <i>Approximate emission range in tissue (mm) [50]</i>	Период полураспада [51, 52] <i>Radionuclide half-life [51, 52]</i>
^{90}Y	β^-	5,3	64,1 ч / h
^{131}I	β^-	0,8	8,0 сут / days
^{153}Sm	β^-	0,4	46,5 ч / h
^{177}Lu	β^-	0,62	6,6 сут / days
^{211}At	α	0,05	7,2 ч / h
^{223}Ra	α	0,05–0,08	11,4 сут / days
^{225}Ac	α	0,05–0,08	10,0 сут / days
^{227}Th	α	0,05–0,08	18,7 сут / days

Большинство разработанных к настоящему времени радиофармпрепаратов используются для микроокружения и прогнозирования эффективности лечения ингибиторами контрольных точек (табл. 6). Терапевтические радиофармпрепараты разрабатываются во многих научных центрах и находятся в основном на доклиническом этапе исследований.

Пути повышения эффективности радиоиммунотерапии

Несмотря на очевидные преимущества радиоиммунотерапии по сравнению с другими вариантами системного лечения опухолей, существует ряд ограничений, препятствующих широкому внедрению этого метода в клиническую практику. Помимо требований радиационной безопасности, а также высокой стоимости

Таблица 6. Диагностические и терапевтические радиофармпрепараты с мишенями в микроокружении опухоли

Table 6. Diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals with targets in the tumour microenvironment

Мишень <i>Target</i>	Характеристика мишени <i>Target characteristics</i>	Молекула адресной доставки <i>Targeted delivery molecule</i>	Диагностический изотоп <i>Diagnostic isotope</i>	Терапевтический изотоп <i>Therapeutic isotope</i>
CD4 [9]	Маркер TH <i>TH marker</i>	IgG	^{99m} Tc	–
CD8 [9, 24, 51]	Корецептор TCR; маркер CTL <i>TCR co-receptor; CTL marker</i>	Диабоды, нанободы <i>Diabody, nanobody</i>	⁸⁹ Zr, ⁶⁴ Cu, ⁶⁸ Ga	–
CD2 [51]	Маркер Т-лимфоцитов и NK <i>T-lymphocyte and NK marker</i>	F(ab') ₂	⁸⁹ Zr	–
CD3 [51]	Основной корецептор TCR <i>Main TCR co-receptor</i>	IgG	⁸⁹ Zr	–
CD7 [51]	Рецептор Т-лимфоцитов <i>T-lymphocyte receptor</i>	F(ab') ₂	⁸⁹ Zr	–
CD20 [36]	Корецептор; маркер В-лимфоцитов <i>Co-receptor; B-lymphocyte marker</i>	IgG	⁶⁴ Cu	–
CD22 [34]	Рецептор В-лимфоцитов <i>B-lymphocyte receptor</i>	IgG	–	²²⁷ Th
CD56 (NCAM1) [36]	Маркер NK <i>NK marker</i>	IgG	Квантовые точки <i>Quantum dots</i>	–
CD206 [27, 28, 59]	Маннозный рецептор; маркер М и DC <i>Mannose receptor; M and DC marker</i>	IgG, scFv	¹²⁵ I, ¹⁸ F	–
FAP [29, 30]	Белок активации фибробластов <i>Fibroblast activation protein</i>	Производное хинолина <i>Chinoline derivative</i>	⁶⁸ Ga	–
PD-L1 (B7-H1, CD274) [25, 26]	Лиганд коингибитора PD-1 <i>PD-L1 co-inhibitor</i>	IgG	⁸⁹ Zr, ¹⁸ F	–
CTLA-4 [36]	Коингибитор CTL <i>CTL co-inhibitor</i>	IgG	⁶⁴ Cu, ⁸⁹ Zr	–
LAG-3 (CD 223) [55]	Коингибитор CTL <i>CTL co-inhibitor</i>	Нанободы <i>Nanobody</i>	^{99m} Tc	–
CAR-T [52]	Химерный антигенный рецептор Т-клеток <i>T-cell chimeric antigen receptor</i>	–	⁸⁹ Zr	–
IL-2 [51]	Цитокин; продукт TH1 <i>Cytokine; TH1 product</i>	–	^{99m} Tc, ¹⁸ F	–
Гранзим В [51] <i>Granzyme B [51]</i>	Сериновая протеаза; эффекторный белок NK и CTL <i>Serine protease; NK and CTL effector protein</i>	–	⁶⁸ Ga	–

Примечание. TCR – Т-клеточный рецептор; CTL – цитотоксический лимфоцит; NK – натуральный киллер; М – макрофаги; DC – дендритные клетки; TH – Т-хелперы; TH1 – Т-хелперы I типа; «–» – препараты не разработаны.

Note. TCR – T-cell receptor; CTL – cytotoxic lymphocyte; NK – natural killer; M – macrophage; DC – dendritic cell; TH – T-helper cell; TH1 – T-helper cell type I; «–» – medicinal products are not developed.

лечения, есть ряд технических проблем, решением которых занимается несколько научных групп в мире. Полноразмерные антитела характеризуются длительной персистенцией в крови, что может сопровождаться радиационным повреждением здоровых тканей, особенно выраженным при применении β -эмиттеров. Низкомолекулярные компоненты быстро элиминируются из крови и часто не могут обеспечить адекватное накопление радионуклида в опухоли. Для преодоления этих препятствий предложена стратегия претаргетинга, которая подразумевает двух- или трехэтапное введение компонентов терапевтического комплекса.

Концепция претаргетинга предполагает на первом этапе введение вектора, специфически связывающегося с мишенью, на втором — аккумуляцию в очаге и клиренс не связанных фрагментов, на третьем — введение радионуклида, конъюгированного с низкомолекулярным компонентом, связывающимся с молекулой адресной доставки. В течение последних десятилетий предложено четыре варианта претаргетинга, реализованных в нескольких проектах: система стрептавидин-биотин, биспецифические антитела, олигонуклеотиды, технологии биоортогональной химии.

Первым вариантом претаргетинга, который был предложен еще в девяностых годах двадцатого века, была система стрептавидин-биотин. Вначале вводится длительно персистирующий конъюгат моноклонального антитела и стрептавидина. Примерно через 20 ч с помощью поливалентной макромолекулы элиминируются несвязанные остатки антител. Еще через 1 ч вводится биотин, конъюгированный с терапевтическим изотопом, который образует прочную связь со стрептавидином. Эта стратегия реализована при создании препаратов для лечения гемобластозов, экспрессирующих CD20 и CD45. В качестве молекулы-носителя были выбраны фрагменты антител scFv, а терапевтические изотопы были представлены β -эмиттерами ^{90}Y и ^{177}Lu . Без претаргетинга соотношение активности опухоль:кровь составляло примерно 7:1, а с системой стрептавидин-биотин — 65:1 [60].

Технология применения биспецифических антител для претаргетинга была разработана практически одновременно с системой стрептавидин-биотин. Антитело связывается с антигеном на поверхности опухолевой клетки и с гаптеном, конъюгированным с изотопом. В качестве гаптена первоначально использовался этилендиаминтетраацетат, а в более поздних работах — диэтилтриаминпентаацетат

и гистидин-сукцинил-глицин. Эта технология была применена для лечения колоректального рака и В-клеточной лимфомы изотопами ^{131}I и ^{177}Lu [61].

В 2010 г. было предложено использовать олигонуклеотидную гибридизацию, включающую антитела, специфичные к опухолевым антигенам, изотопы и цепочки комплементарных олигонуклеотидов. На основе нее был создан ряд диагностических ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In) и терапевтических препаратов (^{90}Y , ^{188}Re) [62].

Реакции биоортогональной химии основаны на быстром образовании прочной ковалентной связи между азидными и алкиновыми группировками. Претаргетинг реализуется за счет взаимодействия фосфиновой оболочки изотопа и азидной группы моноклонального антитела. Реакции биоортогональной химии легли в основу создания диагностических (^{68}Ga , ^{89}Zr) и терапевтических (^{177}Lu) препаратов, которые на моделях колоректального рака в эксперименте показали соотношение накопления в опухоли и крови 20:1 [63]. В настоящее время в нескольких лабораториях проводятся работы по модернизации этой технологии. Суть их заключается в том, что экспериментальным животным в корм добавляют синтетические моносахариды с азидными группами, которые в результате метаболических процессов оказываются на поверхности мембраны в составе гликокаликса. Азидные группы взаимодействуют с дибензоциклоактином (DBCO), конъюгированным с липосомами или другими наночастицами, несущими изотопы [62].

Заключение

Основываясь на современных представлениях о микроокружении опухоли, можно прийти к заключению, что радиофармпрепараты по сравнению со стандартными иммуноонкологическими препаратами имеют ряд преимуществ и недостатков при применении в диагностике и лечении. К преимуществам относятся отсутствие необходимости напрямую блокировать функции клеток-мишеней, короткий курс лечения, возможность воздействия на конгломераты иммуносупрессивных клеток, а также абскопальный эффект.

При разработке иммуноонкологических препаратов в роли мишени должны выступать молекулы, блокировка которых приводит к нарушению функции клеток. Для радиофармпрепаратов подобных ограничений нет. Функции молекул адресной доставки (пептидов, антител, их фрагментов и других низкомолекулярных

компонентов) сводятся лишь к транспортировке изотопа к мишени. При использовании конъюгатов антител с химиопрепаратами требуется подбор мишени, которая бы транспортировалась внутрь клетки вместе с терапевтическим комплексом, что необходимо для реализации цитотоксического эффекта. В случае радиофармпрепаратов, в которых используются β -эмиттеры, достаточно лишь взаимодействия с мембранным рецептором клеток-мишеней.

Для достижения клинического эффекта при использовании различных вариантов химиотерапии, иммуноонкологических препаратов и конъюгатов, как правило, требуются длительные курсы лечения, что сопровождается высокой частотой развития нежелательных реакций. Терапевтические радиофармпрепараты требуют не более 5–6 введений, что снижает частоту осложнений в виде аллопеции, периферической нейропатии и слабости. Кроме того, при однократном введении радиофармпрепаратов вводится меньшее количество белковых субстанций по сравнению с иммуноонкологическими, что способствует снижению числа иммуноопосредованных нежелательных реакций [64, 65].

Иммунокомпетентные клетки работают в кооперации, а для реализации их функций требуется контактное и дистантное взаимодействие. Применение радиофармпрепарата с β -эмиттером позволяет элиминировать сразу несколько типов иммуносупрессивных клеток.

Введение радиофармпрепаратов приводит к реализации абскопального эффекта за счет разрушения иммуносупрессивных и, частично, опухолевых клеток с выходом во внеклеточное пространство низкомолекулярных и высокомолекулярных компонентов, воспри-

нимаемых иммунной системой как «сигналы опасности», что способствует активации иммунного ответа [66].

Недостатки радиофармпрепаратов по сравнению с другими вариантами системного лечения фактически обусловлены теми же свойствами, что и достоинства. Основной задачей терапии диссеминированных форм опухолей, по современным представлениям, является достижение стойкой стабилизации. Ограниченные по времени возможности введения радиофармпрепаратов, обусловленные их радиотоксическим действием, не позволяют рассчитывать на них как на самостоятельный метод лечения. Компенсация этого недостатка лежит в плоскости рациональной комбинации с другими вариантами системного лечения.

Излучение изотопов повреждает не только клетки-мишени, но и соседние. С одной стороны, это приводит к более выраженному противоопухолевому эффекту, как было уже отмечено, а с другой, в перспективе, может провоцировать запуск механизмов воспаления, что, в свою очередь, будет способствовать опухолевой прогрессии. Какой из механизмов в итоге будет превалировать, можно выяснить лишь при проведении клинических исследований.

Применение радиофармпрепаратов для визуализации микроокружения опухоли и элиминации иммуносупрессивных компонентов является перспективным направлением развития онкоиммунологии. Преимущества подобного подхода связаны с возможностями использования сразу нескольких групп препаратов, направленных на разные мишени, а также с большим потенциалом комбинации с другими вариантами системного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. [Kaprin AD, Starinsky VV, Shahzadova AO. *Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*. Moscow: P.A. Herzen MNIIOI – branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of Russia; 2020 (In Russ.)]
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
4. Yang L, Lin PS. Mechanisms that drive inflammatory tumor microenvironment, tumor heterogeneity, and metastatic progression. *Semin Cancer Biol.* 2017;47:185–95. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.08.001>
5. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:329–60. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803>
6. Deshmukh A, Deshpande K, Arfuso F, Newsholme P, Dharmarajan A. Cancer stem cell metabolism: a potential target for cancer therapy. *Mol Cancer.* 2016;15(1):69. <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0555-x>

7. Buoncervello M, Gabriele L, Toschi E. The Janus face of tumor microenvironment targeted by immunotherapy. *Int J Mol Science*. 2019;20(17):4320. <https://doi.org/10.3390/ijms20174320>
8. Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cihon T, Kulach N. Tumor microenvironment as a «Game Changer» in cancer radiotherapy. *Int J Mol Science*. 2019;20(13):3212. <https://doi.org/10.3390/ijms20133212>
9. Schaefer N, Prior JO, Schottelius M. From theranostics to immunotheranostics: the concept. *Nucl Med Mol Imag*. 2020;54(2):81–5. <https://doi.org/10.1007/s13139-020-00639-6>
10. Talukdar S, Bhoopathi P, Emdad L, Das S, Sarkar D, Fisher PB. Dormancy and cancer stem cells: an enigma for cancer therapeutic targeting. *Adv Cancer Res*. 2019; 141:43–84. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2018.12.002>
11. Masuko K, Masaru K. Precision medicine for human cancers with Notch signaling dysregulation (Review). *Int J Mol Med*. 2020;45(2):279–97. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4418>
12. Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):165. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00990-3>
13. Garbalo GB, Honorato JR, Farias de Lopes GP, de Sampaio e Spohr TCL. A highlight on Sonic hedgehog pathway. *Cell Commun Signal*. 2018;16(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12964-018-0220-7>
14. Battle E, Massaquoi J. Transforming grown factor- β signaling in immunity and cancer. *Immunity*. 2019;50(4): 924–40. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.024>
15. Owen KL, Brockwell NK, Parker BS. JAK-STAT signaling: a double-edged sword of immune regulation and cancer progression. *Cancers (Basel)*. 2019;11(12):2002. <https://doi.org/10.3390/cancers11122002>
16. Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, mechanisms and significance of macrophage plasticity. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:123–47. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718>
17. Wculek SK, Cueto FJ, Mujal AM, Melero I, Krummel MF, Sancho D. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(1):7–24. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0210-z>
18. Lorenzo-Sanz L, Munoz P. Tumor-infiltrating immunosuppressive cells in cancer-cell plasticity, tumor progression and therapy response. *Cancer Microenviron*. 2019;12(2–3):119–32. <https://doi.org/10.1007/s12307-019-00232-2>
19. Chiossone L, Dumas PY, Vienne M. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(11):671–88. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0061-z>
20. Ostroumov D, Fekete-Drimusz N, Saborowski M, Kuhnel F, Woller N. CD4 and CD8 T lymphocyte interplay in controlling tumor growth. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(4):689–713. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2686-7>
21. Michaud D, Steward CR, Mirlekar B, Pylayeva-Gupta Y. Regulatory B cells in cancer. *Immunol Rev*. 2021;299(1):74–92. <https://doi.org/10.1111/imr.12939>
22. Vivier E, Artis D, Colonna M, Dieffenbach A, Di Santo JP, Eberl G, et al. Innate lymphoid cells: 10 years on. *Cell*. 2018;174(5):1054–66. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.017>
23. Bruchard M, Ghiringhelli F. Deciphering the roles of innate lymphoid cells in cancer. *Front Immunol*. 2019;10:656. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00656>
24. Tavares R, Escuin-Ordinas H, Mok S, McCracken MN, Zettlitz KA, Salazar FB. An effective immuno-PET imaging method to monitor CD8-dependent responses to immunotherapy. *Cancer Res*. 2016;76(1):73–82. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1707>
25. Bensch F, van der Veen EL, Lub-de Hooge MN, Jorritsma-Smit A, Boellaard R, Kok IC, et al. ^{89}Zr -atezolizumab imaging as a noninvasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer. *Nat Med*. 2018;24(12):1852–8. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0255-8>
26. Niemeijer AN, Leung D, Huisman MC, Bahce I, Hoekstra OS, van Dongen GAMS, et al. Whole body PD-1 and PD-L1 positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *Nat Commun*. 2018;9(1):4664. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07131-y>
27. Zhang C, Yu X, Gao L, Zhao Y, Lai J, Lu D, et al. Noninvasive imaging of CD206-positive M2 macrophages as an early biomarker for post-chemotherapy tumor relapse and lymph node metastasis. *Theranostics*. 2017;7(17):4276–88. <https://doi.org/10.7150/thno.20999>
28. Klug F, Prakash H, Huber PE, Seibel T, Bender N, Halama N, et al. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS $^{+}$ /M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy. *Cancer Cell*. 2013;24(5):589–602. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.09.014>
29. Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, Marschalek MM, Loktev A, Lehnert W, et al. ^{68}Ga -FAPI PET/CT: biodistribution and preliminary dosimetry estimate of 2 DOTA-containing FAP-targeting agents in patients with various cancers. *J Nucl Med*. 2019;60(3):386–92. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.215913>
30. Calais J. FAP: the next billion dollar nuclear theranostics target? *J Nucl Med*. 2020;61(2):163–5. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119241232>
31. Yu X, Zhang Z, Wang Z, Wu P, Qiu F, Huang J. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. 2016;18(5):497–506. <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1391-y>
32. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, Berger A, Lagorce C, et al. Towards the introduction of the «immunoscore» in the classification of malignant tumors. *J Pathol*. 2014;232(2):199–209. <https://doi.org/10.1002/path.4287>
33. Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumors with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(3):197–218. <https://doi.org/10.1038/s41573-018-0007-y>
34. Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(9):589–608. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0073-9>
35. Fu R, Carrol L, Yahioğlu G, Aboagye EO, Miller PW. Antibody fragment and affibody immunoPET imaging agents: radiolabeling strategies and ap-

- plications. *ChemMedChem*. 2018;13(23):2466–78. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800624>
36. Freise AS, Wu AM. *In vivo* imaging with antibodies and engineered fragments. *Mol Immunol*. 2015;67(2 Pt A):142–52. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.04.001>
 37. Ogasawara A, Tinianow JN, Vanderbilt AN, Gill HS, Yee S, Flores JE, et al. ImmunoPET imaging of phosphatidylserine in pro-apoptotic therapy treated tumor models. *Nucl Med Biol*. 2013;40(1):15–22. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2012.09.001>
 38. Lütje S, Franssen GM, Sharkey RM, Laverman P, Rossi EA, Goldenberg DM, et al. Anti-CEA antibody fragments labeled with [¹⁸F]AlF for PET imaging of CEA-expressing tumors. *Bioconjug Chem*. 2014;25(2):335–41. <https://doi.org/10.1021/bc4004926>
 39. Tavaré R, McCracken MN, Zettlitz KA, Knowles SM, Salazar FB, Olafsen T, et al. Engineered antibody fragments for immuno-PET imaging of endogenous CD8⁺ T cells in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(3):1108–13. <https://doi.org/10.1073/pnas.1316922111>
 40. Chakravarty R, Goel S, Valdovinos HF, Hernandez R, Hong H, Nickles RJ, Cai W. Matching the decay half-life with the biological half-life: immunoPET imaging with Sc-labeled Cetuximab Fab fragment. *Bioconjug Chem*. 2014;25(12):2197–204. <https://doi.org/10.1021/bc500415x>
 41. Tavaré R, Wu WH, Zettlitz KA, Salazar FB, McCabe KE, Marks JD, Wu AM. Enhanced immunoPET of ALCAM-positive colorectal carcinoma using site-specific Cu-DOTA conjugation. *Protein Eng Des Sel*. 2014;27(10):317–24. <https://doi.org/10.1093/protein/gzu030>
 42. Kim HY, Wang X, Wahlberg B, Edwards WB. Discovery of hapten-specific scFv from a phage display library and applications for HER2-positive tumor imaging. *Bioconjug Chem*. 2014;25(7):1311–22. <https://doi.org/10.1021/bc500173f>
 43. Bannas P, Well L, Lenz A, Rissiek B, Haag F, Schmid J, et al. *In vivo* near-infrared fluorescence targeting of T cells: comparison of nanobodies and conventional monoclonal antibodies. *Contrast Media Mol Imaging*. 2014;9(2):135–42. <https://doi.org/10.1002/cmml.1548>
 44. Strand J, Varasteh Z, Eriksson O, Abrahmsen L, Orlova A, Tolmachev V, et al. Gallium-68-labeled antibody molecule for PET imaging of PDGFR β expression in vivo. *Mol Pharm*. 2014;11(11):3957–64. <https://doi.org/10.1021/mp500284t>
 45. Брагина ОД, Чернов ВИ, Зельчан РВ, Синилкин ИГ, Медведева АА, Ларькина МС. Альтернативные каркасные белки в радионуклидной диагностике злокачественных новообразований. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(3):125–33. [Bragina OD, Chernov VI, Zelchan RV, Sinilkin IG, Medvedeva AA, Larkina MC. Alternative scaffold proteins in radionuclide diagnostics of malignant neoplasms. *Bulleten sibirskoy meditsiny* = *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(3):125–33 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-125-133>
 46. Luo R, Liu H, Cheng Z. Protein scaffolds: antibody alternatives for cancer diagnosis and therapy. *RSC Chem Biol*. 2022;3(7):830–47. <https://doi.org/10.1039/D2CB00094F>
 47. Gille H, Hulsmeier M, Trentmann S, Matschiner G, Christian HJ, Meyer T, et al. Functional characterization of a VEGF-A-targeting Anticalin, prototype of a novel therapeutic human protein class. *Angiogenesis*. 2016;19(1):79–94. <https://doi.org/10.1007/s10456-015-9490-5>
 48. Williams GS, Mistry B, Guillard S, Ulrichsen JC, Sandcock AM, Wang J, et al. Phenotypic screening reveals TNFR2 as a promising target for cancer immunotherapy. *Oncotarget*. 2016;7(422):68278–91. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11943>
 49. Sirois AR, Deny DA, Li Y, Fall YD, Moore SJ. Engineered Fn3 protein has targeted therapeutic effect on mesothelin-expressing cancer cells and increases tumor cell sensitivity to chemotherapy. *Biotechnol Bioeng*. 2020;117(2):330–41. <https://doi.org/10.1002/bit.27204>
 50. Kohnehrouz BB, Talischian A, Dehnad A, Nayeri S. Novel recombinant traceable c-Met antagonist-avimer antibody mimetic obtained by bacterial expression analysis. *Avicenna J Med Biotech*. 2018;10(1):9–14. PMID: 29296261
 51. Gosmann D, Russelli L, Weber WA, Schwager M, Krackhardt AM, D'Alessandria C. Promise and challenges of clinical non-invasive T-cell tracking in the era of cancer immunotherapy. *EJNMMI Res*. 2022;12:5. <https://doi.org/10.1186/s13550-022-00877-z>
 52. Shao F, Long Y, Ji H, Jiang D, Lei P, Lan X. Radionuclide-based molecular imaging allows CAR-T cellular visualization and therapeutic monitoring. *Theranostics*. 2021;11(14):6800–17. <https://doi.org/10.7150/thno.56989>
 53. Turner JH. Recent advances in theranostics and challenges for the future. *Br J Radiol*. 2018;91(1091):20170893. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170893>
 54. Slebe M, Pouw JEE, Hashemi SMS, Menke-van der Houven van Oordt C, Yaqub MM, Bahce I. Current state and upcoming opportunities for immunoPET biomarkers in lung cancer. *Lung Cancer*. 2022;169:84–93. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.05.017>
 55. Lecocq Q, Zeven K, Vlaeminck YD, Martens S, Massa S, Goyvaerts C, et al. Noninvasive imaging of the immune checkpoint LAG-3 using nanobodies, from development to clinical use. *Biomolecules*. 2019;9(10):548. <https://doi.org/10.3390/biom9100548>
 56. Eckerman K, Endo A. ICRP publication 107. Nuclear decay data for dosimetric calculations. *Ann ICRP*. 2008;38(3):7–96. <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2008.10.004>
 57. Papadimitroulas P, Loudos G, Nikiforidis GC, Kagadis GC. A dose point kernel database using GATE Monte Carlo simulation toolkit for nuclear medicine applications: comparison with other Monte Carlo codes. *Med Phys*. 2012;39(8):5238–47. <https://doi.org/10.1118/1.4737096>
 58. Sgouros J, Bolch WE, Chiti A, Dewaraja YK, Emfietzoglou D, Hobbs RF, et al. ICRU report 96, dosimetry-guided radiopharmaceutical therapy. *J Int Comm Rad Units Meas*. 2021;21:1–212. <https://doi.org/10.1177/14736691211060117>
 59. Blykers A, Schoonooghe S, Xavier C, D'hoë K, Laoui D, D'Huyvetter M, et al. PET imaging of macrophage

- mannose receptor-expressing macrophages in tumor stroma using ^{18}F -radiolabeled camelid single-domain antibody fragments. *J Nucl Med*. 2015;56(8):1265–71. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.156828>
60. Goodwin DA, Meares CF, Osen M. Biological properties of biotin-chelate conjugates for pretargeted diagnosis and therapy with the avidin/biotin system. *J Nucl Med*. 1998;39(10):1813–8. PMID: 9776294
61. Boerman OC, van Schaijk FG, Oyen WJG, Corstens FHM. Pretargeted radioimmunotherapy of cancer: progress step by step. *J Nucl Med*. 2003;44(3):400–11. PMID: 12621007
62. Verhoeven M, Seimbille Y, Dalm SU. Therapeutic applications of pretargeting. *Pharmaceutics*. 2019;11(9):434. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11090434>
63. Knight JC, Cornelissen B. Bioorthogonal chemistry: implications for pretargeted nuclear (PET/SPECT) imaging and therapy. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;4(2):96–113. <https://doi.org/10.3390/biom9100548>
64. Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics*. 2018;20(2):273–86. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxx069>
65. Lin A, Giuliano CJ, Palladino A, John KM, Abramowicz C, Yuan ML, et al. Off-target toxicity is a common mechanism of action of cancer drugs undergoing clinical trials. *Sci Transl Med*. 2019;11(509):eaaw8412. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw8412>
66. Jagodinsky JC, Morris ZS. Priming and propagating anti-tumor immunity: Focal hypofractionated radiation for in situ vaccination and systemic targeted radionuclide theranostics for immunomodulation of tumor microenvironments. *Semin Radiat Oncol*. 2020;30(2):181–6. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2019.12.008>

Вклад авторов. О.Е. Молчанов — подготовка и редактирование текста рукописи; Д.Н. Майстренко — утверждение окончательного варианта рукописи; А.А. Станжевский — подготовка и редактирование текста рукописи.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения РФ (Государственное задание Э.03-2021; 121040200136-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Oleg E. Molchanov — drafting and editing of the text of the manuscript; Dmitry N. Maystrenko — approval of the final version of the manuscript; Andrey A. Stanzhevskiy — drafting and editing of the text of the manuscript.

Acknowledgements. The work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation (State assignment Э.03-2021; 121040200136-0).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Молчанов Олег Евгеньевич, д-р мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3882-1720>
molchanovo@mail.ru
Майстренко Дмитрий Николаевич, д-р мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8174-7461>
may64@inbox.ru
Станжевский Андрей Алексеевич, д-р мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1630-0564>
stanzhevsky@yandex.ru

Oleg E. Molchanov, Dr. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3882-1720>
molchanovo@mail.ru
Dmitry N. Maystrenko, Dr. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8174-7461>
may64@inbox.ru
Andrey A. Stanzhevskiy, Dr. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1630-0564>
stanzhevsky@yandex.ru

Статья поступила 24.10.2022
После доработки 31.10.2022
Принята к печати 21.11.2022

Article was received 24 October 2022
Revised 31 October 2022
Accepted for publication 21 November 2022



А.В. Леонтьев¹
М.М. Ходжибекова¹
А.И. Халимон¹
М.Т. Кулиев¹
Г.Ф. Хамадеева¹
Т.Л. Антонеvская¹
Т.Н. Лазутина¹
А.Д. Каприн²

Роль ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в диагностике рака шейки матки

¹ Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2-й Боткинский проезд, д. 3, Москва, 125284, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Королева, д. 4, Обнинск, 249031, Российская Федерация

✉ Ходжибекова Малика Маратовна; malika_25@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), доказала свою высокую информативность в диагностике различных злокачественных опухолей. При ПЭТ/КТ исследовании учитываются биологические и морфологические данные, что позволяет точно локализовать распространенность процесса и, соответственно, полноценно определить стадию заболевания. Одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин является характеризующийся высокой смертностью рак шейки матки (РШМ). Эффективность лечения РШМ зависит от ранней диагностики, которая непосредственно связана с оценкой местной распространенности опухоли и метастатического поражения лимфатических узлов до лечения, а также выявлением рецидива заболевания. Цель работы — анализ возможностей метода ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ и другими радиофармацевтическими лекарственными средствами (РФЛС) в диагностике РШМ, оценке эффективности терапии, а также рассмотрение перспектив применения других РФЛС в качестве биомаркеров ответа опухоли на терапию. Злокачественные новообразования шейки матки обладают высокой гликолитической активностью, поэтому применение ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в комплексной диагностике пациентов с РШМ превосходит другие традиционные методы визуализации, в особенности в выявлении поражения лимфатических узлов, обнаружении отдаленных метастазов. Кроме того, доказана важная роль ПЭТ/КТ в оценке эффективности лечения РШМ. Дальнейшие перспективы развития ПЭТ/КТ в визуализации злокачественного поражения шейки матки связаны с изучением возможностей применения других специфических радиофармацевтических лекарственных средств для получения информации о биологических процессах, являющихся основой роста опухолевой клетки — метаболизме, пролиферативной активности, оксигенации.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ; ¹⁸F-ФДГ; радиофармацевтическое лекарственное средство; рак шейки матки

Для цитирования: Леонтьев А.В., Ходжибекова М.М., Халимон А.И., Кулиев М.Т., Хамадеева Г.Ф., Антонеvская Т.Л., Лазутина Т.Н., Каприн А.Д. Роль ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в диагностике рака шейки матки. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(4):444–454. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-444-454>

A.V. Leontyev¹ 
M.M. Khodzhbekova¹ 
A.I. Khalimon¹ 
M.T. Kuliev¹ 
G.F. Khamadeeva¹ 
T.L. Antonevskaya¹ 
T.N. Lazutina¹ 
A.D. Kaprin² 

^{18}F -FDG PET/CT in the Diagnosis of Cervical Cancer

¹ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Radiological Centre,
3 2nd Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russian Federation

² National Medical Research Radiological Centre,
4 Korolev St., Obninsk 249031, Russian Federation

✉ **Malika M. Khodzhbekova**; malika_25@mail.ru

ABSTRACT

Positron emission tomography coupled with computed tomography (PET/CT) has proven to be highly informative in the diagnosis of various malignant tumours. PET/CT examination takes into account biological and morphological data, which allow accurate tumour localisation and full staging of the disease, respectively. Cervical cancer (CC) is one of the most common, high-mortality cancers in women. The effectiveness of CC treatment depends on early diagnosis, which is connected to the assessment of local tumour spread and metastatic lymph node involvement and to the detection of disease recurrence. The aim of the study was to analyse the possibility of using PET/CT with ^{18}F -FDG for the diagnosis of CC and the evaluation of treatment effectiveness. Additionally, the study aimed to analyse the potential of using other radiopharmaceuticals as biomarkers for the assessment of tumour response. Cervical malignancies are characterised by high glycolytic activity, which explains the superiority of ^{18}F -FDG PET/CT over other traditional imaging methods in comprehensive diagnosis of patients with CC and, especially, in detecting nodal involvement and distant metastases. Also, ^{18}F -FDG PET/CT plays an important part in the assessment of treatment effectiveness in CC patients. Further development of ^{18}F -FDG PET/CT potential in the visualisation of malignant cervical lesions is associated with investigating the possibilities of using other specific radiopharmaceuticals to obtain information about the biological processes that support tumour cell growth: metabolism, proliferative activity, and oxygenation.

Key words: PET/CT; ^{18}F -FDG; radiopharmaceutical product; cervical cancer

For citation: Leontyev A.V., Khodzhbekova M.M., Khalimon A.I., Kuliev M.T., Khamadeeva G.F., Antonevskaya T.L., Lazutina T.N., Kaprin A.D. ^{18}F -FDG PET/CT in the diagnosis of cervical cancer. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):444–454. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-444-454>

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является наиболее распространенной онкологической патологией органов репродуктивной системы женщин, занимающей 5-е место в структуре всех злокачественных новообразований (6,4%) и 2-е место после рака тела матки среди онкологической патологии у женщин. Анализ эпидемиологических данных показывает, что заболеваемость РШМ среди женщин репродуктивного возраста увеличивается, III–IV стадии диагностируются в 38,9% случаев [1, 2]. Несмотря на широкое внедрение в практику теста Папаниколау для скрининга РШМ, а также вакцинации против вируса папилломы человека, заболевание остается

основной угрозой здоровью женщин [3] и приводит примерно к 150 000 смертей в год во всем мире [4]. Примерно у трети больных РШМ заболевание рецидивирует в течение первых 2 лет после завершения основного лечения [5]. В связи с этим точное стадирование заболевания и оценка прогностических факторов необходимы для выбора междисциплинарного подхода к терапии.

Ведущую роль в диагностике, оценке эффективности лечения и наблюдении больных РШМ играют магнитная резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ). Согласно клиническим рекомендациям «Рак шейки матки»¹ (далее — клинические рекомендации

¹ Рак шейки матки. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_shejki_matki.pdf

Минздрава России (2020 г.)) в целях определения распространенности опухолевого процесса и планирования алгоритма лечения рекомендуется выполнять МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием всем пациенткам с РШМ. КТ органов малого таза и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием показана в тех ситуациях, когда проведение МРТ невозможно. Анализ данных литературы демонстрирует, что МРТ информативнее КТ при оценке глубины инвазии и перехода опухоли на параметрий и смежные органы и составляет 71–97% [6]. Европейское общество урогенитальной радиологии (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) в 2019 г. (далее — рекомендации ESUR (2019 г.)) проанализировало пересмотренную систему стадирования РШМ — FIGO (классификация Международной федерации гинекологов и акушеров) 2018 г., обновленные клинические рекомендации и последние данные научной литературы². В рекомендациях ESUR МРТ также названа основным методом установления стадии заболевания, мониторинга и оценки ответа на выполненное лечение и выявления рецидива заболевания.

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) всего тела, в соответствии как с клиническими рекомендациями Минздрава России (2020 г.), так и с руководством ESUR, играет важную роль в обнаружении метастатически измененных лимфатических узлов, а также отдаленных метастазов. Преимуществом ПЭТ/КТ перед другими традиционными методами лучевой диагностики, которые оценивают поражение органов и систем главным образом по изменению их размеров и структуры, является принцип функциональной визуализации опухолей. Данная особенность метода позволяет использовать его для выявления опухолевых поражений в ситуациях, когда структурные изменения не определяются или неспецифичны, а также для оценки раннего ответа злокачественного новообразования на противоопухолевую терапию [7–10].

Радиофармацевтические лекарственные средства (РФЛС), применяемые при ПЭТ/КТ, позволяют получить информацию об активности опухолевых клеток, их биологической природе. При выполнении ПЭТ/КТ исследования с целью оценки эффективности лечения изменение уровня аккумуляции РФЛС в опу-

холи и метастатических очагах помогает оценить ответ на полученную терапию. Основным препаратом, используемым в ПЭТ/КТ диагностике РШМ, является 2-(¹⁸F)-фтор-2-дезоксид-глюкоза (¹⁸F-ФДГ). Интенсивное накопление ¹⁸F-ФДГ в опухоли и в метастатических лимфатических узлах свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания [11]. Применение других РФЛС, обладающих определенной специфичностью к различным биологическим процессам в опухолевых клетках, способствует выявлению более агрессивных опухолей, определению резистентности или чувствительности опухоли к тому или иному виду лечения. Например, ⁶⁴Cu-диацетил-бис-N-метилтиосемикарбазон (⁶⁴Cu-АТСМ) имеет способность накапливаться в участках гипоксии опухоли, что может быть использовано для прогнозирования и планирования лучевой терапии [12, 13].

Цель работы — анализ возможностей метода ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ и другими РФЛС в диагностике РШМ, оценке эффективности терапии, а также рассмотрение перспектив применения других РФЛС в качестве биомаркеров ответа опухоли на терапию.

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в диагностике рака шейки матки

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ является основным методом радионуклидной диагностики, применяемым при РШМ. Высокий уровень гликолитической активности опухолевых клеток способствует повышенному захвату ¹⁸F-ФДГ злокачественными новообразованиями, так как происходит интенсивное потребление глюкозы в больших количествах в качестве энергетического субстрата для быстрого деления и размножения злокачественных клеток. Таким образом, чем агрессивнее опухоль, тем в больших количествах она накапливает ¹⁸F-ФДГ [11]. Интенсивность накопления ¹⁸F-ФДГ в опухоли также зависит от уровня глюкозы в плазме крови. При гипергликемических состояниях накопление ¹⁸F-ФДГ в опухоли может быть снижено и отображение реального уровня активности опухолевых клеток затруднено [11, 14].

Гистологические исследования различных образцов ткани из шейки матки, включая доброкачественный эпителий, диспластические формы с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени (CIN1, CIN2, CIN3) и РШМ, показали значительную

² ESUR Guidelines on contrast agents 10.0.

гиперэкспрессию GLUT-1 транспортеров глюкозы при тяжелой дисплазии CIN3 (уровень статистической значимости $p < 0,01$) и раке шейки матки ($p < 0,001$) в сравнении с доброкачественными процессами в шейке матки [15, 16]. Кроме того, при РШМ отмечается гиперэкспрессия ключевых ферментов гликолитического пути, особенно гексокиназы I и II типов. Также крупные опухоли характеризуются повышенной пролиферативной активностью, неоваскуляризацией и наличием участков с выраженной гипоксией [17]. Все эти факторы способствуют повышенному захвату ^{18}F -ФДГ в опухоли у больных с РШМ.

Дополнительной и очень важной характеристикой ПЭТ/КТ в оценке опухолевого поражения шейки матки является полуколичественная оценка уровня аккумуляции РФЛС в патологических очагах. С этой целью применяется показатель стандартизированного уровня захвата препарата SUV (standardised uptake value), отражающий уровень концентрации РФЛС в опухолевом очаге с учетом площади поверхности тела пациента, введенной активности и поправки на период полураспада радиоактивного изотопа. Максимальное значение показателя SUV (SUV_{max}) отображает максимальную активность РФЛС в наиболее метаболически активной части очага. Однако данный метод имеет свои недостатки, например сравнение показателей SUV_{max} , полученных на разных томографах, затруднено ввиду широкой вариабельности методов сбора данных, реконструкции изображений и анализа информации. В связи с этим сравнение показателей SUV_{max} , полученных на различных системах ПЭТ/КТ, требует строгого выполнения стандартных протоколов и тщательного контроля качества изображений [18, 19].

Низкодифференцированные опухоли, а также опухоли с гистологической картиной плоскоклеточного рака имеют наиболее высокий уровень метаболизма глюкозы. Высокая метаболическая активность опухолевых очагов ассоциирована с худшим прогнозом течения заболевания [20, 21]. Вместе с тем выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в рамках скрининга РШМ нецелесообразно ввиду ее низкой эффективности при выявлении ранних стадий и высокой стоимости процедуры. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может применяться при первичном стадировании РШМ для выявления пораженных лимфатических узлов и отдаленных метастазов, с целью планирования лучевой

терапии и оценки эффективности лечения, а также для выявления рецидивов.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России (2020 г.) ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на этапе первичного стадирования рекомендуется выполнять пациенткам с подозрением на отдаленное метастазирование заболевания в целях определения распространенности опухолевого процесса и планирования алгоритма лечения. В рекомендациях ESUR (2019 г.) присутствует точное указание стадии РШМ: стадия T1b2 по классификации TNM (стадия IB3, FIGO), когда применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является целесообразным и помогает ответить на вопросы, касающиеся оценки распространенности опухолевого процесса и планирования алгоритма лечения. При планировании лучевой терапии (ЛТ) и химиолучевой терапии (ХЛТ) рекомендуется включение ПЭТ/КТ в диагностический алгоритм с целью коррекции плана лучевого лечения (изменение поля облучения, определение необходимости применения дополнительной дозы). Следующим этапом применения ПЭТ/КТ является оценка эффективности лечения – выполняется через 3–6 мес. после окончания ХЛТ. В постоперационном периоде ПЭТ/КТ рекомендуется применять при наличии факторов риска прогрессирования (критерии Peters, Sedlis) перед адъювантной терапией (ХЛТ, химиотерапия (ХТ), ЛТ) и далее с соблюдением сроков выполнения ПЭТ/КТ (не менее 4 нед. после ХТ, не менее 12 нед. после ХЛТ, ЛТ) [22, 23]. Также на отдаленных этапах наблюдения за пациентами с РШМ при наличии результатов, полученных традиционными методами лучевой диагностики, которые позволяют предположить рецидив заболевания, регионарное и отдаленное метастазирование, и при повышении уровня онкомаркеров, целесообразно выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ³.

Первичное стадирование рака шейки матки.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ не применяется для стадирования РШМ по T-критерию из-за ограниченного пространственного разрешения метода. МРТ на настоящий момент является методом выбора для визуализации первичной опухоли, в том числе ее местного распространения. Однако рекомендуется выполнение ПЭТ/КТ у пациентов с размером опухоли более 4 см (стадия IB3) в связи с высоким риском метастатического поражения лимфатических узлов и наличия отдаленных метастазов [24, 25]. Согласно данным ряда исследований ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ,

³ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines for Cervical cancer. Version 1.2022.

в сравнении с МРТ и КТ, является наиболее информативным методом диагностики (показатели чувствительности и специфичности 72 и 96% соответственно) [6, 26]. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ рутинно не используется для оценки поражения лимфатических узлов на ранних стадиях РШМ. При ранних стадиях заболевания поражение лимфатических узлов встречается редко и проявляется в виде микрометастазов, которые невозможно визуализировать в связи с ограниченным пространственным разрешением метода. Так, в исследовании [27] у пациенток с РШМ на ранних стадиях (IA–IIA) показатели чувствительности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ при выявлении пораженных лимфатических узлов таза и парааортальной группы были низкими — 53 и 25% соответственно. Однако при местно-распространенном РШМ диагностическая эффективность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ выше, чем МРТ или КТ, как ввиду возможности выявления поражения забрюшинных лимфатических узлов (встречается у 15–30% пациенток из этой группы), что позволяет скорректировать поля облучения при ЛТ, так и визуализации отдаленных метастазов [28]. Важным преимуществом ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в сравнении с традиционными методами визуализации является возможность выявления с высокой точностью (до 94%) не только метастатического поражения неувеличенных лимфатических узлов, но и отдаленных метастазов, которые не были обнаружены при стандартном алгоритме обследования [29]. Такие результаты достигаются, в том числе, благодаря возможности сканирования всего тела в рамках одного исследования. Наличие отдаленных метастазов, особенно за пределами парааортальной области, обычно подразумевает изменение стратегии лечения. У 40% пациентов с метастазами в парааортальные лимфоузлы при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ диагностируются также метастазы в надключичные лимфоузлы [30].

При гранулематозных и реактивных изменениях в шейных, подмышечных, внутригрудных и паховых лимфатических узлах могут быть получены ложноположительные результаты [31]. Метастатическое поражение лимфатических узлов этих групп, за исключением средостения, не является типичным для РШМ, и, следовательно, положительные результаты ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ на этих уровнях следует интерпретировать с осторожностью. Метастатическое поражение медиастинальных лимфатических узлов при отсутствии метастазов на уровне тазовых лимфатических узлов нетипично для РШМ.

Оценка результатов лечения рака шейки матки с использованием ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ

Оценка эффективности лечения. Применение ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ для ранней оценки эффективности лечения может быть предпочтительнее анатомической визуализации (КТ, МРТ) ввиду того, что метаболические изменения предшествуют анатомическим.

Несоблюдение временных интервалов может приводить как к ложноположительным, так и к ложноотрицательным результатам [32]. Оптимальные сроки для оценки эффективности проведенного лечения составляют не менее 8 нед. после хирургического вмешательства и 12 нед. после ХЛТ [33]. Наличие резидуальной метаболически активной опухолевой ткани после завершения ХЛТ выступает отрицательным прогностическим фактором 5-летней выживаемости. Например, в серии работ показано, что 5-летняя выживаемость составила 92% у пациенток при отсутствии очагов гиперфиксации ¹⁸F-ФДГ, 46% — при наличии резидуальной опухолевой ткани и 0% — при появлении новых очагов патологического накопления ¹⁸F-ФДГ со средней продолжительностью жизни 3 мес. [34, 35]. У пациенток с местно-распространенным РШМ рекомендуется проводить ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ через 3–6 мес. после ХЛТ для выявления бессимптомного прогрессирования опухолевого процесса/раннего рецидива, а также при планировании терапии спасения — в объеме эвисцерации малого таза или дистанционной лучевой терапии, ввиду высокой чувствительности метода в выявлении отдаленных метастазов.

Рецидив рака шейки матки. Раннее обнаружение рецидива РШМ коррелирует с большей выживаемостью пациенток. Проведение ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ позволяет определить группу пациенток с высоким риском локорегионального рецидива и в ранние сроки выявить рецидив или продолженный рост, а также метастатическое поражение с высокой диагностической эффективностью. В метаанализе, проведенном Y. Chu и соавт., определены чувствительность и специфичность этого метода в определении местного рецидива — 82 и 98% соответственно, в определении отдаленных метастазов — 87 и 97% соответственно [36]. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ может использоваться для обнаружения рецидива заболевания у пациенток с возрастающими значениями показателей онкомаркеров. Так, в работе R.A. Brooks и соавт. у пациенток с повышением уровня антигена плоскоклеточной карциномы чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в выявлении

рецидива составили 100 и 83,3% соответственно [37]. Кроме того, проведение ПЭТ/КТ рекомендовано у пациенток при подозрении на рецидив с неоднозначными результатами других методов визуализации.

Демонстрация возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (собственные результаты)

Возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для визуализации РШМ продемонстрированы нами на примере двух клинических случаев пациентов, прошедших исследование в отделении радионуклидной диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена. На данный момент целью научных исследований по оценке значимости роли ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике РШМ является определение распространенности заболевания (регионарное и отдаленное метастазирование), оценка эффективности лечения и выявление рецидива заболевания при сомнительных результатах традиционных методов лучевой диагностики и/или повышении уровня онкомаркеров.

Обследование пациентов с диагнозом РШМ выполняли до лечения и после проведения противоопухолевой терапии (ЛТ, ХЛТ, ХТ). Исследование выполнено на ПЭТ/КТ томографе GE Discovery IQ 5r через 60 мин после внутривенного введения ^{18}F -ФДГ в режиме обследования туловища «torso imaging» — от орбито-меатальной линии до проксимальной трети бедра с укладкой пациента в положении на спине с поднятыми над головой руками. Для повышения диагностической информативности исследования проводили с внутривенным болюсным введением рентгеноконтрастного препарата при отсутствии противопоказаний. Необходимым условием является выполнение исследования строго натощак (минимум за 6 ч требуется исключить прием пищи, разрешается пить несладкую негазированную воду), запрещено употребление алкогольных напитков, следует избегать физических нагрузок в течение 24 ч до исследования. Разрешен прием лекарственных препаратов, употребление натурального кофе без сахара. Перед введением РФЛС необходимо измерение уровня глюкозы плазмы крови, при превышении концентрации 11 ммоль/л следует отменить исследование и сообщить лечащему врачу о необходимости нормализации уровня гликемии. С целью количественной характеристики результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ использовали показатели стандартизованного уровня захвата (SUV_{max}), метаболический объем (MTV) и гликолитический индекс (TLG), которые вычислялись автоматически с помощью специализированной программы.

Пример 1. Пациентка Е., 1961 г. р., обратилась к онкологу с жалобами на кровянистые выделения из половых путей. Выполнена биопсия шейки матки, гистологически верифицирован инвазивный плоскоклеточный неороговевающий рак. По данным МРТ малого таза обнаружена опухоль шейки матки размером до 52 мм с распространением в параметрий, подрастанием к задней стенке мочевого пузыря и распространением на верхнюю треть влагалища. С целью оценки распространенности опухолевого процесса было выполнено ПЭТ/КТ. По данным ПЭТ/КТ исследования (рис. 1) выявлено метаболически активное образование в шейке матки с распространением на тело матки и стенки верхней трети влагалища, а также частичное прилегание опухолевого образования к задней стенке мочевого пузыря. Достоверных признаков тазовых и забрюшинных лимфатических узлов с патологической гиперфиксацией РФЛС, свидетельствующих об их метастатическом поражении, выявлено не было.

Пример 2. Пациентке П., 1983 г. р., было выполнено ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ до и после лечения РШМ с целью оценки эффективности регионарной химиотерапии. При исходном исследовании (рис. 2а), выполненном с целью оценки распространенности опухолевого процесса, в шейке матки с распространением на стенки верхней трети влагалища обнаружено опухолевое образование шейки матки с интенсивным патологическим захватом РФЛС, признаков регионарного и отдаленного метастазирования опухоли не определялось. Пациентке выполнено два курса селективной химиоэмболизации опухолевых сосудов. Через 1 мес. после терапии было выполнено контрольное ПЭТ/КТ исследование для оценки эффекта выполненного лечения (рис. 2б). При исследовании в динамике отмечалось выраженное снижение гиперметаболизма ^{18}F -ФДГ в опухолевом очаге, а также значимое уменьшение размеров образования, что свидетельствует о положительном эффекте полученного лечения и частичном метаболическом ответе опухоли на терапию.

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что злокачественные опухоли шейки матки имеют высокое патологическое накопление ^{18}F -ФДГ, что позволяет определить метаболически активный объем опухолевой ткани в шейке матки, ее распространенность, а также оценить эффективность выполненного лечения в зависимости от уровня аккумуляции РФЛС в остаточной опухолевой ткани относительно исходных данных.

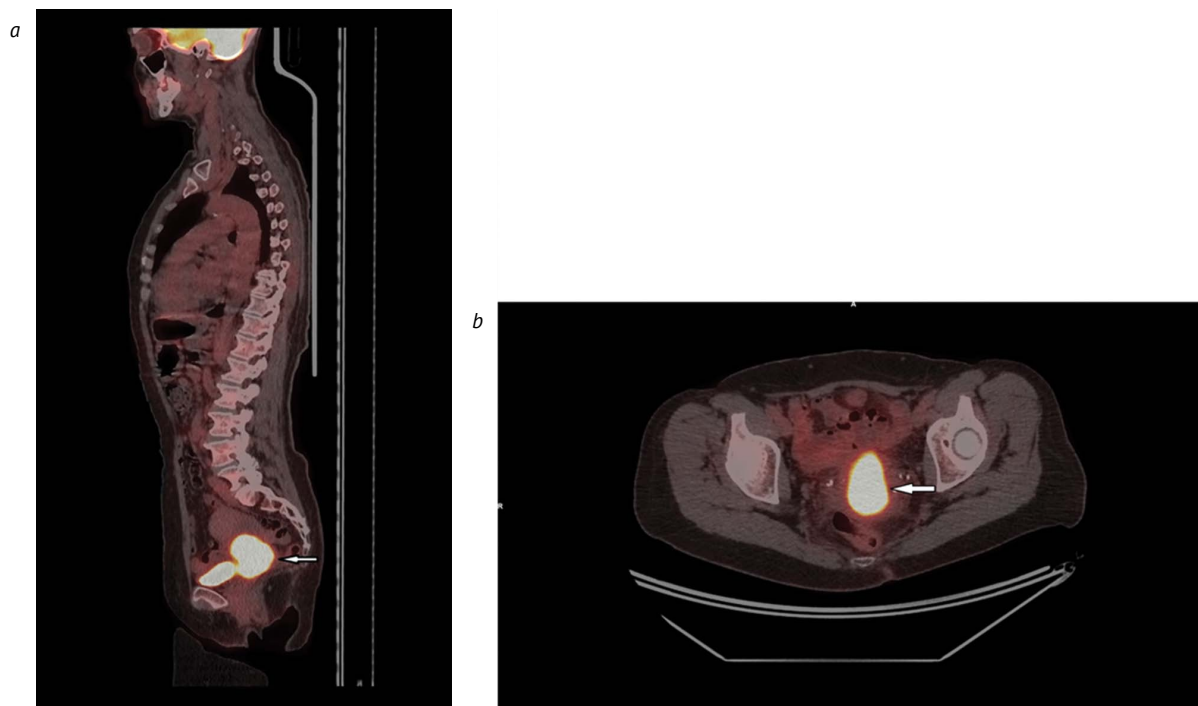


Рис. 1. Пациентка Е., 61 год, диагноз: РШМ cT3bNxMx, специализированное лечение не проводилось. В шейке матки с распространением на тело матки и верхнюю треть влагалища визуализируется метаболически активное образование (белые стрелки), с SUV_{max} 11,0 (MTV_{41} 56,35 cm^3 , TLG_{41} 439,8). Образование частично интимно прилежит к задней стенке мочевого пузыря

Fig. 1. PET/CT images of a 61-year-old female with stage cT3bNxMx CC before treatment, showing a metabolically active cervical neoplasm involving the uterus and the upper third of the vagina (white arrow) with the SUV_{max} of 11.0 (MTV_{41} 56.35 cm^3 , TLG_{41} 439.8). The tumour mass is partially adjacent to the posterior wall of the bladder

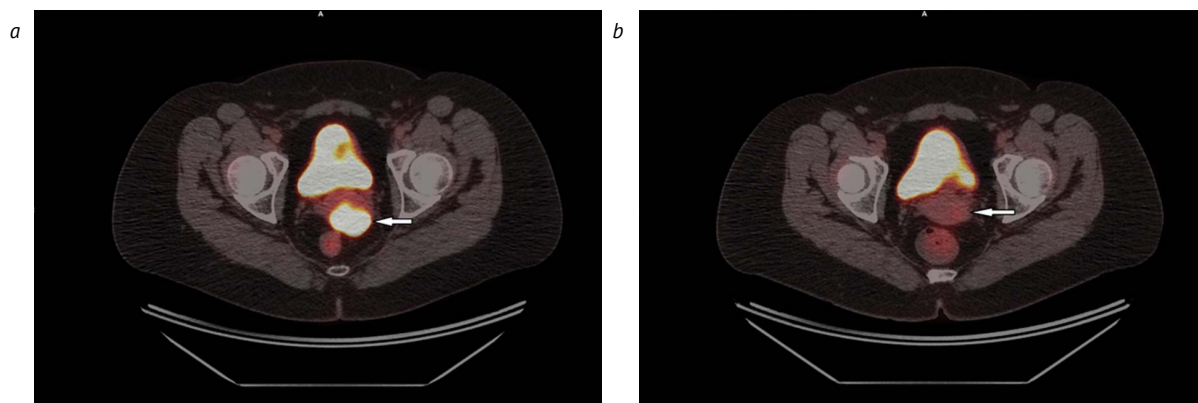


Рис. 2. Пациентка П., 39 лет, диагноз: РШМ cT2bN0M0, IIB ст. Представлены аксиальные томограммы ПЭТ/КТ, полученные до (а) и после лечения — двух курсов регионарной терапии (б). До лечения (а) в шейке матки с распространением на стенки верхней трети влагалища визуализируется метаболически активное образование (белая стрелка), с SUV_{max} 14,3 (MTV_{41} 12,7 cm^3 , TLG_{41} 109). После лечения (б) в теле матки гиперфиксации РФП не отмечено; в шейке матки (в области задней губы слева) сохраняется образование с невысоким уровнем накопления РФП (белая стрелка), с SUV_{max} 2,35 (MTV_{41} 2,6 cm^3 , TLG_{41} 4,7)

Fig. 2. Axial PET/CT images of a 39-year-old female with stage cT2bN0M0 (IIB) CC before treatment (a) and after two cycles of regional chemotherapy (b). The image made before treatment shows a metabolically active cervical tumour involving the walls of the upper third of the vagina (white arrow) with SUV_{max} of 14.3 (MTV_{41} 12.7 cm^3 , TLG_{41} 109). The image made after treatment shows no hyperuptake of the radiopharmaceutical in the uterus, but there is a minimal uptake (white arrow) in the residual tumour tissue in the cervix (posterior lip) with SUV_{max} of 2.35 (MTV_{41} 2.6 cm^3 , TLG_{41} 4.7)

Другие РФЛС в диагностике и оценке эффективности лечения рака шейки матки

На всех стадиях развития неопластического процесса опухолевые клетки находятся

в условиях гипоксии, при этом гипоксические и аноксические участки располагаются в опухоли гетерогенно [38]. Учитывая эти наблюдения, оценка гипоксии злокачественных клеток имеет важное значение при лечении РШМ, особенно

для местно-распространенных стадий и местных рецидивов, которые встречаются чаще при этом виде патологии.

Основными категориями РФЛС для визуализации гипоксии являются производные нитроимидазола и аналоги диацетил-бис-4-N-этилтиосемикарбазона (ATSM). Среди нитроимидазолов широкое применение получил препарат ^{18}F -фтормисонидазол (^{18}F -FMISO), путем диффузии проникающий внутрь клетки за счет липофильных свойств молекулы, образуя в условиях гипоксии ряд промежуточных продуктов окисления [39]. Эти метаболиты не выводятся из организма, а связываются с компонентами клетки и фиксируются интрацеллюлярно. В исследовании К. Pinker и соавт. были проанализированы результаты позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с магнитной резонансной томографией (ПЭТ/МРТ) с ^{18}F -FMISO и ^{18}F -ФДГ, выполненной 16 пациентам с гистологически верифицированным местнораспространенным РШМ [40]. Результаты показали, что применение двух РФЛС может предоставить дополнительную информацию о свойствах и гетерогенности опухоли при выявлении ее гипоксических участков, которые могут быть резистентны к ЛТ и ХЛТ [40]. ^{18}F -FMISO характеризуется высокой липофильностью, что позволяет нитроимидазолу распространяться через клеточные мембраны посредством пассивной диффузии. Однако пассивная диффузия вызывает медленный клиренс препарата и, соответственно, низкое соотношение накопления РФЛС в опухоли и нормальной ткани [12]. ^{18}F -фторазомицин-арабинозид (^{18}F -FAZA) является РФЛС с менее выраженными липофильными свойствами, этот препарат прошел клинические испытания и также может быть использован для визуализации гипоксии. Выполнение ПЭТ/КТ с применением двух РФЛС, ^{18}F -FMISO и ^{18}F -FAZA, показало высокую их корреляцию в обнаружении гипоксических участков опухоли.

Другим РФЛС, тропным к гипоксии, является ^{64}Cu -диацетил-бис-N-метилтиосемикарбазон (^{64}Cu -ATSM). ^{64}Cu -ATSM имеет ряд преимуществ

по сравнению с вышеупомянутыми препаратами: более удобные методы синтеза, которые делают доступными производные ATSM с радиоактивной меткой; высокая гидрофильность, которая позволяет проводить исследование за более короткий период времени за счет быстрого выведения РФЛС из тканей; более простой метод количественного определения [13]. Благодаря этим факторам ^{64}Cu -ATSM имеет большой потенциал в выявлении участков гипоксии опухоли и, соответственно, определении ее резистентности к различным методам лечения. Результаты клинических исследований ^{64}Cu -ATSM и ^{60}Cu -ATSM продемонстрировали лучшее качество изображений ПЭТ/КТ при использовании ^{64}Cu -ATSM, что, вероятно, связано с уникальными физическими свойствами ^{64}Cu , позволяющими получить более высокое соотношение сигнал/шум в полученных изображениях.

Заключение

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ играет важную роль в стадировании пациентов с местнораспространенным РШМ благодаря высокой информативности метода в выявлении метастатически измененных лимфатических узлов и более эффективна, чем МРТ или КТ. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является наиболее информативным из применяемых методов для выявления отдаленных метастазов. Кроме того, метод с высокой точностью позволяет как выявить локорегионарные рецидивы, так и обнаружить отдаленные метастазы после проведенного лечения, что крайне важно для планирования терапии спасения. Ввиду неспецифического характера ^{18}F -ФДГ необходимо учитывать возможность регистрации при ПЭТ/КТ ложноположительных и ложноотрицательных результатов, в том числе связанных с физиологическим распределением РФЛС. Применение различных РФЛС в диагностике РШМ методом ПЭТ/КТ позволит получать дополнительную информацию о свойствах опухоли и ее гетерогенности, что расширит область применения метода, прежде всего в ранней оценке эффективности лучевой и лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксель ЕМ. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. *Онкогинекология*. 2012;(1):18–23. [Aksel EM. Statistics of malignant tumors of female reproductive system. *Onkoginekologiya* = *Oncogynecology*. 2012;(1):18–23 (In Russ.)]
2. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical cancer, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(4):395–404. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0055>
3. Stanley M. Human papillomavirus vaccines versus cervical cancer screening. *Clin*

- Oncol (R Coll Radiol)*. 2008;20(6):388–94. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2008.04.006>
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008; 58(2):71–96. <https://doi.org/10.3322/CA.2007.0010>
5. Grigsby PW. The prognostic value of PET and PET/CT in cervical cancer. *Cancer Imaging*. 2008;8(1):146–55. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2008.0022>
6. Liu B, Gao S, Li S. A comprehensive comparison of CT, MRI, positron emission tomography or positron emission tomography/CT, and diffusion weighted imaging-MRI for detecting the lymph nodes metastases in patients with cervical cancer: a meta-analysis based on 67 studies. *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82(3):209–22. <https://doi.org/10.1159/000456006>
7. Salaün PY, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, et al. Good clinical practice recommendations for the use of PET/CT in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(1):28–50. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04553-8>
8. Unterrainer M, Eze C, Ilhan H, Marschner S, Rongvoraphoj O, Schmidt-Hegemann NS, et al. Recent advances of PET imaging in clinical radiation oncology. *Radiat Oncol*. 2020;15(1):88. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01519-1>
9. Zytoon AA, Elsayed EE, Nassar AI, Koji M. Pivotal role of PET/CT in characterization of occult metastasis with undetermined origin. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2020;51: 240. <https://doi.org/10.1186/s43055-020-00357-1>
10. Jadvar H, Colletti PM, Delgado-Bolton R, Esposito G, Krause BJ, Iagaru AH, et al. Appropriate use criteria for ¹⁸F-FDG PET/CT in restaging and treatment response assessment of malignant disease. *J Nucl Med*. 2017;58(12):2026–37. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.197988>
11. Shahhosseini S. PET Radiopharmaceuticals. *Iran J Pharm Res*. 2011;10(1):1–2. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2010.890>
12. Rajendran J, Mankoff D. Positron emission tomography imaging of hypoxia and blood flow in tumors. *Cancer Drug Discovery and Development. In Vivo Imaging of Cancer Therapy*. 2006;(4):47–71.
13. Lewis JS, Laforest R, Dehdashti F, Grigsby PW, Welch MJ, Siegel BA. An imaging comparison of ⁶⁴Cu-ATSM and ⁶⁰Cu-ATSM in cancer of the uterine cervix. *J Nucl Med*. 2008;49(7):1177–82. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.051326>
14. Wadsak W, Mitterhauser M. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *Eur J Radiol*. 2010;73(3): 461–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.12.022>
15. Yen TC, See LC, Lai CH, Yah-Huei CW, Ng KK, Ma SY, et al. 18F-FDG uptake in squamous cell carcinoma of the cervix is correlated with glucose transporter 1 expression. *J Nucl Med*. 2004;45(1):22–9. PMID: 14734665
16. Rudlowski C, Becker AJ, Schroder W, Rath W, Büttner R, Moser M. GLUT1 messenger RNA and protein induction relates to the malignant transformation of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2003;120(5):691–8. <https://doi.org/10.1309/4KYN-QM58-62JW-2GD7>
17. Bar JK, Harłózińska A, Sedlaczek P, Kasiak J, Markowska J. Relations between the expression of p53, c-erbB-2, Ki-67 and HPV infection in cervical carcinomas and cervical dysplasias. *Anticancer Res*. 2001;21(2A):1001–6. PMID: 11396132
18. Boellaard R, Oyen WJ, Hoekstra CJ, Hoekstra OS, Visser EP, Willemsen AT, et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(12):2320–33. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0874-2>
19. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Motlagh FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1):181–200. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1297-4>
20. Herrera F, Prior J. The role of PET/CT in cervical cancer. *Front Oncol*. 2013;3:34. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00034>
21. Mirpour S, Mhlanga J, Logeswaran P, Russo G, Mercier G, Subramaniam RM. The role of PET/CT in the management of cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 201(2):W192–205. <https://doi.org/10.2214/ajr.12.9830>
22. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1606–13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.8.1606>
23. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1999;73(2):177–83. <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5387>
24. Nogami Y, Iida M, Banno K, Kisu I, Adachi M, Nakamura K, et al. Application of FDG-PET in cervical cancer and endometrial cancer: utility and future prospects. *Anticancer Res*. 2014;34(2):585–92. PMID: 24510987
25. Mirpour S, Mhlanga JC, Logeswaran P, Russo G, Mercier G, Subramaniam RM. The role of PET/CT in the management of cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(2):W192–205. <https://doi.org/10.2214/ajr.12.9830>
26. Ruan J, Zhang Y, Ren H. Meta-analysis of PET/CT detect lymph nodes metastases of cervical cancer. *Open Med (Wars)*. 2018;13:436–42. <https://doi.org/10.1515/med-2018-0065>
27. Wright JD, Dehdashti F, Herzog TJ, Mutch DG, Huettner PC, Rader JS, et al. Preoperative lymph node staging of early-stage cervical carcinoma by [¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography. *Cancer*. 2005;104(11):2484–91. <https://doi.org/10.1002/cncr.21527>
28. Magné N, Chargari C, Vicenzi L, Gillion N, Mes-sai T, Magné J, et al. New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG-PET. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(8):671–81. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.08.003>

29. Wong TZ, Jones EL, Coleman RE. Positron emission tomography with 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose for evaluating local and distant disease in patients with cervical cancer. *Mol Imaging Biol.* 2004;6(1):55–62. <https://doi.org/10.1016/j.mibio.2003.12.004>
30. Tran BN, Grigsby PW, Dehdashti F, Herzog TJ, Siegel BA. Occult supraclavicular lymph node metastasis identified by FDG-PET in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2003;90(3):572–6. [https://doi.org/10.1016/s0090-8258\(03\)00402-5](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00402-5)
31. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, Ottosen C, Lundvall L, Knudsen J, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2007;106(1):29–34. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.03.027>
32. Wang X, Koch S. Positron emission tomography/computed tomography potential pitfalls and artifacts. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2009;38(4):156–69. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2008.01.001>
33. Amit A, Person O, Keidar Z. FDG PET/CT in monitoring response to treatment in gynecological malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013;25(1):17–22. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32835a7e96>
34. Schwarz JK, Grigsby PW, Dehdashti F, Delbeke D. The role of 18F-FDG PET in assessing therapy response in cancer of the cervix and ovaries. *J Nucl Med.* 2009;50(Suppl 1):645–735. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.057257>
35. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Rader J, Zoberi I. Posttherapy [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in carcinoma of the cervix: response and outcome. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2167–71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.09.035>
36. Chu Y, Zheng A, Wang F, Lin W, Yang X, Han L, et al. Diagnostic value of 18F-FDG-PET or PET-CT in recurrent cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2014;35(2):144–50. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000026>
37. Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F, Mutch DG, Powell MA, Thaker PH, et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;112(1):104–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.08.028>
38. Emami NA, Najafgholian S, Rostami A, Sistani A, Shojaeifar S, Esparvarinha M, et al. The role of hypoxia in the tumor microenvironment and development of cancer stem cell: a novel approach to developing treatment. *Cancer Cell Int.* 2021;21(1):62. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01719-5>
39. Nordmark M, Loncaster J, Aquino-Parsons C, Chou SC, Gebiski V, West C, et al. The prognostic value of pimonidazole and tumour pO₂ in human cervix carcinomas after radiation therapy: a prospective international multi-center study. *Radiother Oncol.* 2006;80(2):123–31. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.07.010>
40. Pinker K, Andrzejewski P, Baltzer P, Polanec SH, Sturdza A, Georg D, et al. Multiparametric [¹⁸F] fluorodeoxyglucose/[¹⁸F]fluoromisonidazole positron emission tomography/magnetic resonance imaging of locally advanced cervical cancer for the non-invasive detection of tumor heterogeneity: a pilot study. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155333>

Согласие пациентов. Получено информированное добровольное согласие пациентов на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Вклад авторов. А.В. Леонтьев – сбор и обобщение данных литературы; М.М. Ходжибекова – написание текста рукописи и критический пересмотр его содержания; А.И. Халимон – редактирование и переработка текста рукописи; М.Т. Кулиев – сбор и обобщение данных литературы; Г.Ф. Хамадеева – сбор и систематизация данных литературы; Т.Л. Антонеvская – работа с графическим материалом; Т.Н. Лазутина – идея, дизайн работы; А.Д. Каприн – ответственность за все аспекты работы, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Informed consent. The patients gave informed consent for the processing of their protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes.

Authors' contributions. Alexey V. Leontyev – collection and consolidation of literature data; Malika M. Khodzhibekova – writing of the text of the manuscript and critical revision of its contents; Aleksandr I. Khalimon – editing and revision of the text of the manuscript; Magomed T. Kuliev – collection and consolidation of literature data; Gulnara F. Khama-deeva – collection and systematisation of literature data; Tamara L. Antonevskaya – work with graphic material; Tatyana N. Lazutina – elaboration of the study idea and design; Andrey D. Kaprin – responsibility for all aspects of the study, approval of the final version of the manuscript for publication.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Леонтьев Алексей Викторович, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4282-0192>
aleksleont@yandex.ru

Ходжибекова Малика Маратовна, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2172-5778>
malika_25@mail.ru

Халимон Александр Игоревич.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8905-4202>
markyhaws@gmail.com

Кулиев Магомед Темирланович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3508-1782>
kul502@yandex.ru

Хамадеева Гульнара Фаридовна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4864-0643>
gulnara116@yandex.ru

Антоневская Тамара Леонтьевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1255-2991>
dtamara.doc@gmail.com

Лазутина Татьяна Николаевна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7835-4939>
t.n.lazutina@yandex.ru

Каприн Андрей Дмитриевич, д-р мед. наук,
профессор, академик РАН

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
kaprin@mail.ru

Alexey V. Leontyev, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4282-0192>
aleksleont@yandex.ru

Malika M. Khodzhbekova, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2172-5778>
malika_25@mail.ru

Aleksandr I. Khalimon.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8905-4202>
markyhaws@gmail.com

Magomed T. Kuliev.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3508-1782>
kul502@yandex.ru

Gulnara F. Khamadeeva.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4864-0643>
gulnara116@yandex.ru

Tamara L. Antonevskaya.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1255-2991>
dtamara.doc@gmail.com

Tatyana N. Lazutina, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7835-4939>
t.n.lazutina@yandex.ru

Andrey D. Kaprin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
kaprin@mail.ru

Статья поступила 10.10.2022

После доработки 30.10.2022

Принята к печати 21.11.2022

Article was received 10 October 2022

Revised 30 October 2022

Accepted for publication 21 November 2022



А.А. Ларенков 
Ю.А. Митрофанов 
М.Г. Рахимов 

Особенности и практические аспекты определения радиохимической чистоты рецепторспецифичных препаратов лютеция-177 на примере [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации —
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства России,
Живописная ул., д. 46, Москва, 123098, Российская Федерация

✉ Ларенков Антон Алексеевич; anton.larenkov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Одним из основных критериев качества радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), используемых в клинической практике, является радиохимическая чистота (РХЧ). Результаты анализа РХЧ зависят от используемой методики анализа, а также параметров детектирования, специфичных для конкретной аналитической системы. При анализе данных литературы по синтезу, фармацевтической разработке, доклиническим и клиническим исследованиям одного и того же РФЛП можно отметить существенные различия результатов определения величины РХЧ, что обуславливает актуальность тщательного выбора условий анализа и исследования их влияния на результат. **Цель работы:** сопоставление опубликованных ранее и разработанных нами методик анализа РХЧ препаратов ¹⁷⁷Lu на примере [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 для определения радиохимических примесей, а также определение параметров аналитической системы, оказывающих существенное влияние на интерпретацию полученных результатов анализа. **Материалы и методы:** в качестве модели препарата использовали образцы [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 с объемной активностью ¹⁷⁷Lu 150–4800 МБк/мл, содержащего 10–100 мкмоль/л прекурсора PSMA-617 и 30 ммоль/л натрия ацетата в качестве буферного раствора (pH 4,5). Контроль препаратов проводили методами высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и тонкослойной хроматографии. **Результаты:** показано существенное влияние выбранной методики анализа на результаты оценки РХЧ [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Профиль возможных радиохимических примесей требует применения методик ВЭЖХ-анализа с высокой разрешающей способностью. **Выводы:** разработанный и применяемый нами метод является достаточно эффективным. продемонстрировано влияние параметров детектирующей системы, в частности длины проточной кюветы, ее внутреннего объема, а также средств обработки аналитического сигнала (параметры выделения пиков, сглаживания, вычитание/подавление шума) на результаты оценки РХЧ. Данный факт требует проведения процедур валидации с учетом особенностей конкретной аналитической системы, а также демонстрирует необходимость оценки межлабораторной прецизионности в рамках внедрения и верификации аналитических методик.

Ключевые слова: радиофармпрепарат; контроль качества; радиохимическая чистота; радиохимические примеси; лютеций-177; ВЭЖХ; PSMA-617

Для цитирования: Ларенков А.А., Митрофанов Ю.А., Рахимов М.Г. Особенности и практические аспекты определения радиохимической чистоты рецепторспецифичных препаратов лютеция-177 на примере [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(4):455–467. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-455-467>

A.A. Larenkov 
Yu.A. Mitrofanov 
M.G. Rakhimov 

Features and Practical Aspects of Radiochemical Purity Determination of Receptor-Specific Lu-177 Radiopharmaceuticals as Exemplified by [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617

State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency,
46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russian Federation

✉ Anton A. Larenkov; anton.larenkov@gmail.com

ABSTRACT

Radiochemical purity (RCP) is one of the key quality criteria for radiopharmaceuticals (RPs) used in clinical practice. The results of RCP measurements depend on the analytical technique, as well as detection parameters, which are specific to a particular analytical system. When reviewing literature data on the synthesis, pharmaceutical development, preclinical and clinical trials of the same radiopharmaceutical by different authors, one may note significant variability in the RCP values obtained. Hence, it is important to carefully select analysis parameters and study their influence on the results. **The aim of the study** was to compare previously published and self-developed procedures for RCP analysis of ¹⁷⁷Lu-RPs in terms of their efficiency in the detection and quantification of possible radiochemical impurities, as well as to determine the analytical system parameters that have a significant impact on the interpretation of the analysis results, using [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 as a case study. **Materials and methods:** the study used samples of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 with a volume activity of lutetium-177 of 150–4800 MBq/mL, containing 10–100 μmol/L of the PSMA-617 precursor and 30 mmol/L of sodium acetate as a buffering solution (pH 4.5). The samples were tested by high-performance liquid chromatography (HPLC) and thin-layer chromatography in the conditions described in the literature and developed in the course of the work. **Results:** the study showed a significant influence of the chosen analytical procedure on the results of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 RCP assessment. The profile of possible radiochemical impurities requires the use of high-resolution HPLC techniques. **Conclusions:** the analytical procedure developed and applied by the authors is quite effective. The results of RCP assessment are influenced by the detection system parameters, such as the length and inner diameter of the flow cell and the means of analytical signal processing (peak extraction parameters, smoothing parameters, and noise subtraction/suppression). This fact necessitates validation considering the characteristics of a particular analytical system and demonstrates the need to assess interlaboratory precision in the framework of the implementation and verification of analytical procedures.

Key words: radiopharmaceutical product; quality control; radiochemical purity; radiochemical impurities; lutetium-177; HPLC; PSMA-617

For citation: Larenkov A.A., Mitrofanov Yu.A., Rakhimov M.G. Features and practical aspects of radiochemical purity determination of receptor-specific Lu-177 radiopharmaceuticals as exemplified by [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):455–467. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-455-467>

Введение

Применение лекарственных препаратов для таргетной радионуклидной терапии (РНТ), эффективность которых установлена в ходе клинических испытаний, в настоящее время признается безопасным, экономически и логистически конкурентоспособным методом лечения первичного рака,

а также отдаленных метастазов [1]. Большинство применяемых и разрабатываемых сегодня радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) для РНТ содержат β-излучающие радионуклиды, среди которых ¹⁷⁷Lu представляется одним из наиболее перспективных благодаря его ядерно-физическим свойствам, а также

отработанным методам получения в необходимых количествах [2–4]. В мировой клинической практике одобрены для применения два РФЛП на основе ^{177}Lu : [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE (оксодотреотид, Lutathera® [5]; РНТ нейроэндокринных опухолей) и [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (випивотида тетраксетан¹, Pluvicto™; РНТ метастатического кастратрезистентного рака предстательной железы). В настоящее время количество препаратов для РНТ составляет примерно одну треть от общего количества РФЛП на мировом фармацевтическом рынке. Однако ожидается, что в ближайшие годы этот сегмент рынка будет расти с двузначным годовым темпом роста из-за увеличения применения терапевтических радионуклидов при различных патологических состояниях. Разработка новых терапевтических РФЛП с ^{177}Lu активно продолжается. Основная номенклатура применяемых и разрабатываемых сегодня РФЛП на основе ^{177}Lu представлена низкомолекулярными лигандами к различным рецепторам (агонисты и антагонисты на основе разнообразных пептидов, пептидомиметиков, витаминов, небольших молекул), а также модифицированными моноклональными антителами и их фрагментами.

Используемые в клинической практике РФЛП для выпуска должны соответствовать высоким критериям качества, ключевым среди которых является радиохимическая чистота (РХЧ). Многие применяемые сегодня РФЛП не имеют ни регистрационного удостоверения², ни отдельной (частной) фармакопейной статьи в национальных и международных фармакопеях, поэтому для контроля качества и клинического применения данных РФЛП необходимо руководствоваться требованиями общих фармакопейных статей. Выбор и рутинное использование того или иного метода (методики) анализа РХЧ при контроле качества РФЛП, изготавливаемого на месте для применения непосредственно в медицинской организации, целиком и полностью остается за данной организацией. Однако выполняемые в рамках контроля качества измерения часто основаны на параметрах детектирования, специфичных для конкретной аналитической системы. При анализе данных литературы по синтезу, фармацевтической разработке, доклиническим и клиническим

исследованиям одного и того же РФЛП различных групп исследователей можно обратить внимание на существенные различия представленных результатов определения величины РХЧ. Сложность в сопоставлении результатов обусловлена в первую очередь выбором различных методов анализа. При этом даже при проведении мультицентровых клинических исследований одного РФЛП, когда различные группы используют одни и те же стандартизированные методы синтеза и анализа, но различные системы (хроматографы, хроматограмм-сканеры) и средства детектирования радиоактивности, возникают различия в определяемых уровнях РХЧ препаратов [1].

Радиохимическая чистота — основной критерий качества РФЛП — является относительной величиной, выражающей отношение активности радионуклида, который присутствует в препарате в заявленной химической форме основного вещества, к общей активности радионуклида в этом препарате. Определение РХЧ требует эффективного разделения различных химических соединений для количественного (в относительных единицах) определения индивидуальных примесей в препарате, с которыми ассоциирована активность используемого радионуклида, и расчета процента активности, связанной с основной химической формой. При этом требование к РХЧ должно выполняться в течение всего срока годности, а для определения РХЧ, в принципе, могут быть использованы различные методы физико-химического анализа: бумажная, тонкослойная, газовая, высокоэффективная жидкостная хроматография, электрофорез и др.³ Основными методами определения РХЧ сегодня являются тонкослойная хроматография (ТСХ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с радиометрическим детектированием. ТСХ является достаточно просто реализуемым методом, позволяющим быстро определить уровень радиохимической конверсии радионуклида (выход реакции синтеза), а также установить содержание непрореагировавшей (ионной/свободной) и гидролизованной (коллоидной; в случае радионуклидов-металлов) форм радионуклида. Эффективность метода ВЭЖХ в анализе РФЛП вызывает ряд дискуссий. Несмотря на практически повсеместное

¹ Novartis Pluvicto™ approved by FDA as the first targeted radioligand therapy for treatment of progressive, PSMA-positive, metastatic, castration-resistant prostate cancer. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-pluvictotm-approved-fda-first-targeted-radioligand-therapy-treatment-progressive-psma-positive-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer>

² Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях».

³ ОФС.1.11.0001.15 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

использование ВЭЖХ при определении РХЧ различных РФЛП, возникают сложности, связанные с необходимостью наличия у радионуклида подходящих для детектирования γ -линий (актуально в случае α -излучателей), невозможностью определения радиохимических примесей в форме коллоидов, неоднозначностью метода в отношении ионных форм радионуклида и в целом с определением и гарантией полноты выхода активности вводимой в хроматограф пробы (введено/найдено, *recovery*). Однако только метод ВЭЖХ позволяет получить необходимую информацию по содержанию в препарате родственных радиохимических примесей, продуктов деградации векторной молекулы, соотношению возможных форм энантиомеров и диастереомеров и т. п. Как правило, для большинства РФЛП при анализе РХЧ используют комбинацию методов тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии ТСХ и ВЭЖХ.

Радиохимические примеси в РФЛП могут образовываться в результате:

- переноса радиохимических примесей из раствора радионуклида (радиоактивного предшественника) в ГЛФ РФЛП в процессе синтеза;
- последующих химических реакций, зависящих от условий проведения синтеза и параметров реакционной среды (кислотность, температура, время, вспомогательные компоненты);
- неполного препаративного разделения реакционной смеси после синтеза;
- ионизирующего излучения радионуклида (авторадиолиз);
- химических изменений в процессе хранения.

Поскольку для синтеза монодозы РФЛП [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 используют активности ^{177}Lu от 2 до 8 ГБк (как правило 6–7,4 ГБк [6–8]), а в ряде случаев проводят синтез препарата из расчета на несколько пациентов (в работе [9], например, приведена методика синтеза препарата с активностью ^{177}Lu 40,0 $\pm$ 5,5 ГБк), то процессы радиолиза в ходе получения готовой лекарственной формы (ГЛФ) [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 и ее хранения приобретают существенное влияние [10]. Сравнивая результаты исследований по стабильности ГЛФ [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 во времени (например, [9–16]), можно заметить несоответствие в величине определяемой РХЧ препарата

(и представленных первичных хроматографических данных) как на момент приготовления, так и в процессе хранения. Так, например, в работах [9] и [15] при определении стабильности [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 различие в величине РХЧ на вторые сутки хранения составляет около 30%: ~94 и ~60% соответственно в [9] и [15], притом что в работе [15] препараты готовили в аскорбатном буфере, который является радиопротектором. Существенная разница наблюдается и в детектируемом профиле, и в количестве примесей. Также можно отметить разницу в характеристиках пиков основного вещества на представленных хроматограммах (фактор асимметрии, ширина у основания и т. д.). При учете всех возможных вариаций в составе препаратов (объем, концентрация радиоактивности, количество прекурсора, природа и количество радиопротектора, температура синтеза и хранения) одним из основных и наиболее вероятных объяснений расхождения данных является именно различие в используемых методах анализа РХЧ, а также в трактовке получаемых радиохроматограмм [10].

В отношении РФЛП, для которых существуют отдельные статьи в национальных или международных фармакопеях, разработанные испытания и методики являются официально утвержденными. По согласованию с уполномоченным органом при контроле качества лекарственных средств могут использоваться альтернативные методики⁴. Альтернативные методики, включаемые в спецификации качества производителя и (или) нормативные документы по качеству, должны обеспечивать возможность принятия такого же однозначного решения о соответствии лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи, как и при использовании официальных методик. Пригодность альтернативных методик подтверждается путем проведения валидации по тем же валидационным характеристикам, что и для фармакопейных методик. В случае сомнений и разногласий следует опираться только на результаты анализа, полученные с использованием фармакопейных методик⁵. Таким образом, даже для включенных в фармакопею РФЛП допускается использовать как фармакопейные, так и альтернативные методики количественного определения действующего вещества⁶. В отношении РФЛП

⁴ ОФС.1.1.0012.15 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

⁵ General notices. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2021.

1.1 Общие положения. Фармакопея Евразийского экономического союза. 2020.

⁶ ОФС.1.1.0026.19 Лекарственные препараты. Утверждена Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.03.2019 № 185 «Об утверждении общей фармакопейной статьи и фармакопейной статьи».

на основе лютеция-177 и низкомолекулярных лигандов к простат-специфическому мембранному антигену (ПСА, PSMA) на сегодняшний день в рекомендациях Европейской ассоциации ядерной медицины (European Association of Nuclear Medicine, EANM) четко сформулировано лишь требование к РХЧ $\geq 98\%$, обусловленное возможным присутствием в препарате примеси свободного $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}^{3+}$, а измерение РХЧ должно выполняться как методом ТСХ, так и методом ВЭЖХ [6, 17]. В отсутствие фармакопейных требований к допустимой величине РХЧ, профилю примесей и их предельному содержанию установление критериев приемлемости по этому показателю качества проводится изготовителем РФЛП на основании данных литературы и собственных экспериментальных данных и становится самостоятельной задачей.

Сложности, связанные с сопоставлением результатов анализа РХЧ, полученных с использованием различных методов, характерны для многих РФЛП [18]. Зачастую анализ, выполненный каким-либо одним, даже фармакопейным методом, может указывать на высокую РХЧ препарата и пригодность его для клинического применения, тогда как анализ более точным и детально подобранным методом позволит установить, что реальная РХЧ препарата ниже допустимых пределов [19]. Таким образом, определение истинной радиохимической чистоты РФЛП становится весьма нетривиальной задачей, ставящей перед исследователем и изготовителем ряд химических, технических и нормативных сложностей и ограничений, а качество готового РФЛП полностью зависит от квалификации и компетенции персонала, задействованного как в синтезе, так и в анализе.

Цель работы — сопоставление опубликованных ранее и разработанных нами методик анализа РХЧ препаратов ^{177}Lu на примере $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ для определения радиохимических примесей, а также определение параметров аналитической системы, оказывающих существенное влияние на интерпретацию полученных результатов анализа.

Материалы и методы

$[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$ в 0,04 М растворе HCl с объемной активностью 49,3 ГБк/мл и удельной активностью не менее 1850 ГБк/мг был получен от ГП «Радиофармацевт» (Институт ядерной физики Академии наук Республики Узбекистан). Прекурсор PSMA-617 (ABX advanced biochemical compounds GmbH) был любезно предоставлен ООО «Центр молекулярных исследований».

Для приготовления препарата $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ к навеске PSMA-617 (10–100 мкг) добавляли 0,06 М раствор натрия ацетата (фарм., PanReac), деионизованную воду и аликвоту раствора радионуклида (150–5000 МБк ^{177}Lu). Препарат выдерживали в термошейкере (Bioer mixer MB-102, BIOER Technology) при 75–95 °C в течение 10–30 мин. Конечная концентрация натрия ацетата в реакционной смеси — 0,03 моль/л, pH $4,50 \pm 0,05$.

Для ВЭЖХ-анализа препаратов использовали хроматограф Prominence LC20 (Shimadzu Europa GmbH). Радиометрическое детектирование проводили с помощью системы MiniScan (Eckert & Ziegler Eurotope GmbH) в режиме радио-ВЭЖХ. Хроматографические колонки и программы градиентного режима, использованные в работе, указаны в таблице 1. Для анализа препаратов методом ТСХ использовали сканирующую систему miniGita (Elysia-Raytest GmbH) с радиометрическим детектированием. Условия анализа ТСХ 1: неподвижная фаза — силикагель на алюминиевой подложке (Merck KGaA, кат. № 105553), элюент — смесь ацетонитрила с водой 50 об.%. В данной системе фактор удерживания (R_f) несвязанного ^{177}Lu — $0 \pm 0,05$; R_f $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ — $0,80 \pm 0,05$. Условия анализа ТСХ 2: неподвижная фаза — полоски из импрегнированного силикагелем стекловолокна ITLC-SG (Agilent), элюент — водный раствор лимонной кислоты 0,05 М. В данной системе R_f несвязанного ^{177}Lu — $0,9 \pm 0,05$; R_f $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ — $0,05 \pm 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате сравнительных экспериментов по анализу препаратов $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ различного состава методом ВЭЖХ, с учетом литературных данных по возможным радиохимическим примесям в исследуемом препарате, нами была определена достаточно быстрая и эффективная методика анализа (условия II, табл. 1, рис. 1). Используемая в процессе синтеза аналитическая активность ^{177}Lu позволяет, с одной стороны, минимизировать процессы радиолиза в образце и, как следствие, образование примесей, связанных с радиолитической деградацией векторной молекулы, с другой стороны, является достаточной для эффективного детектирования распределения (радио)химических форм ^{177}Lu в препарате с помощью выбранной методики.

Помимо основного пика (время удерживания $R_t = 7,2 \pm 0,1$ мин), соответствующего комплексу $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$, на хроматограмме также присутствуют три пика радиохимических

Таблица 1. Условия проведения ВЭЖХ-анализа

Table 1. HPLC conditions

№ No.	Колонка Column	Программа градиентного режима элюирования в двухкомпонентной системе растворителей (А:В), скорость потока* Two-solvent gradient program (A:B), flow rate*
I	Chromolith® Merck RP-18e 100×4,6 мм (mm), 2 мкм (μm), 130 Å	0–1–10–15 мин (min) = 5–5–80–5 %B**, 2 мл/мин (mL/min) [16]
II	Phenomenex® Luna 150×3 мм (mm), 5 мкм (μm), 100 Å	0–5–15–20 мин (min) = 17–25–25–17 %B**, 0,75 мл/мин (mL/min) (модификация метода № 3, описанного в [19] / <i>modified method 3 from [19]</i>)
III	Phenomenex® Jupiter 250×4,6 мм (mm), 5 мкм (μm), 300 Å	0–1–25–27–29–32 мин (min) = 5–5–50–95–95–5 %B**, 1 мл/мин (mL/min) [16]
IV	Phenomenex® Jupiter 250×4,6 мм (mm), 5 мкм (μm), 300 Å	0–20–25–25,01–30 мин (min) = 15–100–100–15–15 %B**, 1 мл/мин (mL/min) [10]
V	Phenomenex® Jupiter 250×4,6 мм (mm), 5 мкм (μm), 300 Å	0–13–13,5–21 мин (min) = 15–72–15–15 %B**, 0,85 мл/мин (mL/min) (модификация метода IV [10] / <i>modified method IV from [10]</i>)
VI	Phenomenex® Jupiter 150×4,6 мм (mm), 3 мкм (μm), 300 Å	0–8–9–14–15 мин (min) = 24–24–60–60–24 %B**, 0,6 мл/мин (mL/min) ⁷
VII	Phenomenex® Luna 150×3 мм (mm), 5 мкм (μm), 100 Å	0–2–11–14–15 мин (min) = 18–18–60–60–18 %B**, 0,6 мл/мин (mL/min) (метод № 1, описанный в [19] / <i>method 1 from [19]</i>)

* «...мин = ...%B» — обозначение изменения объемной концентрации растворителя В в смеси, поступающей на колонку с заданной скоростью потока (мл/мин) в соответствии со временем, прошедшим с начала анализа.

** А — водный раствор трифторуксусной кислоты (ТФУ) 0,1 об.%; В — раствор ТФУ в ацетонитриле 0,1 об.%.
*** А — водный раствор ТФУ 0,1 об.%; В — метанол.

* «...min = ...%B» — notation of the time-dependent change of solvent B concentrations in the mixture flowing through the column at the defined rate (mL/min).

** A—trifluoroacetic acid (TFA) aqueous solution, 0.1% (v/v); B—TFA in acetonitrile, 0.1% (v/v).

*** A—TFA aqueous solution, 0.1% (v/v); B—methanol.

примесей ($R_t = 7,8; 8,2$ и $8,8$ мин соответственно). Данные радиохимические примеси были идентифицированы в недавнем исследовании как продукты структурного изменения фармакофора векторной молекулы PSMA-617 — Glu-C(O)-Lys

[16]. Образующиеся примеси являются результатом спонтанной термически опосредованной конденсации фрагмента Glu-C(O)-Lys, приводящей к образованию трех различных пятичленных циклических форм.

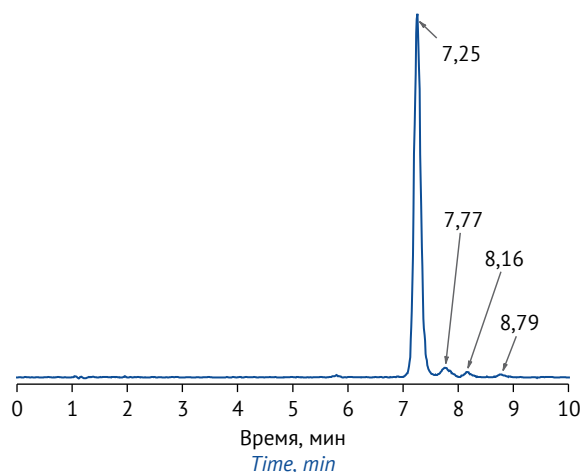


Рис. 1. Репрезентативная хроматограмма образца $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ (150 МБк/мл). Условия анализа № II (согласно таблице 1) с радиометрическим детектированием

Fig. 1. A typical chromatogram of $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ (150 MBq/mL), obtained by method II (see Table 1) with radio-metric detection

Результаты серийного синтеза и анализа $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ показали, что суммарное количество активности ^{177}Lu , ассоциированное с этими радиохимическими примесями, может составлять $\geq 5\%$ (в отдельных случаях 10–12%). Таким образом, РХЧ препарата $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ снижается до уровня ниже условного принятого показателя приемлемости 95% даже при практически количественном уровне радиохимической конверсии ($\geq 99,5\%$). Авторами работы [16] в экспериментах *in vitro* на культурах клеток LNCaP было показано отсутствие аффинности этих циклических форм к рецептору ПСМА, а ВЭЖХ-анализ образцов мочи человека показал быструю экскрецию этих форм почками. Присутствие данных примесей снижает рецепторспецифичное накопление активности ^{177}Lu из РФЛП в целевых клетках-мишенях. Поэтому выбор метода анализа для контроля РХЧ следует проводить с учетом возможности идентификации этих примесей, как минимум на стадии отработки параметров

⁷ Monograph 2485 Gallium (^{68}Ga) Edotreotide Injection. European Pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg: EDQM; 2019.

процесса синтеза с целью минимизации их количества в готовом препарате.

Было показано, что образование побочных продуктов в основном зависит от температуры реакции, а не от pH или продолжительности инкубирования реакционной смеси в процессе синтеза препарата. В свою очередь, для таких молекул, как PSMA-617 и других DOTA-конъюгированных прекурсоров, повышенная температура необходима для инкорпорирования ^{177}Lu и достижения приемлемого уровня радиохимической конверсии. Повышение температуры реакции приводит к более полной радиохимической конверсии, однако также провоцирует сопутствующее увеличение образования циклических побочных продуктов. При этом на величину радиохимической конверсии помимо температуры способны влиять такие параметры, как pH, природа буферного агента, концентрация основных и вспомогательных веществ, а также длительность проведения синтеза. Поэтому оптимизация параметров синтеза как в аспекте достижения высокого уровня радиохимической конверсии, так и снижения образования циклических примесей представляется вполне решаемой задачей. Ключевым моментом здесь также остается наличие эффективного метода анализа РХЧ.

На рисунке 2 представлены результаты анализа методом ВЭЖХ одного и того же препарата ^{177}Lu -PSMA-617 сразу после приготовления при разных условиях анализа. Представленные данные подтверждают, что результаты анализа крайне чувствительны к выбранной методике анализа и меняются от приемлемых значений ($\geq 95\%$) до абсолютно неудовлетворительных. Высокие значения РХЧ могут быть получены лишь в тех условиях анализа, при использовании которых не наблюдается эффективного разрешения и детектирования различных радиохимических форм (включая родственные примеси), и разрешающая способность метода ВЭЖХ оказывается сопоставимой с разрешающей способностью метода ТСХ. Низкие же значения РХЧ (по сути, более близкие к реальной картине распределения радиохимических форм) являются результатами анализа препарата с использованием методик с большей разрешающей способностью.

Объем и объемная активность аликвоты препарата, вводимой в ВЭЖХ-систему, внутри каждой серии анализов были одинаковыми (с учетом длительного периода полураспада ^{177}Lu). Современные детектирующие системы позволяют проводить «сглаживание» методом

скользящего среднего («усреднение по соседству» или смежное усреднение – *adjacent averaging*). На рисунке 3 показано, что расширение диапазона, по которому проводится усреднение, приводит к слиянию неполностью разрешенных пиков примесей, и полученный пик может ошибочно интерпретироваться как асимметричный пик одного вещества. Это может привести к завышению содержания определяемого по таким данным основного компонента (завышение значения РХЧ).

Методика I (табл. 1) является одним из классических «быстрых» методов анализа препаратов. Следует обратить внимание на то, что скорость потока растворителя составляет 2 мл/мин. При малом объеме измерительной ячейки разделенные компоненты находятся в ней недостаточно долго, что приводит к уменьшению высоты пиков и снижению отношения сигнал/шум. Увеличение объема ячейки, с одной стороны,

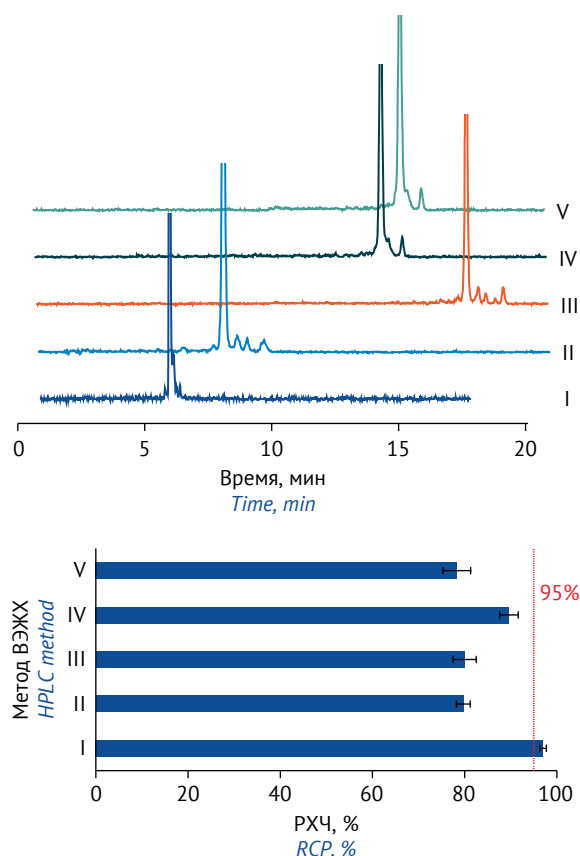


Рис. 2. Хроматограммы ^{177}Lu -PSMA-617 (условия анализа обозначены римскими цифрами и соответствуют указанному в таблице 1) и полученные значения радиохимической чистоты (РХЧ) препарата. Красной линией показан показатель приемлемости РХЧ $\geq 95\%$

Fig. 2. Chromatograms of ^{177}Lu -PSMA-617 and corresponding radiochemical purity (RCP) values (test conditions are indicated with Roman numbers and correspond to Table 1). The red line marks the RCP acceptance criterion of $\geq 95\%$

приводит к более длительному накоплению сигнала от одного компонента, а с другой — к сливанию сигналов от разных компонентов, даже если они и разрешены. На примере анализа $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ (рис. 4) показано влияние объема измерительной ячейки на разрешение пиков. Увеличение объема ячейки при проведении анализа по методике I позволило выявить несвязанный ^{177}Lu (рис. 4а, пунктир, $R_t \sim 1$ мин, 3–4%), в то же время разделение пика примеси с $R_t \sim 5,2$ мин и основного пика не произошло. Данный эффект для капилляра может быть минимизирован повышением объемной активности анализируемого препарата. Аналогично, при использовании условий методики II три примесных пика слились в «хвост» основного (фактор асимметрии >3).

Таким образом, помимо собственно выбранной методики анализа РХЧ методом ВЭЖХ, не менее важными факторами являются как параметры детектирования, реализованные в конкретной ВЭЖХ-системе (тип детектора, чувствительность, объем измерительной ячейки), так и способ обработки аналитического сигнала (интегрирование площади пиков, параметры сглаживания, вычитание/подавление шума), влияющие на качество и интерпретацию полученных хроматограмм.

Образование радиохимических примесей циклизации фармакофора PSMA-617 (и других родственных молекул) обусловлено свойствами самой молекулы прекурсора, может происходить при синтезе с различными радионуклидами-металлами независимо от используемого количества радиоактивности. Однако общим фактором образования радиохимических примесей всех терапевтических РФЛП с ^{177}Lu (независимо от природы молекулы-прекурсора) является радиолит. Как было сказано выше, для

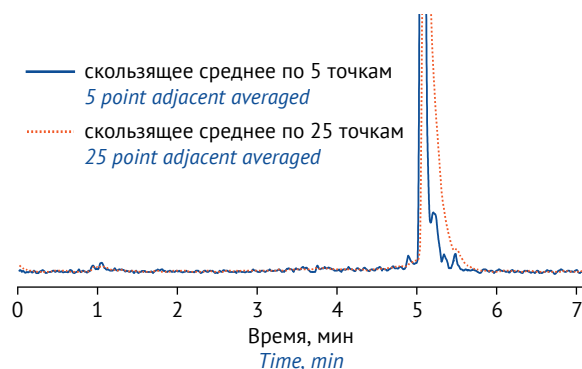


Рис. 3. Влияние настроек сглаживания сигналов радиометрического детектора на разрешение пиков

Fig. 3. The influence of radio-signal smoothing on the resulting peak resolution

приготовления одной дозы $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ используют, как правило, до 8 ГБк ^{177}Lu [6–8], и для поддержания РХЧ препарата в условиях высоких дозовых нагрузок, создаваемых используемым радионуклидом, в составе ГЛФ необходимо использовать различные антиоксиданты/радиопротекторы. Рассмотрение конкретных антиоксидантов, применяемых в синтезе $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ и других РФЛП на основе ^{177}Lu , выходит за рамки настоящей статьи, однако оценка их эффективности и, как следствие, правильности выбора ГЛФ, основана также на определении РХЧ во времени. При этом примеси, образующиеся в процессе радиолитической деградации векторной молекулы, достоверно не могут быть определены методом ТСХ, и метод ВЭЖХ в данном случае становится практически безальтернативным.

На рисунке 5 представлена хроматограмма препарата $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ (объемная активность ^{177}Lu — 4,8 ГБк) на момент окончания синтеза, проведенного без использования каких-либо радиопротекторов. Помимо пика, соответствующего целевой форме $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$, а также уже описанных выше трех пиков примесей, образующихся из-за циклизации векторной молекулы, на хроматограмме можно

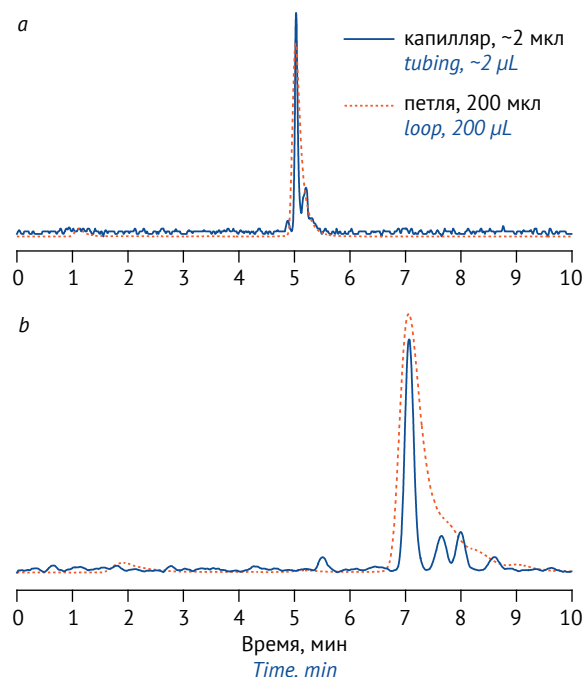


Рис. 4. Влияние конфигурации измерительной ячейки на разрешающую способность методик (а — условия анализа I, б — условия анализа II в соответствии с данными таблицы 1)

Fig. 4. The influence of flow-cell parameters (volume) on the resolution of methods (a — test conditions I, b — test conditions II as described in Table 1)

идентифицировать как минимум еще 10 примесных радиохимических форм, образующихся в процессе радиолитической деградации молекулы РФЛП. Суммарно практически половина всей активности ^{177}Lu в препарате (46%) ассоциирована с химическими формами, отличными от основной рецепторспецифичной молекулы. Таким образом, использование радиопротекторов в составе РФЛП с ^{177}Lu , а также эффективный аналитический контроль образования продуктов радиолитической деградации векторной молекулы является крайне важной задачей.

Данная проблема описана в ряде исследований и касается не только терапевтических РФЛП. Так, например, в работе L. Ми и соавт. [19] представлены результаты определения РХЧ препарата ^{68}Ga –DOTATOC методом ВЭЖХ при различных условиях анализа, позволяющих оценить примеси радиолитической деградации молекулярного вектора (рис. 6).

На рисунке 7 представлены результаты анализа препарата ^{177}Lu –PSMA-617, приготовленного в отсутствие радиопротекторов; объемная активность препарата составляла 460 МБк/мл, концентрация прекурсора – 100 мкмоль/л. Анализ препарата проводили различными методами

на следующие сутки после приготовления с целью получения данных о распределении примесей, образующихся вследствие авторадииолиза. Полученные результаты анализа позволяют продемонстрировать, что корректность определения радиолитических примесей в РФЛП на основе ^{177}Lu зависит от выбранной методики. Неверный выбор условий анализа может привести, в частности, к неправильному определению срока годности ГЛФ.

В аспекте оптимизации процесса выпуска РФЛП логичным представляется сокращение продолжительности анализа препарата. Это позволяет провести серию последовательных анализов одного препарата для более достоверной оценки РХЧ и содержания радиохимических примесей (с учетом всей условности понятия «внутрилабораторная прецизионность» применительно к анализу методом ВЭЖХ на одном приборе в условиях достаточно быстро меняющихся во времени характеристик высокоактивных РФЛП). При этом желательно сохранение или улучшение характеристик методики анализа и получаемых хроматограмм (разрешение, отношение сигнал/шум, эффективность, линейность и т. д.)⁸. Условия анализа, описанные

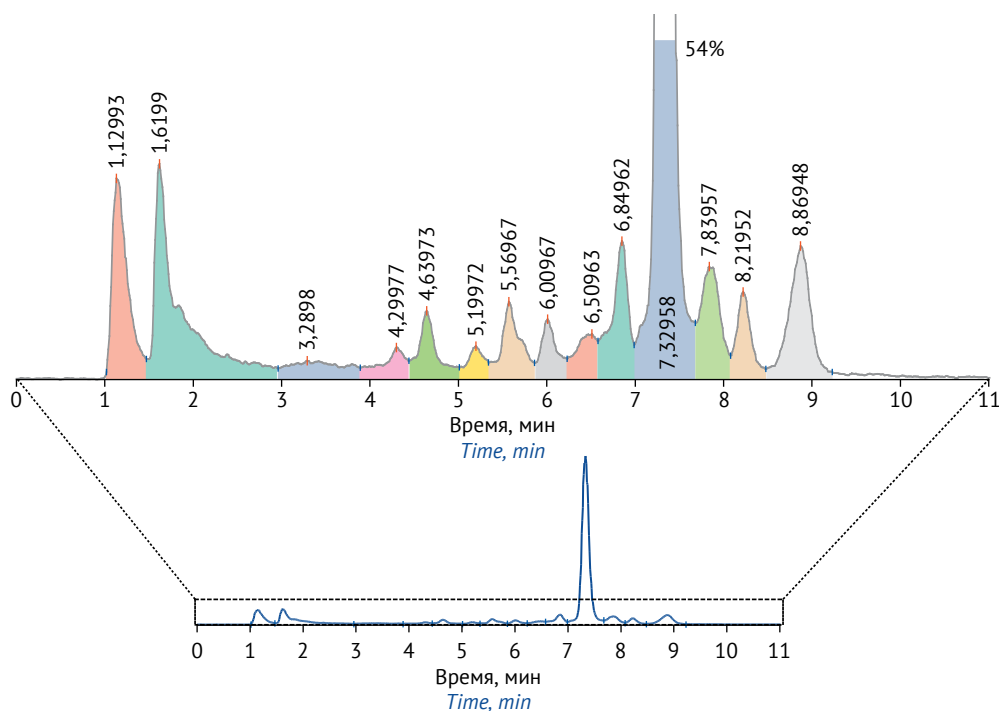


Рис. 5. Хроматограмма препарата ^{177}Lu –PSMA-617 на момент приготовления без использования радиопротекторов. Начальная активность препарата 4,8 ГБк/мл, концентрация прекурсора PSMA-617 – 100 мкмоль/л (100 мкг/мл), условия анализа № II (согласно таблице 1) с радиометрическим детектированием

Fig. 5. Radio-HPLC of freshly prepared ^{177}Lu –PSMA-617 with the initial activity of 4.8 GBq/mL and 100 $\mu\text{mol/L}$ (100 $\mu\text{g/mL}$) PSMA-617, obtained with method II as described in Table 1; no radioprotective agents added

⁸ ОФС.1.2.1.2.0001.15 Хроматография. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

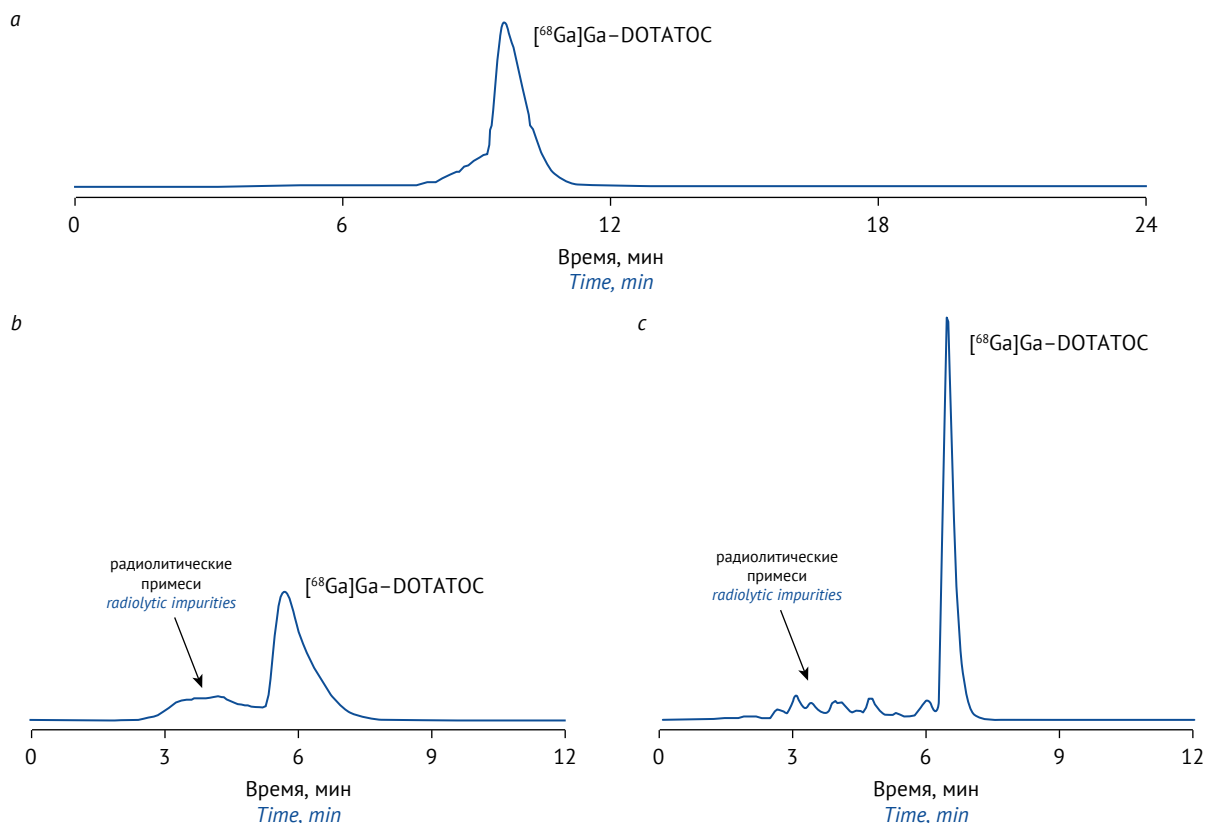


Рис. 6. Радио-ВЭЖХ-хроматограммы препарата $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATOC}$ с начальной активностью 1,3 ГБк, полученные при различных условиях анализа: а – согласно требованиям Европейской фармакопеи⁹, b и c – разработанные Л. Му с соавт. [19]

Fig. 6. Radio-HPLC of $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATOC}$ with an initial activity of 1.3 GBq, obtained in three different conditions: method a is from the European Pharmacopoeia⁹; methods b and c are by L. Mu et al. [19]

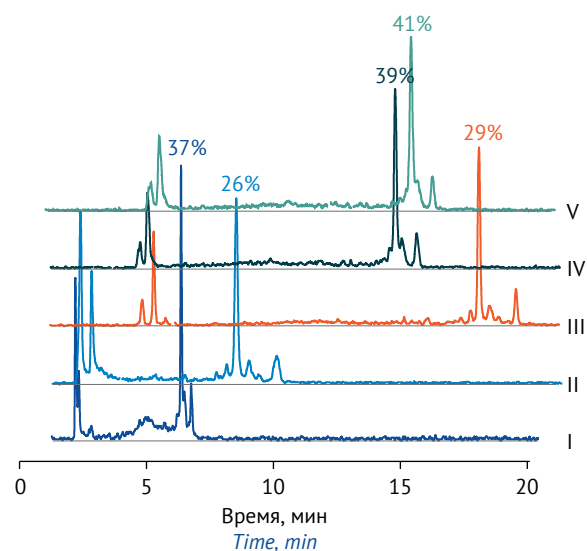


Рис. 7. Хроматограммы образца $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$, подвергшегося существенному авторадииолузу (условия анализа обозначены римскими цифрами и соответствуют указанным в таблице 1)

Fig. 7. Chromatograms of autoradiolytically degraded $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ (test conditions are indicated with Roman numbers and correspond to Table 1)

в литературе и позволяющие эффективно разделить различные радиохимические примеси в ^{177}Lu -РФЛП (например, III и IV), требуют достаточно продолжительного времени хроматографирования, чтобы получаемые с их помощью результаты не считались параллельными в условиях постоянно растущей поглощенной дозы терапевтических РФЛП с клиническими активностями радионуклида.

На рисунке 7 показано, что при продолжительном анализе (методики III–V) выход радиохимических примесей, являющихся продуктами радиолитического распада, происходит равномерно между основными формами ^{177}Lu (свободный радионуклид и основной радиокопюгат). При низком отношении сигнал/шум возможно ошибочное завышение значения РХЧ препарата, а разрешение пиков, скорее всего, не будет соответствовать установленным фармакопейным требованиям. Так, например, при использовании методик III и V площадь под средней частью хроматограммы составляет 28% от всей площади хроматограммы (базовая линия выведена на уровень шума до первого пика).

⁹ Monograph 01/2013:2482 Gallium (^{68}Ga) Edotreotide Injection. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: EDQM; 2013.

Методики I и II являются хорошей альтернативой по продолжительности анализа, которая сокращена примерно вдвое. Дополнительным преимуществом методики II является возможность собрать радиолитические примеси в относительно узкий пик в начале хроматограммы, который хорошо разрешен с пиком радиоконъюгата. Асимметричность пика примесей связана с различием структур продуктов радиолитиза, а следовательно, и их липофильности. При использовании методики I пик радиолитических примесей более сформирован (по сравнению с тем же пиком, который может быть получен при использовании методик III–V), однако он все так же слишком близок к основному пику (рис. 7).

Таким образом, было бы необъективным рекомендовать какую-то одну конкретную методику для проведения анализа РХЧ $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ и других ^{177}Lu -РФЛП методом ВЭЖХ. Как было отмечено, выбор методики анализа и ее использование в контроле качества РФЛП, изготавливаемых на месте, остается за конкретной организацией. Однако при этом критически важно учитывать описанные выше особенности анализа РХЧ, наглядно продемонстрированные на примере $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$, с учетом конкретных параметров ВЭЖХ-системы, имеющейся в лаборатории (доступные хроматографические колонки, параметры детектора и измерительной ячейки, программное обеспечение), для обеспечения высокого качества изготавливаемых РФЛП по показателю радиохимической чистоты.

Следует также обратить внимание на особенности определения примеси свободного (несвязанного) $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}^{3+}$ из-за неоднозначности результатов анализа, получаемых методом

ВЭЖХ в отношении ионных форм радионуклида (показана возможность необратимой сорбции данных форм на хроматографических колонках, искажающей результат анализа). Если в случае РФЛП на основе ^{68}Ga о данном эффекте было сообщено лишь относительно недавно [20, 21], то в случае РФЛП с ^{177}Lu предостережения высказывались практически с самого начала их разработки и применения ВЭЖХ-методик анализа [13, 22–24].

В данной работе нами была определена корреляция между результатами ТСХ и ВЭЖХ-анализа содержания свободного ^{177}Lu в препарате $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$. Для этого непосредственно перед анализом к свежеприготовленному препарату добавляли аликвоту раствора $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$, pH $4,50 \pm 0,05$. При этом учитывали разбавление $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$, моделируя таким образом препарат с низким уровнем радиохимической конверсии радионуклида. На рисунке 8 показано, что в диапазоне 0–30% несвязанный ^{177}Lu представлен на хроматограмме (условия анализа II) в виде узкого пика. При высокой корреляции между результатами ТСХ- и ВЭЖХ-анализа ($R^2 \geq 0,998$) показано, что $23 \pm 3\%$ свободного ^{177}Lu неспецифически сорбируется на колонке, о чем свидетельствует значение углового коэффициента уравнения линейной регрессии.

Таким образом, адекватный анализ содержания свободного $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}^{3+}$ в ^{177}Lu -РФЛП с помощью метода ВЭЖХ весьма проблематичен. Одним из возможных решений данной проблемы может быть добавление хелатирующего агента (например, диэтилентриаминпентауксусной кислоты) в состав ГЛФ [24] или проведение пробоподготовки перед анализом по такому же принципу.

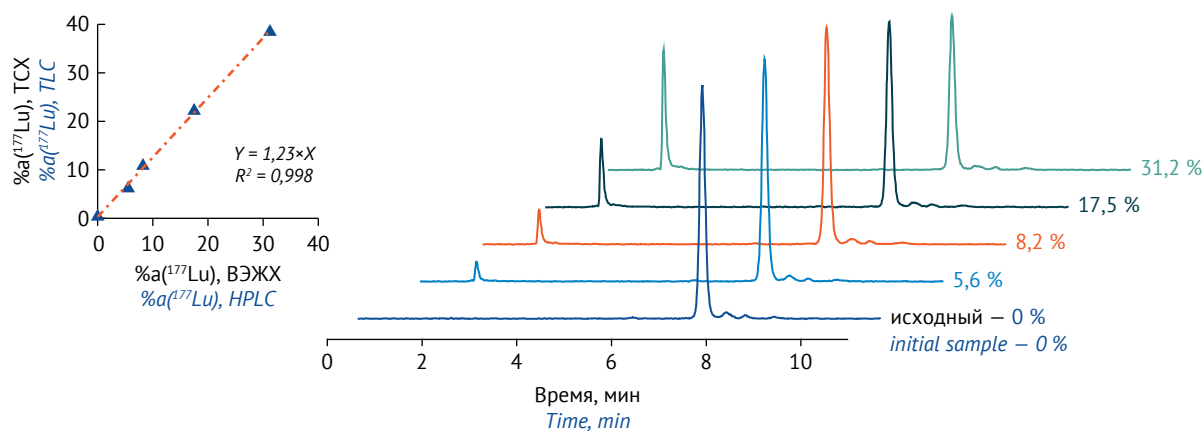


Рис. 8. Результаты анализа образцов $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ методом ВЭЖХ (условия анализа II по таблице 1) с различным содержанием несвязанного ^{177}Lu (ось z) и корреляция между результатами ТСХ- и ВЭЖХ-анализа (%a — активность, %)

Fig. 8. Results for $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ samples containing various amounts of unbound $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}^{3+}$ (z-axis), obtained with method II as described in Table 1; and the HPLC–TLC correlation (%a — activity, %)

Закключение

Выбор эффективного метода (методики) определения радиохимической чистоты РФЛП, позволяющего получать достоверные результаты анализа, является залогом высокого качества выпускаемого препарата. В случае рецепторспецифических препаратов на основе ^{177}Lu и других радионуклидов металлов комбинирование различных методов (ТСХ и ВЭЖХ) просто необходимо ввиду особенностей и природы возможных радиохимических примесей. Выбор какого-либо одного метода анализа является заведомым искажением результатов анализа. Критически важно учитывать описанные на примере [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 особенности анализа РХЧ при выборе методики анализа, чтобы иметь возможность достоверно идентифицировать возможные специфические радиохимические примеси. Важными параметрами, которые могут повлиять на обнаружение радиоактивности при проточном детектировании в условиях ВЭЖХ-анализа и поэтому должны быть валидированы и стандартизированы (даже при внедрении уже опробованной ранее и описанной в литературе и (или) утвержденной согласно

нормативному документу методики), являются скорость счета и эффективность детектора, разность выходов для γ -квантов различных энергий (кэВ), время отклика детектора, частота дискретизации аппаратного/программного обеспечения, собственный шум, расстояние между детектором и потоком (проводящей магистралью), длина проточной кюветы, ее внутренний диаметр и объем, а также средства обработки аналитического сигнала (параметры: выделение пиков, сглаживание, вычитание/подавление шума), влияющие на качество и интерпретацию полученных хроматограмм. Чтобы иметь возможность сравнивать результаты анализа РХЧ, полученные в различных учреждениях (например, при мультицентровых клинических исследованиях), необходимо проводить сравнение параметров используемого аналитического оборудования. Таким образом, межлабораторная прецизионность (воспроизводимость) аналитической методики становится важным валидационным параметром, оценку которого рекомендуется проводить с использованием одного и того же образца РФЛП, что в случае препаратов ^{177}Lu представляется вполне реализуемым.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dolgin E. Radioactive drugs emerge from the shadows to storm the market. *Nat Biotechnol.* 2018;36(12):1125–7. <https://doi.org/10.1038/nbt1218-1125>
2. Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(9):589–608. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0073-9>
3. Herrero Álvarez N, Bauer D, Hernández-Gil J, Lewis JS. Recent advances in radiometals for combined imaging and therapy in cancer. *ChemMedChem.* 2021;16(19):2909–41. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100135>
4. Banerjee S, Pillai MRA, Russ Knapp FF. Lutetium-177 therapeutic radiopharmaceuticals: linking chemistry, radiochemistry, and practical applications. *Chem Rev.* 2015;115(8):2934–74. <https://doi.org/10.1021/cr500171e>
5. Hennrich U, Kopka K. Lutathera®: the first FDA- and EMA-approved radiopharmaceutical for peptide receptor radionuclide therapy. *Pharmaceuticals.* 2019;12(3):114. <https://doi.org/10.3390/ph12030114>
6. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ^{177}Lu -labelled PSMA-ligands (^{177}Lu -PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(12):2536–44. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04485-3>
7. Ferdinandus J, Violet J, Sandhu S, Hofman MS. Prostate-specific membrane antigen theranostics: therapy with lutetium-177. *Curr Opin Urol.* 2018;28(2):197–204. <https://doi.org/10.1097/mou.0000000000000486>
8. Emmett L, Willows K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci.* 2017;64(1):52–60. <https://doi.org/10.1002/jmrs.227>
9. Chakraborty S, Vimalnath KV, Chakravarty R, Sarma HD, Dash A. Multidose formulation of ready-to-use ^{177}Lu -PSMA-617 in a centralized radiopharmacy set-up. *Appl Radiat Isot.* 2018;139:91–7. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2018.04.033>
10. de Zanger RMS, Chan HS, Breeman WAP, de Blois E. Maintaining radiochemical purity of [^{177}Lu]Lu-DOTA-PSMA-617 for PRRT by reducing radiolysis. *J Radioanal Nucl Chem.* 2019;321:285–91. <https://doi.org/10.1007/s10967-019-06573-y>
11. de Blois E, Chan HS, Konijnenberg M, de Zanger R, Breeman WAP. Effectiveness of quenchers to reduce radiolysis of (111)In- or (177)Lu-labelled methionine-containing regulatory peptides. Maintaining radiochemical purity as measured by HPLC. *Curr Top Med Chem.* 2013;12(23):2677–85. <https://doi.org/10.2174/1568026611212230005>
12. de Blois E, Chan HS, de Zanger R, Konijnenberg M, Breeman WAP. Application of single-vial ready-for-use formulation of ^{111}In - or ^{177}Lu -labelled somatostatin analogs. *Appl Radiat Isot.* 2014;85:28–33. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.10.023>
13. Mathur A, Prashant V, Sakhare N, Chakraborty S, Vimalnath KV, Mohan RK, et al. Bulk scale formulation of therapeutic doses of clinical grade ready-to-use ^{177}Lu -DOTA-TATE: the intricate radiochemistry aspects. *Cancer Biother Radiopharm.* 2017;32(7):266–73. <https://doi.org/10.1089/cbr.2017.2208>
14. Chakraborty S, Chakravarty R, Shetty P, Vimalnath KV, Sen IB, Dash A. Prospects of medium specific activity (177)Lu in targeted therapy of prostate cancer using (177)Lu-labeled PSMA inhibitor. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2016;59(9):364–71. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3414>
15. Wieczorek Villas Boas CA, Pereira Dias LA, Nakamura Matsuda MM, Bortoleti de Araújo E. Stability in the production and transport of ^{177}Lu labelled PSMA. *Brazilian J Radiat Sci.* 2021;9(1):1–12. <https://doi.org/10.15392/bjrs.v9i1.1619>

16. Martin S, Tönnemann R, Hierlmeier I, Maus S, Rosar F, Ruf J, et al. Identification, characterization, and suppression of side products formed during the synthesis of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617. *J Med Chem*. 2021;64(8):4960–71. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00045>
17. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Hörsch D, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(5):800–16. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2330-6>
18. Кодина ГЕ, Малышева АО, Ларенков АА, Брускин АБ. Присутствие возможных примесей в радиофармацевтических лекарственных препаратах и методы их определения. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(3):244–62. [Kodina GE, Malysheva AO, Larenkov AA, Bruskin AB. Possible impurities in radiopharmaceuticals and corresponding test methods. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulaturnye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(3):244–62 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-244-262>
19. Mu L, Hesselmann R, Oezdemir U, Bertschi L, Blanc A, Dragic M, et al. Identification, characterization and suppression of side-products formed during the synthesis of high dose ^{68}Ga -DOTA-TATE. *Appl Radiat Isot*. 2013;76:63–9. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2012.07.022>
20. Larenkov AA, Maruk AY, Kodina GE. Intricacies of the determination of the radiochemical purity of ^{68}Ga preparations: possibility of sorption of ionic ^{68}Ga species on reversed-phase columns. *Radiochemistry*. 2018;60:625–33. <https://doi.org/10.1134/S1066362218060103>
21. Maruk AY, Larenkov A.A. Determination of ionic ^{68}Ga impurity in radiopharmaceuticals: major revision of radio-HPLC methods. *J Radioanal Nucl Chem*. 2020;323:189–95. <https://doi.org/10.1007/s10967-019-06964-1>
22. Liu S, Edwards DS. Bifunctional chelators for therapeutic lanthanide radiopharmaceuticals. *Bioconjug Chem*. 2001;12(1):7–34. <https://doi.org/10.1021/bc000070v>
23. Breeman WAP. *Practical aspects of labeling DTPA- and DOTA-peptides with ^{90}Y , ^{111}In , ^{177}Lu , ^{68}Ga for peptide-receptor scintigraphy and peptide-receptor radionuclide therapy in preclinical and clinical applications*. University of New Mexico Health Sciences Center, College of Pharmacy; 2012. https://pharmacyce.unm.edu/program_information/freelessonfiles/vol16lesson5.pdf
24. Breeman WAP, Chan SH, de Zanger RMS, Kojinberg MK, de Blois E. Overview of development and formulation of ^{177}Lu -DOTA-TATE for PRRT. *Curr Radiopharm*. 2016;9(1):8–18. <https://doi.org/10.2174/1874471008666150313111131>

Вклад авторов. А.А. Ларенков – разработка дизайна исследования, концептуализация и руководство исследованием, анализ и обобщение данных литературы, анализ и систематизация экспериментальных данных, оформление, редактирование и переработка рукописи; Ю.А. Митрофанов – проведение инструментальных исследований, анализ и систематизация экспериментальных данных, проведение сравнительного анализа, оформление рукописи, работа с графическим материалом; М.Г. Рахимов – синтез препаратов, проведение инструментальных исследований, анализ и систематизация экспериментальных данных.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России (НИОКТР № 122031100121-4, руководитель – Ларенков А.А.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Anton A. Larenkov – elaboration of the study design, conceptualisation and management of the study, analysis and consolidation of literature data, analysis and systematisation of experimental data, formatting, editing and revision of the manuscript; Yurii A. Mitrofanov – execution of experiments, analysis and systematisation of experimental data, comparative analysis, formatting of the manuscript, work with graphic material; Marat G. Rakhimov – synthesis of the preparations; execution of experiments, analysis and systematisation of experimental data.

Acknowledgements. The research reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project and supported by the Federal Medical Biological Agency of Russia (R&D public accounting No. 122031100121-4, supervisor: A. Larenkov).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ларенков Антон Алексеевич, канд. хим. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4810-4346>
anton.larenkov@gmail.com

Митрофанов Юрий Алексеевич.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5249-8507>
mitrofanoff.yura@yandex.ru

Рахимов Марат Галиевич.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7521-5976>
marat.rakhimov89@gmail.com

Статья поступила 10.10.2022
После доработки 28.10.2022
Принята к печати 21.11.2022

Anton A. Larenkov, Cand. Sci. (Chem.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4810-4346>
anton.larenkov@gmail.com

Yurii A. Mitrofanov.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5249-8507>
mitrofanoff.yura@yandex.ru

Marat G. Rakhimov.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7521-5976>
marat.rakhimov89@gmail.com

Article was received 10 October 2022
Revised 28 October 2022
Accepted for publication 21 November 2022

БЛАГОДАРНОСТИ РЕЦЕНЗЕНТАМ THANK YOU TO ALL OUR REVIEWERS

Выражаем искреннюю признательность рецензентам, которые оказали неоценимую помощь при подготовке выпусков журнала «Вестник НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств». В 2022 г. объективную оценку и рекомендации авторам поступивших в редакцию рукописей дали:

Агафонова М.А. (Брянск)	Омарова Х.Г. (Москва)
Алиев Р.А. (Москва)	Палесский С.В. (Новосибирск)
Антонова Н.П. (Москва)	Петров П.С. (Саранск)
Басевич А.В. (Санкт-Петербург)	Пономарева А.В. (Волгоград)
Батуашвили Т.А. (Москва)	Потанина О.Г. (Москва)
Бекетова А.В. (Москва)	Райхельсон К.Л. (Санкт-Петербург)
Белдовская Н.Ю. (Санкт-Петербург)	Раменская Г.В. (Москва)
Блохина Е.А. (Санкт-Петербург)	Ремезова И.П. (Пятигорск)
Богословская Е.В. (Москва)	Рогожин Е.А. (Москва)
Брагина О.Д. (Томск)	Родин И.А. (Москва)
Васильев В.Г. (Москва)	Рождественский Д.А. (Москва)
Вербицкая Е.В. (Санкт-Петербург)	Романов Б.К. (Москва)
Власова О.П. (Москва)	Ромодановский Д.П. (Москва)
Воронина Н.В. (Хабаровск)	Румянцев П.О. (Санкт-Петербург)
Гаврилин М.В. (Санкт-Петербург)	Руженцова Т.А. (Москва)
Галкина О.В. (Санкт-Петербург)	Рузиев Р.Д. (Москва)
Гармонов С.Ю. (Казань)	Сайбель О.Л. (Москва)
Глембоцкая Г.Т. (Москва)	Саканян Е.И. (Москва)
Гончаров В.М. (Москва)	Самылина И.А. (Москва)
Гравель И.В. (Москва)	Семкина О.А. (Москва)
Гуляева Н.В. (Москва)	Сергеева М.В. (Санкт-Петербург)
Доценко Э.А. (Минск, Республика Беларусь)	Скуридин В.С. (Томск)
Дул В.Н. (Москва)	Соболев А.С. (Москва)
Дурнев А.Д. (Москва)	Соленов Е.И. (Томск)
Дьякова Н.А. (Воронеж)	Солодовников А.Г. (Екатеринбург)
Егорова Б.В. (Москва)	Солонина А.В. (Пермь)
Егорова С.Н. (Казань)	Ставрианиди А.Н. (Москва)
Енгальцева Г.Н. (Москва)	Стрелова О.Ю. (Санкт-Петербург)
Еремина Н.В. (Москва)	Струсовская О.Г. (Волгоград)
Ершова Е.В. (Москва)	Сумцов М.А. (Москва)
Жохова Е.В. (Санкт-Петербург)	Сычев Д.А. (Москва)
Застрожин М.С. (Москва)	Сюбаев Р.Д. (Москва)
Захарова Е.В. (Москва)	Ташлицкий В.Н. (Москва)
Илларионова Е.А. (Иркутск)	Титова А.В. (Москва)
Ильина Т.Ю. (Санкт-Петербург)	Токин И.И. (Санкт-Петербург)
Казаков Р.Е. (Москва)	Трапкова А.А. (Москва)
Калачева А.Г. (Иваново)	Тринеева О.В. (Воронеж)
Карпищенко С.А. (Санкт-Петербург)	Фаустова Н.М. (Санкт-Петербург)
Кодина Г.Е. (Москва)	Фролова Л.Н. (Москва)
Козлов К.В. (Санкт-Петербург)	Хазиев Р.Ш. (Казань)
Компанцева Е.В. (Пятигорск)	Харченко Т.В. (Санкт-Петербург)
Коробов Н.В. (Москва)	Хасанов В.В. (Томск)
Коростин С.В. (Москва)	Хохлов А.Л. (Ярославль)
Косман В.М. (Санкт-Петербург)	Чельцов В.В. (Москва)
Косолапов В.А. (Волгоград)	Чернов В.И. (Томск)
Криштанова Н.А. (Санкт-Петербург)	Черняев А.П. (Владивосток)
Круглов Д.С. (Новосибирск)	Чертков В.А. (Москва)
Крышень К.Л. (Санкт-Петербург)	Чурин А.А. (Томск)
Куглер Т.Е. (Донецк)	Шекунова Е.В. (Санкт-Петербург)
Кузьмина Н.Е. (Москва)	Шимановский Н.Л. (Москва)
Куркин В.А. (Самара)	Шохин И.Е. (Москва)
Лапина Н.В. (Санкт-Петербург)	Шпрах З.С. (Москва)
Лепик К.В. (Санкт-Петербург)	Шредер О.В. (Москва)
Макарова М.Н. (Санкт-Петербург)	Эпштейн Н.Б. (Москва)
Матвеев А.В. (Омск)	Якушева Е.Н. (Рязань)
Мефед К.М. (Москва)	Яшкир В.А. (Москва)
Мильчаков К.С. (Москва)	

Ведомости Научного центра экспертизы
средств медицинского применения

**Регуляторные исследования
и экспертиза лекарственных средств**

