



**ЯДЕРНАЯ
МЕДИЦИНА
2023**

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

II Всероссийского конгресса
с международным участием

«ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА – 2023»

30 ноября – 2 декабря 2023 года

Санкт-Петербург

УДК 615.849.1
ББК 22.38+53.6
ЯЗ4

Издано по решению научного комитета
II Всероссийского конгресса с международным участием
«ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА – 2023»

Публикуется в авторской редакции.

Издатель тезисов ФГБУ РНЦРХТ им. А.М. Гранова Минздрава России
не несет ответственности за оформление материалов, предоставленных авторами.

ЯЗ4 **Сборник тезисов II Всероссийского конгресса с международным участием «ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА – 2023», 30 ноября – 2 декабря 2023 года, Санкт-Петербург.** – Санкт-Петербург : ФГБУ РНЦРХТ им. А.М. Гранова Минздрава России, 2023. – 111 с.

В сборнике тезисов II Всероссийского конгресса с международным участием «ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА – 2023» представлены некоторые вопросы и направления исследований, которые обсуждались на конгрессе и обобщают новые исследовательские результаты в области ядерной медицины. Целью конгресса явилось создание междисциплинарной площадки для обсуждения широкого спектра вопросов, касающихся клинических аспектов использования современных технологий ядерной медицины, разработки, изготовления и производства радиофармацевтических лекарственных препаратов, проблем радиационной безопасности, а также правового регулирования в ядерной медицине.

Сборник тезисов адресован специалистам в области онкологии, радиологии, рентгенологии, радиотерапии, кардиологии, неврологии, эндокринологии, радиационной гигиены, радиохимии и радиофармацевтики, медицинской физики, а также представляет интерес для практикующих врачей, студентов и аспирантов профильных учебных заведений.

УДК 615.849.1
ББК 22.38+53.6

© Коллектив авторов, 2023
© ФГБУ РНЦРХТ им. А.М. Гранова
Минздрава России

СОДЕРЖАНИЕ

Авров К.О., Малахов И.С., Терехина Л.А., Шашкова О.А., Зайцев В.В., Шатик С.В., Самойлович М.П. Изменение биораспределения радиоиммунноконъюгата наноантител против PD-L1 (VHH-PD-L1) в организме мышей при совместном введении с гелофузином и лизином.....	9
Акылбек С.С., Раганина К.Т., Джаканова М.Т. Риски для персонала при производстве радиофармацевтических лекарственных препаратов	11
Александрова О.П. Научно-практические разработки в области радиационной безопасности для курсов повышения квалификации персонала ядерно-медицинской отрасли	13
Александрова О.П., Клёпов А.Н., Гарбузов П.И. Дозиметрические модели радиойодтерапии заболеваний щитовидной железы с учетом радиационно-зависимой динамики ее массы	15
Александрова О.П., Клёпов А.Н., Крылов В.В., Сигов М.А., Спиченкова О.Н. Проблемы дозиметрического обеспечения радионуклидной терапии с РЛФП ¹⁷⁷Lu-DOTA-PSMA	17
Антонюк А.В., Кожухар Ю.В., Иванова Т.М., Синолиц А.В. Обзор и перспективы применения в России препаратов ¹³¹I-МИБГ (Azedra) и ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lutathera) и их диагностических пар для визуализации и терапии нейроэндокринных опухолей.....	19
Бабеня Ю.С., Казаков А.Г., Екатова Т.Ю. Получение изотопов ^{198,199}Au на ускорителе электронов и новый способ их выделения из облученной ртути для целей ядерной медицины	21
Белобородов Е.А., Юрова Е.В., Сугак Д.Е., Погодина Е.С., Саенко Ю.В. Разработка таргетного радиофармацевтического препарата, тропного бомбезиновому рецептору на основе природных пептидов с цистеиновым узлом.....	22
Белянин М.Л., Подъяблонский А.С., Бородин О.Ю., Белоусов М.В., Карпов Е.Н., Краснокутская Е.А., Шимановский Н.Л., Усов В.Ю. Получение, фармакокинетика и оценка визуализационных возможностей ^{99m}Tc-ДТПА-ГДОФ как нового радиофармпрепарата для ОФЭКТ-исследований печени	24
Бондина Е.В., Перепечко А.С. Универсальный кассетный модуль синтеза радиофармацевтических лекарственных препаратов	26
Бринкевич Д.И., Киевицкая А.И., Кийко А.Н. Идентификация радионуклидов в сменных деталях и водной мишени циклотрона с помощью спектрометров MUCNA-STAR и МКС-АТ1315	28

Бубенщиков В.Б., Пашанова А.В., Зубенко А.Д., Мачулкин А.Э., Ларенков А.А. Синтез и сравнение стабильности препаратов ^{225}Ac с ВАТА, DOTA и DOTA-GA конъюгированным лигандом к PSMA для РНТ	30
Буткалюк И.Л., Буткалюк П.С., Ротманов К.В., Климов С.И., Новиков И.В. Опыт эксплуатации установки производства альфа-эмиттеров медицинского назначения ^{223}Ra и ^{227}Th в АО ГНЦ НИИАР	32
Ваулина Д.Д., Викторов Н.Б., Стосман К.И., Сивак К.В., Гомзина Н.А. Радиосинтез, определение биохимических параметров и оценка противовоспалительной активности на модели адьювантного артрита структурных аналогов хонокиола, меченных фтором-18	33
Габдуллина М.О., Айнакулова А.С., Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Аманкулов Ж.М., Филиппенко Е.В., Исаматов Б.К., Дауытова Ю.Т., Аманкельды А., Асан С. ^{68}Ga-FAPi ПЭТ/КТ – перспективы для визуализации в онкологии: обзор литературы	35
Горшков Н. И., Самойлович М. П., Авров К.О., Шатик С. В., Станжевский А.А. Биоконъюгаты наноантител с диальдегид декстраном и хелатором DOTA, меченые радионуклидом лютеция-177: способ направленного изменения фармакокинетики	37
Гурин А.Н., Чакрова Е.Т., Медведева З.В., Мясищев А.В., Лю М.Б. Регистрация РФП «Натрия йодид-^{131}I, раствор для терапии» и испытания на острую токсичность при однократном введении	38
Денисова Н.В. Разработка программных средств для оценки точности и оптимизации методов диагностики и ведения пациентов в ядерной медицине	40
Денисова Н.В., Нестерова А.В., Минин С.М., Анашбаев Ж.Ж., Красильников С.Э., Усов В.Ю. Разработка и применение программных средств математического имитационного моделирования для оценки перфузии головного мозга и повышения качества изображений при ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$-ГМПАО	41
Емельяненко Е.В. Влияние параметров сканирования на качество и количественные характеристики ПЭТ изображений	43
Ермилов С.С., Ермилов С.А., Коростин С.В. Единица активности ^{223}Ra: прослеживаемость к государственному первичному эталону	45
Завьялова И.Е. Необходимость проведения этапа DQ-квалификации как часть требований правил надлежащей производственной практики GMP EAЭС в рамках проектирования или модернизации производства радиофармацевтический препаратов	47

Иваницкая Е.С., Кузнецов А.А., Сулим Е.В., Второва О.Ю. Оптимизация радиационной защиты радиоизотопных генераторов методом математического моделирования	49
Клементьева О.Е., Григорьева Е.Ю., Смирнова А.В., Кульбачевская Н.Ю. Нормативно-правовые и методические аспекты доклинических исследований радиофармацевтических препаратов	50
Конарев С.А, Малютин В.М., Черепнев М.С., Большаков А.М., Неволин Н.Р., Каренгин А.Г., Кузнецов М.С., Ворошилов Ф.А., Безденежных И.В. Применение сорбционных способностей наноразмерных оксидных композиций на основе Al_2O_3 в ядерной медицине для наработки радиофармпрепарата Ra^{223}	52
Коростин С.В. Измерение активности радионуклидов в диапазоне до 700 Ки в условиях производства	53
Кузнецов Р.А., Бобровская К.С., Фомин А.Н. Роль экстракционной хроматографии в производстве предшественников радиофармацевтических лекарственных препаратов	55
Кузьмин Д.Д., Ковалев И.И. Снижение дозовой нагрузки от внутреннего облучения на здоровые органы и ткани пациента при применении РФЛП для лечения злокачественных новообразований	57
Кузьмин Д.Д., Ковалев И.И., Чередниченко М.Ю. Воздействие малых активностей ^{223}Ra на стимуляцию роста змеголовника молдавского (<i>Dracocephalum moldavica</i>) семейства Яснотковые Lamiaceae	59
Ларенков А.А., Мирошин П.А., Рахимов М.Г., Бубенщиков В.Б., Лунев А.С., Лунева К.А., Мачулкин А.Э. DOTA/DOTAGA-конъюгированные радиофармацевтические препараты на основе скандия-44: особенности синтеза, стабильности <i>in vitro</i> и распределения <i>in vivo</i> в сравнении с лютецием-177 и актинием-225	61
Ларенков А.А., Митрофанов Ю.А., Павленко Е.П., Рахимов М.Г. Изучение и моделирование процесса автордиолиза терапевтических радиофармпрепаратов	63
Ларенков А.А., Митрофанов Ю.А., Рахимов М.Г., Павленко Е.П. Особенности и практические аспекты определения радиохимической чистоты рецепторспецифичных препаратов на основе радионуклидов металлов	65
Лосева С.В., Иванова Т.М., Крылова Е.В. Анализ особенностей нормативно-правового регулирования обращения радиофармацевтических лекарственных средств в России	66
Лунев А.С., Лунева К.А., Терновская К.Э., Удалов Ю.Д., Сычев П.Д. Дозиметрия внутриклеточных процессов в ксенографтах аденокарциномы толстой кишки человека HT-29 при введении радиофармацевтического препарата [^{177}Lu]Lu-DOTATATE	68

Мальцева Т.Ю., Удалов Ю.Д., Сычев П.В., Маякова Е.В., Кайдаш Ю.А. Синтез диагностических РФЛП на основе ^{18}F, изготовленных на основе отечественных реагентов на базе ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России	69
Минин С.М., Анашбаев Ж.Ж., Самойлова Е.А., Барышева Е.В., Лишманов Ю.Б., Красильников С.Э., Усов В.Ю. Возможности количественной ОФЭКТ-КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ — Технетрилом в диагностике, оценке распространенности и контроле лечения неоперабельных форм немелкоклеточного рака легкого	71
Мирославов А.Е., Тюпина М.Ю., Сахоненкова А.П., Сидоренко Г.В., Наумова Ю.С. Иновационный бифункциональный препарат «Пентакарбонилиодидтехнеция-99m (ПКИТ-$^{99\text{m}}\text{Tc}$)» для диагностики перфузии и вентиляции легких	73
Мосин Д.Ю., Гладких П.Г., Юрченко А.А., Кондаков А.К., Баширова М.В., Мошкова Е.Н., Харина Д.С., Новикова Н.А., Созыкин А.В., Знаменский И.А. Определение роли молекулярной визуализации в тактике лечения ишемической болезни сердца у пациентов с ВИЧ-инфекцией	75
Надпорожский М.А., Антуганов Д.О. Разработка подходов для синтеза радиофармпрепаратов на основе радиофторированных аминокислот	77
Орловская В.В., Федорова О.С., Ваулина Д.Д., Красикова Р.Н. ПЭТ радиотрейсеры для диагностики болезни Паркинсона: разработки ИМЧ РАН	79
Осипов В.Н., Федоров О.В., Балаев А.Н., Федоров В.Е. Разработка технологии получения предшественников для радиофармацевтических препаратов	80
Сахоненкова А.П., Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Тюпина М.Ю., Хохлова А.Р., Легин Е.К. Возможности применения гексакарбонила технеция (I) для диагностики методом ОФЭКТ	81
Синолиц А.В., Кожухар Ю.В., Иванова Т.М., Зиновкина Е.П., Ковалев И.И., Кузьмин Д.Д., Заботин М.Ю., Антонюк А.В. Разработка воспроизведенного радиофармпрепарата ^{177}Lu-DOTATATE-аналога Lutathera	83
Скакова Г.А., Рыскулова Г.О. ПЭТ/КТ с фторидом натрия (^{18}F-NaF) в диагностике костных метастазов в сравнении с сцинтиграфией и ПЭТ/КТ с фторидиоксиглокозой (^{18}F-FDG)	84
Скорняков Ю.В. Опыт автоматического химического синтеза, разработка и производство компонентов и наборов для радиофармацевтической диагностики и терапии	86
Сысоев Д.С., Алексеев Н.С., Сеницын М.С., Дробаха А.С., Петров А.Н. Разработки РНЦРХТ в области оборудования для ядерной медицины	87

Терехова Н.В., Терехов В.И. Гибридная визуализация ОФЭКТ/КТ ^{99m}Tc-MDP в ранней диагностике костных изменений зубного происхождения остеомиелита костей челюсти	88
Тищенко В.К., Власова О.П., Панкратов А.А., Федорова А.В., Лебедева А.А., Морозова Н.Б., Рыжикова Т.П., Остроухов А.А., Шегай П.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Функциональная пригодность и терапевтическая эффективность отечественного РФЛП ^{177}Lu-DOTATOC для терапии нейроэндокринных опухолей	89
Тищенко В.К., Власова О.П., Панкратов А.А., Федорова А.В., Лебедева А.А., Рыжикова Т.П., Степченкова Е.Д., Дороватовский С.А., Вирысов М.Б., Иванников А.И., Хайлов А.М., Орленко С.П., Шегай П.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Доклинические исследования отечественного РФЛП ^{225}Ac-ДОТА-ПСМА	91
Тюпина М.Ю., Сахоненкова А.П., Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Хохлова А.Р., Корсакова Н.А. Разработка потенциальных кардиотропных РФЛП на основе «2+1» трикарбонильные комплексы технеция-^{99m}Tc и рения с жирными кислотами	93
Усов В.Ю., Минин С.М., Сухов В.Ю., Анашбаев Ж.Ж., Барышева Е.В., Самойлова Е.А., Бабииков В.Ю., Лишманов Ю.Б., Красильников С.Э. Количественная оценка опухолевого кровотока по данным стандартизированной величины поглощения ^{99m}Tc—Технетрила с использованием гамма-камер с автоматизированной оценкой локального накопления радиофармпрепарата в абсолютных единицах	96
Федосеев А.А., Ковалева К.Л., Семенова А.А. Разработка спецификации элюата из генератора технеция-^{99m}Tc АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова»	98
Ходосевич А.А., Ефременко Е.С. Антиоксидантный потенциал лекарственных средств в ракурсе токсичности ^{131}I	100
Чакрова Е.Т., Гурин А.Н., Медведева З.В., Кулаков А.В., Капкашев Т.К. Развитие радиофармацевтического производства в ИЯФ МЭ РК. Опыт и перспективы	102
Шашкова О.А., Авров К.О., Малахов И.С., Терехина Л.А., Пиневиц А.А., Варганян Н.Л., Крутецкая И.Ю., Грязева И.В., Смирнов И.В., Столбовая А.Ю., Надпорожский М.А., Шатик С.В., Самойлович М.П. Оценка специфичности противоопухолевых таргетных радиоконъюгатов, основанная на использовании генно-модифицированных клеток	103
Шимчук Г.Г., Шимчук Гр.Г., Авалишвили Г.В., Кутузов С.Г., Ужегов К.В., Шарапов А.С., Бидюк А.Ю. ^{82}Sr-^{82}Rb генераторный комплекс для клинической диагностики методами ПЭТ	105
Эпштейн Н.Б., Семенова А.А., Майстришин Д.И. Исследование статуса генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ и ^{188}Re-РФЛП для ядерной медицины	107

Юрченко А.А., Несова Н.Н., Панферова Т.Р. Верификация УЗИ признаков лимфомы Ходжкина с помощью позитронной эмиссионной томографии	109
Юсубов М.С., Ларькина М.С., Плотников Е.В., Нестеров Е.А. Успехи ядерной медицины в Томском политехническом университете в сотрудничестве с НИИ Онкологии ТНИМЦ	111

Изменение биораспределения радиоиммунноконъюгата наноантител против PD-L1 (VНН-PD-L1) в организме мышей при совместном введении с гелофузином и лизином

Авров К.О.¹, Малахов И.С.¹, Терехина Л.А.¹, Шашкова О.А.¹, Зайцев В.В.¹, Шатик С.В.¹, Самойлович М.П.^{1,2}

¹ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург,

² Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

Ключевые слова: VНН антитела, радиоиммунноконъюгат, гелофузин, почки.

Актуальность

Использование радиоиммунноконъюгатов (РИК), созданных на основе фрагментов антител, для визуализации и терапии опухолей ограничено тем, что такие РИК, имея молекулярную массу меньше 70 КДа, накапливаются в почках гораздо больше, чем в других органах и тканях

Цель

Исследовать влияние гелофузина и лизина на накопление радиоактивности в почках и в целевой мишени при введении мышам радиоиммунноконъюгата VНН-PD-L1, меченного изотопом ⁶⁸Ga.

Материалы и методы

РИК ⁶⁸Ga VНН-PD-L1 вводили внутривенно мышам F1(DBAхBalb), интактным, а также мышам с привитыми опухолями СТ26 и СТ26-PD-L1. Одной группе животных одновременно внутривенно инъецировали гелофузин (0,29 мг/г), а другой группе - внутрибрюшинно дополнительно вводили лизин (0,96 мг/мл) за 30 минут до введения РИК ⁶⁸Ga VНН-PD-L1, а также через 1 и 2 ч после введения РИК. Мышам контрольной группы вводили только РИК. Биораспределение радиопрепаратов оценивали через 3 часа после инъекции методом прямой дозиметрии, вычисляя долю радиоактивности (%%) в 1 г ткани от общей активности, введенной животному.

Результаты

1. После введения интактным мышам 8,5 мкг РИК ⁶⁸Ga-VНН-PD-L1 (активность 4,5 МБк) без гелофузина радиоактивность почек составила 127,3% /г ткани. В результате совместного введения такого же количества РИК с гелофузином в почках обнаружено 75,4%/г от введенной радиоактивности. Таким образом, введение препарата ⁶⁸Ga-VНН-PD-L1 с гелофузином, снизило накопление радиоактивности в почках на 40,8%. При этом присутствие гелофузина не уменьшало накопления радиоактивности в мышцах и печени мышей.
2. Накопление радиоактивности в почках мышей, которым РИК вводили с лизином и гелофузином составило в среднем 24,2 % /г ткани уменьшившись в 3,1 раза по сравнению с контролем. При этом накопление радиоактивности в мышцах в присутствии гелофузина и лизина уменьшилось в 2,4 раза.
3. При введении РИК мышам, которым были привиты опухолевые клетки мышинной карциномы СТ26 и генно-модифицированные клетки СТ26-PD-L1, экспрессирующие PD-L1 человека, присутствие гелофузина снизило накопление радиоактивности в почках на 35,7%. Отношение радиоактивности в опухоли СТ26-PD-L1 к накоплению в мышцах было равно 16,0 при введении гелофузина против 9,4 в контрольном исследовании. Отношение радиоактивности в опухоли СТ26-PD-

L1 к радиоактивности в опухоли СТ26, не имеющей целевого антигена, составляло 6,4 при введении гелофузина против 3,6 без его введения.

Выводы

1. Введение гелофузина вместе с РИК наноантител уменьшает накопление радиоактивности в почках мышей, не оказывая при этом влияния на её накопление в других тканях, включая опухоли, несущие целевой антиген.
2. Введение гелофузина и лизина вместе с РИК наноантител значительно уменьшает накопление радиоактивности в почках мышей, однако при этом аналогичным образом снижается накопление радиоактивности в мышцах, что может свидетельствовать об угнетении физиологических процессов в организме.

Заключение

Результаты исследования показывают перспективность использования гелофузина для снижения накопления в почках радиоиммунноконъюгатов наноантител против PD-L1 (VHH-PD-L1).

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава РФ.

Риски для персонала при производстве радиофармацевтических лекарственных препаратов

Акылбек С.С., Раганина К.Т., Джаканова М.Т.

НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова»,
г. Алматы, Республика Казахстан

Ключевые слова: радиофармацевтические препараты, производство, риски, персонал, радиационная безопасность, безопасность

Аннотация

В данной научной статье рассматриваются риски, связанные с производством радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) и их влияние на персонал. Радиофармацевтические препараты играют важную роль в современной медицине, однако их производство сопряжено с определенными рисками, включая радиационные, биологические и химические факторы. В статье анализируются данные исследований, проведенных в данной области, а также рассматриваются методы снижения рисков и обеспечения безопасности персонала при производстве радиофармацевтических препаратов.

Актуальность

Радиофармацевтические препараты являются неотъемлемой частью ядерной медицины и широко применяются для диагностики и лечения различных заболеваний. Эти препараты содержат радиоактивные изотопы, которые обладают специфическими свойствами и играют ключевую роль в диагностике и лечении различных заболеваний. Однако, производство РФЛП связано с определенными рисками для персонала, который находится в прямом контакте с источниками радиации и другими веществами, используемыми при производстве этих препаратов. [1]

Цель

Определение основных рисков, связанных с деятельностью персонала при производстве радиофармацевтических лекарственных препаратов.

Материалы и методы

Кабинетные исследования, основанные на экспертных оценках по литературным данным.

Результаты

Одним из основных рисков, с которыми сталкиваются работники, занятые в производстве РФЛП, являются радиационные факторы. Радиоактивные изотопы, используемые в препаратах, имеют ионизирующие излучения, которые могут негативно повлиять на организм работников и в худшем случае привести к различным заболеваниям. Для минимизации этих рисков необходимо проводить строгое соблюдение мер радиационной безопасности, включающих использование специальной защитной одежды и средств индивидуальной защиты, контроль радиационной активности и правильную организацию рабочего места. [2]

Биологические факторы. В процессе производства могут использоваться живые организмы, что может вызвать опасность загрязнения препаратов и представлять угрозу для здоровья работников. Для снижения рисков проводятся мониторинговые исследования, следят за соблюдением стерильности и гигиенических требований, а также используют специализированное оборудование, которое позволяет минимизировать риски биологического поражения.

Использование реагентов и растворителей может представлять опасность при неправильном использовании или хранении. Для минимизации рисков следует соблюдать правила безопасности при работе с химическими веществами, использовать специальные средства индивидуальной защиты, проводить регулярное обследование и анализ химических веществ, используемых в процессе производства. [3]

Рассмотрим также основные аспекты, направленные на минимизацию рисков для персонала при производстве РФЛП:

Важным моментом в снижении рисков является обучение и подготовка персонала. Работники должны быть осведомлены о принципах радиационной безопасности, протоколах по предотвращению контакта с радиоактивными материалами и знать правила эксплуатации и обращения с химическими веществами. [4]

Работники, занятые в производстве РФЛП, должны регулярно проходить медицинские обследования, чтобы контролировать их здоровье и обнаруживать возможные последствия радиационного воздействия или контакта с опасными химическими веществами.

Производители РФЛП должны стремиться к постоянному совершенствованию технологий и методов, направленных на снижение рисков для персонала. Это может включать внедрение автоматизированных систем, минимизацию контакта персонала с радиоактивными и химическими веществами, а также использование защитного оборудования.

Организации, занятые в производстве РФЛП, должны проводить регулярную оценку и обновление процедур безопасности. Это может включать обзор и анализ рисков, проведение внутренних аудитов безопасности, а также внедрение новых протоколов и руководств, основанных на последних научных исследованиях и рекомендациях. [5]

Выводы

В ходе кабинетного исследования были выявленные потенциальные факторы рисков, которые могут повлиять на безопасность в процессе производства РФЛП и представлены меры по управлению рисками.

Заключение

В целях повышения безопасности персонала при производстве радиофармацевтических препаратов необходимо неукоснительно соблюдать меры безопасности, контролировать здоровье работников и использовать передовые технологии и методы безопасности.

Список литературы

1. Белялов, Ф.И. Лечение сочетанных расстройств / Ф.И. Белялов. - М.: МК (Медицинская книга), 2022. - 483 с.
2. Борисова, О. А. Современные лекарственные средства для детей. Справочник / О.А. Борисова, Т.В. Парийская, А.Е. Половинко. - М.: АСТ, Сова, 2021. - 320 с.
3. Борисова, О. А. Современные лекарственные средства для детей. Справочник / О.А. Борисова, Т.В. Парийская, А.Е. Половинко. - М.: Сова, АСТ, 2019. - 320 с.
4. Взаимодействие лекарств. - М.: РЛС-Патент, 2022. - 320 с.
5. Елена, Грибкова und Татьяна Лагуткина Оценка коммуникационной эффективности в аптеках / Елена Грибкова und Татьяна Лагуткина. - М.: LAP Lambert Academic Publishing, 2019. - 467 с.

Научно-практические разработки в области радиационной безопасности для курсов повышения квалификации персонала ядерно-медицинской отрасли

Александрова О.П.

АНО ДПО «Техническая академия Росатома», Калужская обл., г. Обнинск

Ключевые слова: ядерная медицина, радиационная безопасность, радиационная защита, переподготовка персонала, научно-прикладные разработки

Актуальность

За последнее время НИИРГ им. П.В. Рамзаева, ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, в коллаборации с рядом ВУЗов и медицинских центров, проведены обстоятельные исследования состояния радиационной безопасности (РБ) в части подразделений ядерной медицины (ЯМ) РФ. Показано, что состояние РБ, а также уровень квалификации персонала во многих из них в части РБ, не отвечают ряду важных требований законодательства РФ.

Цель работы

Разработать Программу и учебные материалы для Курсов повышения квалификации персонала ЯМ в части РБ и радиационной защиты (РЗ) на базе проведенных научно-практических разработок (НПР) в этой области.

Материалы и методы

Методическую и практическую базу Курсов составляют значительный опыт и материалы НПР в различных направлениях ЯМ, реализованных на протяжении 30 лет высококвалифицированными специалистами Научной школы «Радиационная медицинская физика», (г. Обнинск) функционирующей под руководством профессоров Е.С. Матусевича, Ю.А. Кураченко, и к.ф.-м.н. А.Н. Клёпова:

- 1) дозиметрическое обоснование новых отечественных РФЛП и других источников излучения медицинского назначения; разработка методик повышения эффективности радионуклидной диагностики;
- 2) разработка методов индивидуального дозиметрического планирования/сопровождения и дозиметрического контроля для: радионуклидной терапии (РНТ), брахитерапии с низко-мощностными источниками излучения (БТНМ), брахитерапии с мечеными микросферами (БММС), эндоуретральной брахитерапии (ЭБТ) на основе РФЛП;
- 3) расчётные методы обеспечения конструктивной РЗ отделений ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, ПЭТ-циклотронных комплексов;
- 4) расчётно-инструментальные методики обеспечения РБ персонала и РЗ отделений для: радионуклидной терапии (РНТ); БТНМ, БММ, ЭБТ;
- 5) результаты расчётных исследований в области проектной оптимизации РЗ и оптимизации элементов технологического обеспечения подразделений ЯМ; 6) результаты прикладных разработок, выполненных в части проектирования и методического сопровождения при строительстве и введении в эксплуатацию ряда ЯМ-центров и ЯМ-отделений в РФ;
- 6) методические материалы, полученные в процессе разработки нормативной документации в области ЯМ. Значительная часть НПР проводилась при участии ряда ведущих специалистов «ОИАТЭ – филиал НИЯУ МИФИ», в тесном сотрудничестве и на базе ряда медицинских центров: МРНЦ им А. Ф. Цыба, Онкоцентр им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, и др., а также в сотрудничестве с заводом «Медрадиопрепарат» ФМБА МЗ РФ, компанией «ПЭТ-Технолоджи», и др.

Результаты

Разработаны Программа, лекционные учебные и методические материалы, по направлению повышения квалификации персонала ЯМ-отрасли: «Радиационная безопасность, радиационный контроль и нормативное сопровождение в технологиях радионуклидной диагностики и терапии, микроисточниковой брахитерапии».

Заключение

Реализация Курса повышения квалификации по разработанной Программе осуществляется на базе АНО ДПО «Технической Академии Росатома» (г. Обнинск). По окончании обучения слушателям, прошедшим итоговую аттестацию, выдаются удостоверение установленного образца о повышении квалификации по указанному направлению.

Дозиметрические модели радиойодтерапии заболеваний щитовидной железы с учетом радиационно-зависимой динамики ее массы

Александрова О.П.¹, Клёнов А.Н.¹, Гарбузов П.И.²

¹ НПП «Дионис», Калужская область, г. Обнинск

² МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Калужская область, г. Обнинск

Ключевые слова

щитовидная железа, радиойодтерапия, тиреотоксикоз, дифференцированный рак щитовидной железы, дозиметрический анализ, моделирование, фармакокинетика, камерная модель

Актуальность

Как правило, методы дозиметрического анализа (ДА) радиойодтерапии (РЙТ) заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), повсеместно применяемые в мировой клинической практике при расчёте терапевтических поглощённых доз (ПД), фиксируют её массу (случай тиреотоксикоза), или массу остатков ЩЖ при их радиойодаблации (РЙА) в случае дифференцированного рака ЩЖ (ДРЩЖ). Это противоречит значительному количеству экспериментальных данных и опыту клинических исследований, в которых установлены факты, зачастую, значительной редукции массы ткани ЩЖ, причём, проявляемой в период непосредственного терапевтического облучения.

Цель работы

Краткое изложение методик ДА РЙТ, разрабатываемых авторами на основе предложенных нелинейных моделей кинетики ¹³¹I и динамики массы, и алгоритмов идентификации их параметров, учитывающих радиационно-зависимую редукцию массы ЩЖ; рекомендации по использованию предложенных моделей.

Материалы и методы

1) Предложена методика ДА РЙТ заболеваний ЩЖ (далее именуемая «Пороговая дозовая модель» РЙТ — ПДМ), представленная нелинейной 5-камерной системой уравнений кинетики метаболических субстратов ¹³¹I в ткани ЩЖ и организме пациента в целом, дополненной нелинейными уравнениями дозо-зависимой динамики массы (Д-ЗДМ) ткани ЩЖ и коэффициентов межкамерного обмена. Д-ЗДМ принята авторами в форме порогового варианта линейно-квадратичной дозовой модели (ЛКДМ), причём, рассмотрены гладкий и негладкий («ступенька») варианты порогового перехода. Разработан численный алгоритм и реализующее его программное обеспечение идентификации параметров модели по данным повременной радиометрии и измерения массы ткани ЩЖ пациентов после проведения им РЙТ. В процессе апробации методики идентификации были использованы данные повременной радиометрии 6 больных ДРЩЖ, проходивших РЙА остатков ткани ЩЖ в МРНЦ, с использованием радиометрической установки на базе спектрального анализатора, собранной по двухдетекторной схеме, и, тем самым, позволяющей измерять активности ¹³¹I в теле пациента, как в индикаторных, так и в терапевтических величинах. Данная установка в своё время разработана на базе Обнинского института атомной энергетики (г. Обнинск) Н.Н. Лянным – ныне руководитель Отдела радиационной безопасности МРНЦ.

2) С целью создания упрощённой методики, применительно к нуждам рутинной клинической практики, предложена методика ДА РЙТ тиреотоксикоза (далее условно именуемая «Аналитическая модель редукции» - АМР), являющаяся существенной модернизацией методики (далее – Прототип), разработанной в клинике Ядерной медицины (г. Пиза, Италия), учитывающей радиационно-зависимую (дозовую) редукцию

массы ЩЖ. Авторами использована линейная пятикамерная модель для реконструкции кинетики ^{131}I на фазе накопления и идентификации параметров аппроксимации (уже дозозависимой) кинетики в последующий период выведения ^{131}I из ЩЖ. Разработаны алгоритмы определения параметров АМР и расчёта динамики массы и ПД ЩЖ. В отличие от Прототипа, при расчёте ПД аккуратно учитывалось изменение S-фактора (S_{irr}) поглощения излучения ^{131}I в ЩЖ в зависимости от её массы – $S_{\text{irr}}(m(t))$, для чего получены соответствующие аппроксимации. Апробация методики производилась по данным клинико-диагностических исследований, в том числе, повременной радиометрии активности ^{131}I в ЩЖ, 75 больных (2 группы), проходивших РЙТ в МРНЦ по поводу тиреотоксикоза.

Результаты

1) Численно идентифицированы параметры ПДМ для 6 пациентов, проходивших РЙА, в частности установлено: интервал пороговых времён (выход на пороговую ПД – D^*) составил [45-103] ч. Интервал вариации константы α ЛКДМ для 6 больных и двух вариантов модели ПДМ составил [0,9-15,6] 1/ Гр. Уточнены значения масс остатков ЩЖ, скорректированные по результатам решения задачи идентификации; исходя из предположения $D^* = 300$ Гр, интервал масс остатков составил [0,6-1,6] г; для $D^* = 400$ Гр – [0,8-2,1] г. По результатам расчётов впервые установлено наличие трех выделенных фаз кинетики ^{131}I в остатках ЩЖ.

2) В части апробации АМР для группы больных, проходивших РЙТ по поводу тиреотоксикоза. Сбор повременных (1,3 - 49 час) данных накопления-выведения индикаторного ^{131}I в ЩЖ в группе № 1 (23 больных), и в теле в целом, проведен на гамма-камере Discovery NM/CT 670 в режиме планарной сцинтиграфии; вариация исходных объёмов ЩЖ больных здесь составила [13,9 - 83,8] мл. Радиометрия повременного (в период [2 - 72] ч.) накопления-выведения индикаторного ^{131}I в ЩЖ в группе № 2 (51 больных) проводилась на спектрометре излучения человека (СИЧ) МКС-01А «МУЛЬТИРАД» (НТЦ «Амплитуда»); вариация исходных объёмов ЩЖ здесь составила [10,5 - 167] мл. Численно идентифицированы константы обмена для 5-камерной линейной модели кинетики ^{131}I на фазе захвата его в ЩЖ. С использованием разработанной авторами на языке ФОРТРАН расчётной программы, рассчитаны дозо-зависимая кинетика массы ЩЖ на фазе выведения ^{131}I и динамика ПД в ней для всех больных. Установлено: а) масса ЩЖ в течение 45-90 сут. после РЙТ, как правило, заметно редуцирует, вплоть до 80%, относительно её начального значения – m_0 ; б) ПД в ЩЖ, рассчитанные по АМР, систематически превышают ПД, рассчитанные в рамках традиционного MIRD-подхода с фиксированной массой ЩЖ, варьируя в широком интервале – [1-222]%; в) расчёт планируемых терапевтических активностей – для варианта РЙТ с назначаемой ПД в ЩЖ – в постановке традиционного MIRD-подхода (с фиксированием массы ЩЖ) вести неправоммерно: соответствующая ошибка может достигать значительных величин – вплоть до 67 % от величин активностей ^{131}I , рассчитанных по АМР.

Выводы и заключение

Полученные результаты безусловно предписывают необходимость отказа от традиционных схем ДА и планирования РЙТ, фиксирующих массу ткани ЩЖ при расчёте ПД. Учёт редукции массы ЩЖ должен стать обязательной компонентой расчётно-инструментальных методик дозиметрического обеспечения, рутинно применяемых в клиниках при проведении РЙТ. В последующем необходимо проведение детальных популяционных дозиметрических и модельных исследований РЙТ больных в части идентификации ряда параметров ПДМ и АМР, прежде всего, констант линейно-квадратичной дозовой модели – с целью уточнения их зависимости от типа и стадии заболеваний ЩЖ, вида, структуры и состояния ткани ЩЖ, и выработки рекомендаций по выбору их статистически обоснованных популяционных значений.

Проблемы дозиметрического обеспечения радионуклидной терапии с РФЛП $^{177}\text{Lu-DOТА-PSMA}$

Александрова О.П.¹, Клёнов А.Н.¹, Крылов В.В.², Сигов М.А.², Спиченкова О.Н.²

¹ НПП «Дионис», Калужская область, г. Обнинск

² МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Калужская область, г. Обнинск

Ключевые слова

дозиметрический анализ, радионуклидная терапия, радиофармпрепарат, моделирование, рак предстательной железы.

Актуальность

Представляемая разработка мотивирована особенностями традиционных инструментов дозиметрического анализа (ДА) радионуклидной терапии (РНТ) с РФЛП $^{177}\text{Lu-DOТА-PSMA}$, которая с недавнего времени систематически применяется в РФ, в частности, в МРНЦ, для лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (МКРРПЖ). Предварительные исследования авторов показали, что методы ДА РНТ с РФЛП класса $^{177}\text{Lu-PSMA}$, повсеместно практикуемые в мировой клинической практике, приводят к абсолютно неудовлетворительным оценкам реализованных терапевтических поглощённых доз (ПД) облучения метастазов. Требуется существенный пересмотр существующих методик ДА, разработка новых подходов и моделей.

Цель исследования

Разработка новых моделей фармакокинетики РФЛП класса $^{177}\text{Lu-DOТА-PSMA}$ в организме больных МКРРПЖ, методов идентификации их параметров, а также – на их основе – методик дозиметрического анализа РНТ.

Материалы и методы

При отработке предложенных моделей использованы результаты повременного сканирования больного Л. на гамма-камерах и определения характеристик накопления-выведения РФЛП в его организме – в режимах (планарной сцинтиграфии)/(ОФЭКТ/КТ) и ПЭТ/КТ. Пациент проходил соответствующие исследования в периоды проведения ему двух курсов РНТ в МРНЦ по поводу МКРРПЖ. Кинетика метаболизма РФЛП в организме больного конструировалась на базе предложенных авторами линейных многокамерных (ЛМКМ) и нелинейных моделей, дозиметрическая модель облучения метастазов – на базе порогового варианта линейно-квадратичной модели (ПЛ-КМ). Особенностью предложенного дозиметрического подхода является следующее: каждый из исследуемых метастазов пациента Л. был условно разделён на две фракции, различающиеся по эффекту терапии после первого курса РНТ: полностью радиационно-стерилизованная фракция (Р-СФ) и радиационно-неповреждённая фракция (Р-НФ). Предложенные авторами ЛМКМ и численные алгоритмы позволяют идентифицировать кинетику РФЛП в значимых критических органах пациента и, отдельно, в Р-СФ и Р-НФ всех метастазов. Авторами сформулировано положение о наличии высоко-активных (ВАК) и низко-активных кластеров (НАК) опухолевых клеток в Р-СФ, характеризующихся существенным различием активностей накопленного РФЛП, и, соответственно, значительным различием накопленных ПД, что позволило дифференцировать их дозовый анализ.

Результаты

Посредством предложенных алгоритмов были идентифицированы параметры ЛМКМ – на периоды первого и второго (через 3 мес.) введения РФЛП пациенту, и по данным

реконструированной кинетики рассчитаны ПД в критических органах. Установлено: ПД не превышают допустимых пределов, как при первом, так и при втором введении: в слёзных железах – 0,11; 0,33 Гр; в околоушных – 2,2; 3,5 Гр и в подчелюстных железах – 7, 4;12 Гр; в почках – [3,9-7,0] Гр; в селезёнке – 0,95; 2 Гр; в лёгких – 0,2;0,3 Гр; в печени – 0,83; 1,5 Гр; в стенке тонкого кишечника – 4,2; 6,7 Гр. ПД, реализованные в НАК при первом и втором введениях, составили [0,14-3,2] Гр. ПД в ВАК всех метастазов, рассчитанные для первого введения по традиционной MIRD-схеме, составили [10-36] Гр, что явно неудовлетворительно. На основе предложенной ПЛ-КМ, в предположении реализации высоких значений активностей ^{177}Lu только в области ВАК, определяющих их лучевую стерилизацию, идентифицированы массовые доли ВАК для возможных уровней летальных ПД: 80, 120, 160, 200 Гр. В частности, при уровне ПД = 80 Гр для ВАК в Р-СФ они составляют интервал [0,1-0,42].

Выводы и заключение

Применение традиционных дозиметрических методик к РНТ с РФЛП ^{177}Lu -DOTA-PSMA некорректно, поскольку они не приводят к рекомендуемым в мировой практике РНТ летальным значениям ПД для метастазов – [80-250] Гр. Предложенные в настоящей работе дозиметрические схемы на основе структурной дифференциации метастазов и пороговой ПЛ-КМ требует дополнительных процедур повременных исследований больных, с целью оценки потребных характеристик ВАК, динамики их масс по времени – в процессе (и после) РНТ, а также идентификации соответствующих параметров ПЛ-КМ.

Обзор и перспективы применения в России препаратов ^{131}I -МИБГ (Azedra) и ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera) и их диагностических пар для визуализации и терапии нейроэндокринных опухолей

Антонюк А.В.¹, Кожухар Ю.В.¹, Иванова Т.М.¹, Синолиц А.В.^{1,2}

¹ ФГУП «ФЦПР объектов ядерной медицины ФМБА России»
филиал «Завод Медрадиопрепарат», г. Москва

² ФГБУН ФИЦ ИОФ им. А.М. Прохорова РАН, г. Москва

Ключевые слова

радиофармпрепараты, нейроэндокринные опухоли, лютеций-177, иод-131.

Актуальность

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенные заболевания, способные образовываться во всей диффузной эндокринной системе. НЭО часто обнаруживаются в гастроэнтеропанкреатической и дыхательной системах. Существуют НЭО различных вариаций. Феохромоцитома (PCC) и параганглиома (PLG) считаются редкими НЭО, выживаемость при которых в срок 5 лет составляет 12%. Отмечается значительное увеличение заболеваемости НЭО всех локализаций за последние 30 лет. С учетом статистических данных по миру, в нашей стране ежегодно может выявляться до 7.350 пациентов с НЭО.

Цель

Оценить целесообразность разработки и производства в России препаратов для лечения нейроэндокринных опухолей ^{131}I -МИБГ и ^{177}Lu -DOTATATE.

Материалы и методы

Обзор научных публикаций и официальной информации.

Результаты

Выбор между $^{123/131}\text{I}$ -МИБГ и ^{177}Lu -DOTATATE производится по карте распределения диагностического аналога. Наиболее важными факторами при выборе препарата являются состояние костного мозга и вероятность развития катехоламинового/гипертонического криза. Также важно определить состояние сердечно-сосудистой системы (электрокардиограмма, эхокардиограмма), поскольку повышенный уровень катехоламинов или метанефринов может приводить к сердечно-сосудистым нарушениям. За функцией почек следует наблюдать при применении обоих препаратов. При наличии опухоли в печени, значимых различий в эффекте от применения препаратов также не наблюдается. У пациентов с пониженной активностью костного мозга, с нарушениями функций почек или костного мозга, дозиметрия низких доз терапевтических препаратов может применяться для оценки эффективности терапии.

Выводы

В настоящее время, хотя НЭО и считаются орфанными заболеваниями, число выявляемых случаев стабильно возрастает, что может быть связано как с влиянием неблагоприятных факторов на здоровье населения, так и с ростом доступности высокотехнологичных методов диагностики заболеваний. В ряде случаев наиболее эффективной оказывается терапия ^{131}I -МИБГ, в прочих случаях – ^{177}Lu -DOTATATE, а в некоторых случаях может потребоваться терапия обоими препаратами, при этом ^{131}I -МИБГ предпочтительно применять для лечения детей, а ^{177}Lu -DOTATATE – для лечения взрослых. Для выбора подходящей терапии, оценки ее эффективности и расчета эффективной дозы для каждого

пациента, целесообразно производить предварительное исследование, соответственно, с применением в качестве диагностического средства малых доз ^{131}I -МИБГ (ОФЭКТ) или ^{68}Ga -DOTATATE (ПЭТ) (или его аналогов для ОФЭКТ). Таким образом, целесообразно наличие на рынке обоих рассматриваемых препаратов, причем с соответствующей диагностической парой.

Заключение

По результатам проведенного исследования можно заключить, что целесообразно производство ^{131}I -МИБГ и ^{177}Lu -DOTATATE, вместе с диагностической парой, для эффективной диагностики и лечения НЭО.

Получение изотопов $^{198,199}\text{Au}$ на ускорителе электронов и новый способ их выделения из облученной ртути для целей ядерной медицины

Бабеня Ю.С., Казаков А.Г., Екатова Т.Ю.

Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского РАН, г. Москва

Цель исследования

Определить выходы фотоядерных реакций, приводящих к образованию $^{198,199}\text{Au}$, а также разработать метод их количественного выделения из макроколичеств облученной ртути.

Материалы и методы

Все облучения проводились на ускорителе электронов РТМ-55 МГУ им. Ломоносова с энергией электронного пучка 55 МэВ. Для получения изотопов Au без носителя 1,5 г Hg_2Cl_2 в пластиковом контейнере облучали в течение 7 часов. После чего радионуклидный состав облученной ртути определяли с помощью гамма-спектрометра с детектором из германия высокой чистоты GC3019 (Canberra Ind, США).

Изотопы $^{198,199}\text{Au}$ выделяли из облученной мишени методом экстракционной хроматографии с использованием сорбента LN (основа – ди(2-этилгексил)фосфорной кислоты (Д2ЭГФК), 100 – 150 мкм, TrisKem Int., Франция). Hg_2Cl_2 растворяли в царской водке при нагревании, затем 700 мкл полученного раствора разбавляли в 3 раза водой и помещали на колонку со смолой LN. Изотопы золота без носителя при этом сорбировались на колонке, а ртуть количественно вымывалась 9 мл раствора 6 М HCl, после чего $^{198,199}\text{Au}$ десорбировали 10 мл раствора 8 М HNO_3 . Содержание Au и Hg определяли с помощью гамма-спектрометра Canberra GC1020 (Canberra Ind). Для определения Au использовали пики ^{196}Au (356 кэВ, 87%) или ^{198}Au (412 кэВ, 96%). Hg определяли по пику ^{203}Hg (279 кэВ, 81%).

Результаты

Для определения выходов фотоядерных реакций на ядрах Hg облучали 7,2 г Hg в течение 11 мин. Так, выходы медицинских изотопов ^{198}Au и ^{199}Au не отличались в рамках погрешности и составили около 80 кБк/мкА/ч. В результате облучения были получены и другие изотопы золота — ^{200}Au с выходом в 60 раз большим и ^{196}Au с выходом в 10 раз меньшим. ^{200}Au распадается относительно быстро, однако ^{196}Au распадается в два раза медленнее, чем $^{198,199}\text{Au}$. Таким образом, для получения ^{198}Au и ^{199}Au с высокой радионуклидной чистотой необходимо использовать обогащенные мишени и проводить облучения при оптимальной энергии.

Для определения степени очистки изотопов золота от макроколичеств ртути регистрировали гамма-спектр фракций, содержащих выделенные изотопы золота, в течение 24 часов. Установлено, в гамма-спектре отсутствовали пики изотопов Hg, а коэффициент очистки золота от ртути был рассчитан по пределу обнаружения этих радионуклидов в условиях измерения и составил не менее 10^4 . Таким образом, был разработан метод выделения изотопов $^{198,199}\text{Au}$ без носителя из макроколичеств облученного Hg_2Cl_2 с использованием коммерческого сорбента, позволяющий выделить целевые изотопы с высокой степенью очистки от макрокомпонента.

Заключение

Разработанный в настоящей работе способ рекомендуется для получения изотопов $^{198,199}\text{Au}$ без носителя для доклинических исследований. Для получения $^{198,199}\text{Au}$ с высокой радионуклидной чистотой фотоядерным методом необходимо использование обогащённых мишеней и подбор энергии облучения.

Работа выполнена в рамках госзадания ГЕОХИ РАН

Разработка таргетного радиофармацевтического препарата, тропного бомбезиновому рецептору на основе природных пептидов с цистеиновым узлом

Белобородов Е.А., Юрова Е.В., Сугак Д.Е., Погодина Е.С., Саенко Ю.В.

НИТИ им. С.П. Капицы, Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск

Ключевые слова

кноттины, пептиды с цистеиновым узлом, рецептор бомбезина, РФП.

Введение

Пептиды представляют собой уникальный класс соединений, сочетающих в себе свойства микромолекул и белков. Однако пептиды имеют и определенные недостатки, к которым относятся низкая стабильность *in vivo*, протеолитическая деградация, а также короткое время циркуляции в кровотоке из-за быстрого почечного клиренса. Кноттины – семейство пептидов, встречающихся во многих организмах, отличаются наличием ингибиторного цистинового узла, который формируется за счёт дисульфидных мостиков между остатками цистеина. Ингибиторный цистеиновый узел придает кноттинам особые свойства, такие как устойчивость к действию протеаз, стабильность в широком диапазоне температур, рН.

Цель исследования

Подбор стабильной последовательности на основе природного кноттина, выделенного из растений и членистоногих и бомбезин-тропной аминокислотной последовательности, исследование ее стабильности и взаимодействия с клеточными культурами.

Материалы и методы

Поиск кноттинов проводился с использованием базы данных Uniprot. Бомбезин-тропная последовательность была найдена в результате анализа литературы. Подбор терапевтических последовательностей осуществлялась с помощью алгоритма молекулярного докинга. Синтез осуществлялся методом твердофазного синтеза на пептидном синтезаторе ResPep SL (Intavis). Анализ синтеза – методами хроматографии (Shimadzu LC-20AD XR (Shimadzu)) и масспектрометрии (MALDI-TOF MS серии FLEX (Bruker Daltonics)). Стабильность меченых пептидов исследовалась в физрастворе и плазме крови при 4°C и 37°C через 24, 48, 96 и 168 часов, методом хроматографии (Shimadzu LC-20AD XR (Shimadzu)). Цитотоксичность исследовалась путем инкубации клеток с пептидами в разных концентрациях в течении 24 часов с Менадионом в качестве положительного контроля. Исследование специфической связываемости осуществлялось через три часа после добавление пептидов, меченных флуоресцентным красителем 6-FAM NHS, исследование проводилось с использованием флуоресцентного ридера CLARIOstar (BMG LabTech). Исследование проводилось на клеточных культурах LNCaP, PC3 (культуры рака предстательной железы) и CHO-K1 (культура клеток эпителия яичника китайского хомячка).

Результаты

Были получено три модифицированных токсина на основе токсинов пауков-птицеедов (Lambda-theraphotoxin-Ec2b (паук *Eucratoscelus constrictus*), U5-scytotoxin-Sth1a (паук *Scytodes thoracica*) и U1-theraphotoxin-Pc1a (паук *Coremiocnemis valida*)), в структуру которых был встроен пептид, тропный бомбезину. Синтезированные пептиды показали высокую стабильность в течении 168 часов, как в физиологическом растворе, так и в плазме крови, при 4°C и 37°C. Пептиды не показали токсичность в отношении клеточных культур. Анализ специфического связывания показал более высокое связывание

синтезированных пептидов с клеточными культурами, экспрессирующими бомбезиновый рецептор (PC3 и LNCaP), в сравнении с исходным бомбезин-тропным пептидом.

Выводы

Кноттины, выделенные из яда пауков-птицеедов, подходят для разработки радиофармацевтического препарата. Кноттины работают как каркас, усиливающий стабильность терапевтической молекулы. Каркас из кноттина не проявляет цитотоксичности в отношении культур клеток млекопитающих и способен усиливать связывание терапевтической бомбезин-тропного пептида с целевыми клеточными культурами, экспрессирующими рецептор бомбезина.

Данное исследование было профинансировано Министерством высшего образования и науки Российской Федерации, грант № 123020700216-4 (FEUF-2023-0004).

Получение, фармакокинетика и оценка визуализационных возможностей ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ как нового радиофармпрепарата для ОФЭКТ-исследований печени

Белянин М.Л.¹, Подъяблонский А.С.^{1,2}, Бородин О.Ю.^{1,2,3}, Белоусов М.В.^{1,3}, Карпов Е.Н.², Краснокутская Е.А.¹, Шимановский Н.Л.⁴, Усов В.Ю.^{1,5}

¹ ФГАОУ ВО НИ Томский политехнический университет, г. Томск

² ФГАУЗ Томский областной онкологический диспансер, г. Томск

³ Сибирский Государственный медицинский университет, г. Томск

⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

⁵ ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск

Ключевые слова

ДТПА-ГДОФ, 2-(2-карбоксиметил-(4-гекса-децилоксифенил-карбамоил-метил)-аминоэтил)-аминоэтил-(4-гексадецил-оксифенил-карбамоилметил)-аминоуксусная кислота, ОФЭКТ-КТ печени, ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ.

Цель исследования

Получить радиофармпрепарат (рфп) для ОФЭКТ — исследований печени на основе комплексобразования ^{99m}Tc с универсальным хелатором 7 элементов таблицы Менделеева (Mn, Tc, Re) - ДТПА-ГДОФ(2-(2-карбоксиметил-(4-гекса-децилоксифенил-карбамоил-метил)-аминоэтил)-аминоэтил-(4-гексадецил-оксифенил-карбамоилметил)-аминоуксусной кислотой) и оценить в эксперименте *in vivo* возможность использования как гепатотропного РФП для сцинтиграфии и ОФЭКТ.

Материал и методы

Синтез ДТПА-ГДОФ выполнялся по оригинальной методике Белянина М. Л. и соавт в НОЦ им.Н.М.Кижнера НИ ТПУ, взаимодействием 4-гексадецилоксианилина с диангидридом диэтилентриаминопентауксусной кислоты (d-DTPA) в среде диметилформамида. Затем 2 мг порошка ДТПА-ГДОФ, смешивали с 0,5 мл 5% раствора гидрокарбоната натрия и нагревали до 100°C до полного растворения. В раствор добавляли 2 мг порошка двухлористого олова, перемешивали и инкубировали при 25°C не менее 20 минут. Полученный раствор смешивали с элюатом ^{99m}Tc с активностью 3 МБк $\mu\text{f rf};\text{ljt};\text{bdjnyjt}$ и инкубировали 10 мин при 25 °С. Контроль эффективности связывания ^{99m}Tc с ДТПА-ГДОФ проводили путем хроматографии на бумаге, по методу Zimmer и Pavel [1977].

Исследование *in vivo* кинетики поглощения ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ проводили на крысах - самцах линии Wistar (n = 12) 300-350 г. ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ в дозировке 0,025 ммоль/кг, 3 МБк вводили в бедренную вену. Все визуализационные исследования выполнены с помощью ОФЭКТ/КТ Siemens Symbia T. Динамическое планарное исследование как 4 сек/кадр в течение первых двух минут, матрица 128 x 128, и затем до 20 мин — как 15 сек/кадр, с последующей ОФЭКТ-КТ всего тела. Рассчитывалась величина фракции экстракции рфп в печени. Величины органного накопления рфп определялись как доля поглощения препарата относительно полной введенной животному дозы

Результаты

Эффективность мечения ДТПА-ГДОФ ^{99m}Tc из свежего элюата молибденового генератора ВО «Изотоп» составила > 94% (95,6 ± 2,1 %, доля свободного технеция < 4-4,5 %). При хранении ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ при комнатной температуре в течение до 5 часов высвобождение ^{99m}Tc -из комплекса с ДТПА-ГДОФ не превышало 3,1 ± 0,3 % за все время.

Фракция экстракции ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ в печени $0,78 \pm 0,04$. Захват паренхимой печени ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ составляет до 70% введенной дозы ($68,9 \pm 8,9$). Поглощение селезенкой ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ $14,1 \pm 4,2\%$. Уровень накопления ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ в паренхиме печени сохранялся затем у здоровых крыс без достоверного снижения до 16 - 18 часов. У крыс с моделью токсического гепатита снижение печеночного накопления ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ и возрастание аккумуляции в костном скелете, селезенке и появление в почках пропорционально гистологической степени некротического повреждения гепатоцитов печени

Заключение

Комплекс ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ представляет собой вновь полученный оригинальный РФП, с устойчивой и высокой эффективностью меченя ^{99m}Tc , продолжительно устойчивый после соединения с элюатом ^{99m}Tc , и обеспечивающий в эксперименте *in vivo* высокоспецифическую продолжительную гамма-сцинтиграфическую и ОФЭКТ-КТ визуализацию печени и селезенки.

Универсальный кассетный модуль синтеза радиофармацевтических лекарственных препаратов

Бондина Е.В.^{1,2}, Перепечко А.С.^{1,2}

¹ ООО «НТЦ Амплитуда», г. Москва, г. Зеленоград

² Национальный исследовательский университет «Московский институт электронной техники», г. Москва, г. Зеленоград

Ключевые слова

радиофармацевтические лекарственные препараты, автоматизированный модуль синтеза, одноразовые стерильные кассеты

Актуальность

Технологии ядерной медицины используются не только в борьбе с онкологическими, но и с кардиологическими, эндокринными заболеваниями, с артритами и многим другим. Широкому внедрению методов ядерной медицины в практику отечественного здравоохранения препятствует недостаточный объем и номенклатура РФЛП, доступных в России. Для решения данной проблемы в Российской Федерации создано множество программ и мероприятий, направленных на развитие центров ядерной медицины. Необходимость оснащения данных центров и ограничение ввоза импортного оборудования требуют появления на рынке многофункциональных отечественных систем для автоматического производства радиофармпрепаратов.

Цель

Целью одного из проектов ООО «НТЦ Амплитуда» является разработка автоматизированного модуля синтеза, пригодного для серийного выпуска.

Использование автоматизации процессов синтеза имеет ряд преимуществ: меньшая радиационная нагрузка на производственный персонал, высокая воспроизводимость, точный контроль параметров синтеза, оптимизация процесса производства, сокращение времени производства.

Наиболее популярными на рынке являются модули на основе стерильных одноразовых кассет, которые обеспечивают возможность работы одного модуля с несколькими изотопами и производство разных радиофармпрепаратов, а также исключают перекрёстную контаминацию продукта.

Результаты

В ходе выполнения работ разработаны конструкторская документация и опытный образец кассетного модуля синтеза, имеющий 24 поворотных электропривода для управления клапанами кассеты, 4 шприцевых насоса для работы со шприцами номиналом от 3 до 20 мл, 2 нагревательных блока с системой охлаждения для реакционных сосудов и 5 детекторов радиоактивности. Разработано открытое программное обеспечение, позволяющее создавать и редактировать алгоритмы синтеза.

Также разработаны кассета и алгоритм для синтеза 2-фтор-2-дезоксид-глюкозы (^{18}F [ФДГ]). С помощью специально разработанного экспериментального стенда были проведены испытания кассеты и отработка алгоритма синтеза на нейтральных подкрашенных растворах. Кассета проверялась на герметичность избыточным давлением и вакуумом. Выявлено, что все элементы и соединения кассеты обеспечивают её герметичность и выдерживают условия эксплуатации, а разработанный алгоритм синтеза [^{18}F]ФДГ реализуем и может использоваться в модуле синтеза. Материалы, из которых изготовлены компоненты кассеты, химически стойкие и совместимы с большей частью нуклеофильных растворителей. Все элементы кассеты коммерчески доступны и имеются в

свободной продаже, при необходимости пользователи будут иметь возможность собрать кассету произвольной конфигурации. Данная возможность в сочетании с открытым ПО позволит применять модуль не только на производстве РФЛП, но и в научно-исследовательских институтах и лабораториях.

Кроме этого, для синтеза ^{18}F [ФДГ] подобраны реактивы. С целью предварительной проверки качества реактивов и оценки возможности их использования проведены синтезы на модуле «AllinOne» (Trasis) с закупленными реактивами и реактивами от Trasis. Разница в радиохимическом выходе составила 8,1%. Параметры контроля качества показали, что подобранные реактивы пригодны для синтеза.

Выводы

Внедрение отечественных автоматизированных модулей синтеза будет способствовать увеличению производства и разработки новых РФЛП, что повысит доступность радионуклидной диагностики и терапии и расширит направления их применения.

Идентификация радионуклидов в сменных деталях и водной мишени циклотрона с помощью спектрометров MUCHA-STAR и МКС-АТ1315

Бринкевич Д.И.¹, Киевицкая А.И.², Кийко А.Н.³

¹ Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь

² Международный государственный институт имени А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, г. Минск, Беларусь

³ Белорусский государственный институт метрологии, г. Минск, Беларусь

Ключевые слова

радиофармпрепараты, гамма-спектрометр МКС-АТ1315, анализ спектров, идентификация радионуклидов, радиоактивные отходы.

В работе представлен сравнительный анализ характеристик спектрометров Mucha Start (Elysia Raytest) и МКС-АТ1315 (УП «Атомтех»). Полученные с помощью указанных спектрометров результаты измерения реальных образцов РАО, позволяют идентифицировать побочные радионуклиды, возникающие при производстве РФП. Показано, что МКС-АТ1315 имеет лучшие метрологические возможности для идентификации РАО по гамма-излучению.

Гамма-спектрометры должны обеспечивать надежное обнаружение, и идентификацию радиоактивных отходов (РАО), а также обладать радиационной стойкостью и температурной стабильностью, высокой эксплуатационной надежностью. Производитель «медицинских» циклотронов IBA RadioPharma Solutions Headquarter рекомендует для контроля качества РФП сцинтилляционные спектрометры MUCHA Star (производство Elysia Raytest) Отечественной более дешевой заменой ему может служить гамма-спектрометр МКС-АТ1315.

В ПЭТ-исследованиях помимо наработки целевого радионуклида ^{18}F в результате протонной и нейтронной активации мишени циклотрона происходит накопление в облучаемой воде H_2^{18}O побочных радиоактивных продуктов с достаточно высокими уровнями активности. Состав и уровни активности побочных радионуклидов сильно зависят от конструкционных параметров используемого циклотрона-попадая с облученной водой непосредственно в реактор, они снижают выход РФП. Накопление ПРН в расходных материалах радиохимического синтеза, а также в незаменимых элементах модуля синтеза, существенно увеличивает дозовые нагрузки на персонал при выполнении ежедневного обслуживания и подготовки горячих камер к производству. Также, загрязнение расходных материалов радиохимического синтеза ПРН приводит к увеличению номенклатуры и объему радиоактивных отходов (РАО), требующих выдержки до достижения необходимых МЗА, и приводит к увеличению дозовых нагрузок на персонал, ответственный за учет и контроль РАО. При ежедневном производстве РФП в ПЭТ-центре накапливается большое количество жидких радиоактивных отходов (ЖРО), которые в основном представляют собой регенерированную воду H_2^{18}O и растворы для дезактивации оборудования.

Методы

Нами были проведены сравнительные измерения γ -спектров одних и тех же образцов жидких и твердых РАО на спектрометре ORTEC, с детектором из высокочистого Ge, гамма-спектрометре Mucha Star и на гамма-бета-спектрометре МКС-АТ1315.

На спектрах картриджей сорбционной очистки и регенерированной воды, полученных с помощью спектрометра МКС-АТ1315 наблюдались 9 пиков с максимумами 120, 510, 840, ~ 1000, 1160, 1250, 1450, 1750 и 2700 кэВ, которые были верифицированы с ППД-

спектрометром ORTEC. Показано, что анализ накопления нежелательных радионуклидов можно проводить по пику с энергией ~ 120 кэВ, обусловленному доминирующим нежелательным РН ^{57}Co . Результаты измерений активностей долгоживущих радионуклидов на гамма-бета-спектрометре МКС-АТ1315 и при использовании спектрометра на особо чистом германии совпадали.

В спектрах, измеренных на спектрометре Mucha Star, идентифицированы пики с энергиями $\sim 90, 250, 320, 511, 620, 800, 930, 1250$ и 1350 кэВ. Полное совпадение при измерениях на спектрометрах MUCHA Star и МКС-АТ1315 наблюдалось только для пика с энергией 510 кэВ, обусловленного аннигиляцией позитрона. Он присущ всем β^+ -излучающим изотопам и для идентификации технологических радионуклидов не пригоден, поскольку среди ранее установленных технологических РН наблюдается целый ряд β^+ -излучателей (^{55}Co , ^{56}Co , ^{58}Co , ^{57}Ni). Это обусловлено тем, что спектрометр MUCHA Star не имеет постоянной стабилизации энергетической шкалы. В связи с этим отклонения измеренных пиков определенных радионуклидов могут значительно отличаться от табличных значений. Отметим, что стоимость спектрометра МКС-АТ1315 примерно в 2 раза ниже стоимости спектрометра MUCHA Star.

Заключение

По соотношению такого параметра, как цена/качество, предпочтительнее оснащать ПЭТ-центры отечественными спектрометрами типа МКС-АТ1315, поскольку данный спектрометр оснащен достаточно мощной физической защитой - 196 кг, сильным программным обеспечением, позволяющим идентифицировать радионуклиды и функцией постоянной стабилизации измерительного тракта, для непрерывной работы спектрометра.

Синтез и сравнение стабильности препаратов ^{225}Ac с BATA, DOTA и DOTA-GA конъюгированным лигандом к PSMA для РНТ

Бубеничиков В.Б.¹, Пашанова А.В.², Зубенко А.Д.², Мачулкин А.Э.³, Ларенков А.А.¹

¹ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

² ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, г. Москва

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва

Ключевые слова

Актиний-225; DOTA; BATA; PSMA; стабильность

Актуальность

^{225}Ac ($T_{1/2} = 10$ дней) является перспективным α -излучающим радионуклидом для проведения таргетной α -радионуклидной терапии (ТАТ). В настоящее время для терапии рака предстательной железы широко используются молекулы PSMA-617 и PSMA-I&T с ^{177}Lu , содержащие хелаторы DOTA и DOTA-GA соответственно. ТАТ с ^{225}Ac имеет ряд преимуществ перед ^{177}Lu , поскольку обеспечивает более высокую локальную дозу в очаге и более низкий уровень облучения здоровых тканей. Разработка новых хелаторов для α -излучающих радионуклидов является одной из актуальных задач развития радиофармацевтики. При этом важно учитывать, что полученные комплексы должны обладать высокой стабильностью, поскольку диссоциация комплекса *in vivo* может приводить к снижению терапевтической эффективности и серьёзным радиотоксическим эффектам. Хелатор BATA (впервые синтезированный в ИНЕОС РАН [1]) является перспективным хелатором и образует стабильные комплексы с ^{225}Ac даже при комнатной температуре.

Цель

Синтез и сравнение *in vitro* трёх радиоконъюгатов с ^{225}Ac на основе молекулы PSMA-617 (DOTA) и её BATA- и DOTA-GA-производных.

Материалы и методы:

^{225}Ac без носителя (5 МБк/мл в 0,1 М HCl) был получен из ГНЦ РФ – ФЭИ. Для проведения мечения использовался 0,3 М ацетатный буфер pH (2-7). Анализ выполнялся методом тонкослойной хроматографии в различных системах. Распределение активности по хроматограмме устанавливали не менее чем через 48 часов (после установления равновесия ^{225}Ac с дочерними продуктами распада). Оценка стабильности полученных препаратов была выполнена в физрастворе и плазме крови в течение 48 часов.

Результаты

Конъюгат на основе DOTA-GA показал существенно более широкий диапазон pH для эффективной радиохимической конверсии ^{225}Ac (pH 5-7, РХЧ > 96%). В случае BATA эффективное мечение было достигнуто только при pH 6. Для DOTA и DOTA-GA конъюгатов инкорпорирование актиния-225 в структуру молекулы возможно только при нагреве реакционной смеси до 95 °C в течение 10 мин. За счёт переорганизованной структуры хелатора BATA комплексообразование протекает при комнатной температуре в течение 10 минут.

Оценка стабильности полученных препаратов показала значительно более высокую стабильность [^{225}Ac]Ac-DOTA-GA-PSMA-617 как в физрастворе так и сыворотке крови человека (РХЧ 86±1% в плазме и 77±2% в физрастворе через 48 часов), тогда как [^{225}Ac]Ac-BATA-PSMA-617 и [^{225}Ac]Ac-DOTA-PSMA-617 значительно диссоциировали в обеих средах (РХЧ в плазме 54±3 и 48±5 % через 48 ч соответственно).

Выводы

В данном исследовании DOTA-GA-конъюгированный аналог молекулы PSMA-617 показал существенно более высокую стабильность и перспективность для дальнейших исследований с актинием-225. Несмотря на высокую стабильность исходного комплекса [^{225}Ac]Ac-BATA, конъюгация хелатора с векторной молекулой приводит к значительному снижению стабильности препарата, в результате чего BATA-производное уступает молекулам сравнения. Таким образом, необходима дальнейшая оптимизация метода конъюгирования хелатора с векторной молекулой для сохранения его комплексообразующих свойств.

Литература

Matazova E. V. et al. Insights into Actinium Complexes with Tetraacetates—AcBATA versus AcDOTA: Thermodynamic, Structural, and Labeling Properties // *Inorg. Chem.* 2023. Vol. 62, № 31. P. 12223–12236.

Опыт эксплуатации установки производства альфа-эмиттеров медицинского назначения ^{223}Ra и ^{227}Th в АО ГНЦ НИИАР

Буткалюк И.Л., Буткалюк П.С., Ротманов К.В., Климов С.И., Новиков И.В.

АО «Государственный научный центр Научно-исследовательский институт атомных реакторов»,
Ульяновская область, г. Димитровград

Цель исследования

В настоящее время все большее распространение для терапии онкологических заболеваний получают короткоживущие альфа-эмиттеры медицинского назначения. Альфа-частицы обладают высокой линейной передачей энергии и в тоже время малым пробегом в организме. При использовании средств векторной доставки (моноклональные антитела, пептиды и др.) такая терапия может быть использована для избирательного уничтожения раковых клеток, не затрагивая здоровые органы и ткани. Препарат ^{223}Ra успешно применяется при лечении костных метастазов при раке предстательной железы. Препараты на основе других альфа-эмиттеров, таких как ^{225}Ac , ^{227}Th , ^{213}Bi , ^{212}Pb , ^{211}At и др., в настоящее время проходят доклинические и клинические исследования.

В АО ГНЦ НИИАР с начала 2022 года налажено производство короткоживущих альфа-эмиттеров медицинского назначения ^{223}Ra и ^{227}Th генерированием из ^{227}Ac , который был получен нейтронным облучением ^{226}Ra в реакторе СМ-3.

Материалы и методы

В работе использовали подход, основанный на получении ^{223}Ra из предварительно выделенного ^{227}Th . Преимуществом этого метода является дополнительная очистка от долгоживущего материнского нуклида ^{227}Ac на первой стадии процесса, а также возможность поставки ^{227}Th как отдельного препарата.

Выделение ^{227}Th из смеси ^{227}Ac , ^{223}Ra , ^{227}Th проводили методом анионообменной хроматографии на анионите BioRad AG1x8: сорбцию и промывку проводили из 8 М HNO_3 , элюировали торий 1 М HCl . Элюат тория упаривали досуха, растворяли в 8 М HNO_3 и повторяли анионообменную очистку еще два раза в аналогичном режиме. При необходимости поставки ^{227}Th препарат паспортизовали и отправляли заказчику.

Для накопления дочернего ^{223}Ra раствор тория выдерживали в течение 10-20 суток. Затем разделение ^{227}Th и ^{223}Ra проводили в два этапа: на первом этапе проводили отделение ^{227}Th аналогично методом анионообменной хроматографии на анионите BioRad AG1x8. После проводили доочистку ^{223}Ra методом катионообменной хроматографии в присутствии комплексообразователя эталендиаминтетрауксусной кислоты.

Результаты

За 2022-2023 годы было получено 15 партий ^{223}Ra объемной активностью от 14 до 86 МБк/мл. Содержание примесей $^{227}\text{Th} < 0,1\%$, $^{227}\text{Ac} < 0,001\%$, содержание неактивных примесей Cu, Zn, Co, Ni, Al, Cr, Ti, Fe, Pb, Cd, As, Ca, Mg в сумме не превышало 20 мкг/мл. Было изготовлено 8 коммерческих партий ^{227}Th объемной активностью от 31 до 154 МБк/мл. Отношение примесных гамма нуклидов не превышало $1,0 \cdot 10^{-3}\%$, а материнского ^{227}Ac менее $1,0 \cdot 10^{-4}\%$ от активности целевого ^{227}Th . В докладе подробно представлены характеристики получаемых продуктов.

Выводы

В АО ГНЦ НИИАР создан участок регулярного производства препаратов ^{223}Ra и ^{227}Th с текущей производительностью 10-20 мКи/мес с перспективами расширения производства до 300-400 мКи/мес.

Радиосинтез, определение биохимических параметров и оценка противовоспалительной активности на модели адьювантного артрита структурных аналогов хонокиола, меченных фтором-18

Ваулина Д.Д.¹, Викторов Н.Б.², Стосман К.И.³, Сивак К.В.³, Гомзина Н.А.¹

¹ ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, г. Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический Университет), г. Санкт-Петербург

³ ФГБУ «НИИ гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Ключевые слова

нейровоспаление, ПЭТ радиотрейсеры, хонокиол, адьювантный артрит

Цель

Нейровоспаление является ключевым патологическим признаком многочисленных неврологических и нейродегенеративных заболеваний. ПЭТ позволяет с помощью радиолигандов изучить различные биомаркеры нейровоспаления у живых субъектов и оценить их вклад в патологический процесс, тем самым активно участвуя в разработке новых противовоспалительных средств. Из биомаркеров нейровоспаления для разработки ПЭТ радиолигандов наибольший интерес представляют те, экспрессия которых значительно увеличивается при воспалении, при этом в гомеостазе находятся в ничтожно малых концентрациях. Ранее нами были предложены в качестве потенциальных ПЭТ радиолигандов к циклооксигеназе-2 (COX-2), энзиму, который активно экспрессируется в микроглии при нейровоспалении, [1,2], структурные аналоги природных соединений хонокиола (SAH), меченные углеродом-11 ($T_{1/2} = 20,4$ мин) и фтором-18 ($T_{1/2} = 109,8$ мин), и показана их биологическая активность на модели нейровоспаления, индуцированного липополисахаридом. Целью этой работы является получение меченных фтором-18 SAH: 4'-фторэтокси-5-этокси-1,1'-бифенил-2-ола (F-I) и 4'-фторэтокси-5-аллил-1,1'-бифенил-2-ол (F-XIV), различающихся только одним радикалом (этокси- и аллильная группой для F-I и F-XIV, соответственно), а также оценка диагностических возможностей этих радиолигандов на модели адьювантного артрита.

Методы

Радиотрейсеры были получены реакцией [¹⁸F]фторэтилирования с помощью синтона [¹⁸F]фторэтилбромида молекул-предшественников (4'-гидрокси-2-трет-бутоксикарбонил-5-этокси-1,1'-бифенила для [¹⁸F]F-I и 4'-гидрокси-2-трет-бутоксикарбонил-5-аллил-1,1'-бифенила для [¹⁸F]F-XIV) с последующим удалением защитной ВОС-группы. Для выделения и очистки радиолигандов использовали полупрепаративную ВЭЖХ и твердофазную экстракцию (ТФЭ), с обращенно-фазным сорбентом. Эффективность протекания реакций определяли методом радио-ВЭЖХ с детекторами по радиоактивности и поглощению в УФ (280 нм). Биохимические параметры радиолигандов (липофильность, метаболическую стабильность, свободную фракцию в плазме) определяли радиометрическим методом. Противовоспалительный скрининг радиолиганда F-I проводили на модели адьювантного артрита у мышей линии C57BL/6 (самцы, 20±2 г). Заболевание индуцировали введением в правую заднюю лапу 0,05 мл полного адьюванта Фрейнда (ПАФ). Воспалительную реакцию оценивали в динамике онкометрическим методом по изменению объема конечности у животных. Введение F-I начинали на 7 день в дозах 10 и 25 мг/кг, исследование продолжали 21 день.

Результаты

Радиолиганды [¹⁸F]F-I и [¹⁸F]F-XIV получены с радиохимическим выходом 30%, радиохимической чистотой ≥97% и мольной активностью 35-40 ГБк/мкмоль. Разработан

ТФЭ метод очистки [^{18}F]F-I и [^{18}F]F-XIV на основе фракционного элюирования водно-этанольными растворами (50-70%), позволивший сократить время синтеза на 20 минут по сравнению с использованием полупрепаративной ВЭЖХ. Как известно, липофильность (LogP) для рецепторных лигандов должна находиться в интервале $1.5 < \text{LogP} \leq 5$, полученные величины LogP – 2.52 ± 0.16 для F-I и 2.94 ± 0.19 для F-XIV являются оптимальными, лиганды легко диффундируют через ГЭБ и устойчивы к метаболизму (90-95% соединений обнаружено в исходной форме в течение 60 минут). При этом [^{18}F]F-I в меньшей степени связывался с протеинами плазмы крови крыс (97.7 % vs 99.8 %), поэтому этот лиганд был выбран для пилотного исследования на модели адьювантного артрита. Введение F-I даже в минимально изученной дозе 10 мг/кг позволило снизить воспалительную реакцию, определяемую отеком лапы, на $25 \pm 5\%$. На основе полученных данных планируется исследовать биораспределение [^{18}F]F-I в органах и тканях крыс Вистар на модели адьювантного артрита.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства образования и науки, тема FMMW-2022-0006.

Литература

- [1] Kiseleva M.M., Vaulina D.D., Gomzina N.A., et al. ChemistrySelect, 2020, 5, 2685 –2689.
- [2] Vaulina D.D., Kuznetsova O.F., Gomzina N.A., et al. Molecules, 2021, 26, №21.

⁶⁸Ga-FAPi ПЭТ/КТ – перспективы для визуализации в онкологии: обзор литературы

*Габдуллина М.О.¹, Айнакулова А.С.^{1,2}, Жолдыбай Ж.Ж.¹, Жакенова Ж.К.¹,
Аманкулов Ж.М.², Филиппенко Е.В.¹, Исаматов Б.К.¹, Дауытова Ю.Т.¹,
Аманкельды А.¹, Асан С.¹*

¹ НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова»,
г. Алматы, Республика Казахстан

² АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»,
г. Алматы, Республика Казахстан

Ключевые слова

злокачественные новообразования, fibroblast activation protein inhibitor (FAPi), ПЭТ/КТ.

Актуальность

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), занимает особое место в диагностике, стадировании процесса и оценке эффективности лечения онкологических больных. На данный момент наиболее широко признанным и хорошо изученным радиофармпрепаратом является ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза (¹⁸F-ФДГ). Однако, ¹⁸F-ФДГ обладает низкой специфичностью, обусловленной физиологическим накоплением препарата в различных органах, таких как головной мозг, лимфоглоточное кольцо и желудочно-кишечный тракт, ложноположительными результатами при наличии активных очагов воспаления и ложноотрицательными результатами при некоторых формах рака.

Открытие активирующего фибробластического белка (FAP) привело к интересу к FAP-ориентированным радиомеченым ингибиторам (FAPi), которые могут обладать высокой чувствительностью и специфичностью. На данный момент исследуются различные FAP маркеры для ПЭТ/КТ, среди которых особое место занимает ⁶⁸Ga-FAPi.

Цель исследования

Провести анализ имеющихся данных о возможностях ⁶⁸Ga-FAPi ПЭТ/КТ в онкологии.

Материалы и методы

Проведен литературный обзор по базе данных MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials по следующим ключевым словам: «злокачественные новообразования», «ПЭТ/КТ» и «FAPi». Описаны результаты анализа 48 литературных источников с уровнем доказательности A1, посвященных оценке диагностических возможностей ⁶⁸Ga-FAPi ПЭТ/КТ в выявлении, стадировании, оценке эффективности лечения опухолей различных локализаций.

Результаты

Чувствительность и специфичность ⁶⁸Ga-FAPi ПЭТ/КТ в диагностике рака различных локализаций составили от 95% до 100% и от 62% до 100%, соответственно. ⁶⁸Ga-FAPi-04 ПЭТ/КТ показала свою эффективность в обнаружении первичных опухолей, метастатически пораженных лимфатических узлов и отдаленных метастазов опухолей различных локализаций. Исследования с ⁶⁸Ga-FAPi ПЭТ/КТ демонстрируют высокую контрастность изображений благодаря отсутствию фоновой активности, что приводит к снижению числа ложно-отрицательных результатов и при этом способствует улучшению точности стадирования.

Однако, для формирования четких показаний к применению в практической деятельности, диагностические возможности ⁶⁸Ga-FAPi ПЭТ/КТ все еще требуют дальнейших исследований с большим количеством участников и более однородной выборкой.

Заключение

^{68}Ga -FAPi ПЭТ/КТ имеет высокий потенциал для применения в диагностике, стадировании и оценке эффективности лечения онкологических заболеваний.

Тезис подготовлен в рамках реализации научного гранта «Совершенствование ядерной медицины с внедрением инновационных технологий гибридной визуализации злокачественных опухолей», ИРН АР19679719 (источник финансирования МНУВО РК).

Биоконъюгаты наноантител с диальдегид декстраном и хелатором ДОТА, меченые радионуклидом лютеция-177: способ направленного изменения фармакокинетики

Горшков Н. И.^{1,2}, Самойлович М. П.¹, Авров К. О.¹, Шатик С. В.¹, Станжевский А. А.¹

¹ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

² ФГБУН Институт высокомолекулярных соединений РАН, г. Санкт-Петербург

Актуальность

В последнее десятилетие методами генной инженерии создаются неканонические антитела упрощенной структуры, содержащие антиген-узнающие вариабельные домены рекомбинантных производных (наноантитела (нАТ)), в которых отсутствуют домены, не вовлеченные непосредственно в связывание с антигеном. нАТ и способные эффективно и избирательно связываться с широким спектром специфических антигенов. Небольшой размер и ММ (12-15кДа) способствуют лучшему проникновению в ткани, а также способностью распознавать необычные для моноклональных антител конформационные эпитопы. Меченые диагностическими и терапевтическими и радионуклидами нАТ привлекают все большее внимание исследователей, работающих в области ядерной медицины.

Одной из сложностей, возникающих при использовании нАТ, является достаточно быстрый почечный клиренс ввиду относительно их небольшой молекулярной массы. Для увеличения периода нАТ полувыведения актуальными методы и подходы, разрабатываемые для терапевтических белков, и, в частности, их конъюгации с биосовместимыми полимерными носителями.

Материалы и методы

В работе методом периодатного окисления декстрана синтезирован ряд диальдегидидных производных с контролируемым содержанием реакционноспособных альдегидных групп, способных в мягких условиях взаимодействовать с L-лизиновыми фрагментами белков с последующим восстановлением лабильной азометиновой связи до амидной боргогидридом натрия. Бифункциональный хелатный лиганд ДОТА вводился непосредственно в нАТ, специфичные к онкобиомаркерам, в качестве которых были выбраны PD-L1 – лиганд белка программируемой смерти, и HER-2 – рецептор эпидермального фактора роста. Разработаны условия радиохимического синтеза, при которых радионуклид лютеция-177 вводился в состав белково-полимерного конъюгата с выходом близким к количественному. Проведено изучение биораспределения радиоиммуноконъюгатов лютеция-177 с в организме лабораторных мышей с привитыми опухолями и показано, что накопление в почках существенным образом снижается (до 10-20% от введенной дозы) по сравнению с нативным нАТ, меченых лютецием-177, однако при этом снижается накопление в опухолевых тканях (2-5 %).

Выводы

Предлагаемый подход является перспективным и требует изменения молекулярных масс и, вероятно, прививки хелатного узла на полимерную цепь, что не должно изменять существенным образом аффинные свойства нАТ.

Регистрация РФП «Натрия йодид-¹³¹I, раствор для терапии» и испытания на острую токсичность при однократном введении

Гурин А.Н.¹, Чакрова Е.Т.¹, Медведева З.В.¹, Мясницев А.В.¹, Лю М.Б.²

¹ РГП на ПХВ «Институт ядерной физики» МЭ РК, г. Алматы, Республика Казахстан

² АО Научный центр противомикробных препаратов, г. Алматы, Республика Казахстан

Ключевые слова

Натрия йодид-¹³¹I, терапия, регистрация лекарственных средств, острая токсичность.

Цель

Определение *in vivo* токсичности исследуемого РФП «Натрия йодид ¹³¹I, раствор для терапии».

Материалы и методы

Объектом исследования являлся РФП на основе Na¹³¹I. В исследовании были использованы белые аутбредные половозрелые лабораторные мыши обоего пола.

Результаты и обсуждение

Na¹³¹I является радиоизотопным препаратом, используемым в медицинских целях, для лечения гипертиреоза и рака щитовидной железы. По данным исследований, Na¹³¹I вызывает тиреоидит с выделением гормонов щитовидной железы, что может усугубить гипертиреоз и тиреотоксическую болезнь сердца. ¹³¹I распадается в основном за счет бета-излучения, которое имеет жёсткое излучение. Поэтому важно, чтобы в процессе регистрации учитывались его потенциальные риски острой токсичности в ходе доклинических испытаний.

Разработка технологии производства РФП «Натрия йодид ¹³¹I, раствор для терапии» в РГП на ПХВ «Институт ядерной физики» МЭ РК началась до 2005 года и продолжалась совершенствоваться до 2013 года, после чего в 2014 году были проведены доклинические исследования в Казахском НИИ онкологии и радиологии г. Алматы. В 2014 году доклинические испытания проводились на основе приказа МЗ РК от 19 ноября 2009 года №744 «Об утверждении Правил проведения клинических исследований ...». Испытания были завершены когда в Республике Казахстан отсутствовала база проведения терапевтических процедур с ¹³¹I. В 2021 году в «Центре ядерной медицины и онкологии в г. Семей» было открыто отделение радионуклидной терапии. Планирование открытия отделения по работе с ¹³¹I, проводили одновременно с регистрацией Препарата. На момент подачи регистрационного досье был введен в действие Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-255/2020 «Об утверждении правил проведения доклинических (неклинических) исследований...», согласно п.18 которого, доклинические исследования лекарственных средств проводятся в соответствии со Стандартом GLP, поэтому результаты получение в ходе доклинических испытаний 2014 г необходимо было привести в соответствие с новыми правилами. Существенным дополнением стало включение в регистрационное досье результатов доклинических исследований по изучению острой токсичности при однократном введении на базе Научного центра противомикробных препаратов, г. Алматы, сертифицированного по стандарту GLP.

Определение *in vivo* токсичности исследуемого соединения Na¹³¹I проводили с различными активностями ¹³¹I: от 0,03 до 0,4 МБк/г. Растворы вводили однократно перорально белым мышам массой 25 г ± 10 %. После введения животные наблюдались в течение 14 суток. При осмотре не удалось выявить признаки токсического поражения, такие как отек губ, языка и носа и др. связанных с однократным введением мышам

раствора Na^{131}I . У мышей всех групп, получавших однократно перорально раствор Na^{131}I , отмечалось увеличенное потребление воды в первые 4-5 суток, что связано с развитием ксеростомии. На 6-ой день зафиксирована гибель одного животного в группе, получившей раствор Na^{131}I 0,4 МБк/г, что соответствует 10,0 МБк/25 г веса мыши. Гибели остальных мышей в течение 14 дней наблюдения не было. При исследовании динамики массы тела мышей не выявлено изменения веса ни в одной из экспериментальных групп. На 15 сутки животные были выведены из эксперимента. При макроскопии обнаружено увеличение подмышечных лимфатических узлов у всех животных за исключением мышей из группы, получавшей раствор Na^{131}I 0,03 МБк/г. При микроскопическом исследовании подмышечных лимфоузлов животных, получавших Na^{131}I в активностях 0,05 МБк/г; 0,08 МБк/г; 0,16 МБк/г и 0,4 МБк/г, отмечалась гиперплазия и истощение лимфоидной ткани.

Заключение

По использованным активностям Na^{131}I пробит-анализом рассчитана предполагаемая среднелетальная доза (ЛД50) раствора для терапии Na^{131}I , которая составила 0,7730 МБк/г.

После регистрации в 2021 году препарат был включен в национальный формуляр Казахстана. Институт начал регулярное еженедельное производство РФП на основе Na^{131}I , в условиях GMP. 15 имеющихся «горячих коек», позволяет лечить 780 пациентов в год при условии, что поставка осуществляется бесперебойно, и оборудование работает без перерывов на техническое обслуживание и ремонт. Дефицит «горячих коек» в Республике Казахстан на сегодняшний день составляет 52, а потенциальная ежегодная потребность в радиойодтерапии: тиреотоксикоз – 3570 человек, рак щитовидной железы - 687 человек.

Разработка программных средств для оценки точности и оптимизации методов диагностики и ведения пациентов в ядерной медицине

Денисова Н.В.

Новосибирский Государственный Университет, г. Новосибирск
ФГБУН ИТПМ СО РАН им. С.А. Христиановича, г. Новосибирск

Ключевые слова

ядерная медицина, ОФЭКТ/КТ, имитационное компьютерное моделирование, виртуальные клинические испытания

Цель

Целью работы является развитие программных средств для имитационного математического моделирования в области ядерной медицины и их практическое применение в исследованиях, направленных на повышение диагностической точности метода ОФЭКТ/КТ.

Материалы и методы

Разработан программный комплекс «Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ». Главными принципами программного комплекса являются реалистичность математической модели «виртуального пациента», точность модели описания физических процессов визуализации, а также проведение имитационных испытаний, приближенных к клинической практике. Все исследования проводились в сотрудничестве с врачами-клиницистами Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) имени академика Мешалкина (Новосибирск) и НМИЦ кардиологии имени академика Чазова (Москва). Проведены имитационные компьютерные испытания с использованием программного комплекса «Виртуальная платформа...» в области ядерной онкологии, кардиологии и неврологии, направленные на исследования точности изображений патологических очагов и оптимизацию протокола обследования пациентов.

Результаты

Имитационные компьютерные исследования показали близкое соответствие между результатами клинических и виртуальных исследований. В имитационных испытаниях на изображениях наблюдались как хорошо известные в клинической практике, так и скрытые артефакты. Существуют проблемы, которые требуют изучения и без понимания и решения которых невозможно говорить о диагностической точности метода ОФЭКТ. Такими проблемами являются краевые артефакты, возникающие на изображениях патологических очагов, и правило останова итерационного алгоритма при достижении значений активности в области интереса (патологического очага), наиболее приближенных к истинным значениям. Предложен критерий останова на основе модифицированного статистического критерия согласия Пирсона хи-квадрат. Наблюдается достоверно хорошая корреляция между предложенным критерием останова и минимумом среднеквадратичной ошибки реконструкции изображения. Результаты имитационного моделирования с целью оптимизации метода ОФЭКТ при обследовании перфузии головного мозга продемонстрировали возможность сокращения времени записи данных по сравнению со стандартным протоколом, как минимум, в два раза.

Заключение

Преимущество метода имитационного моделирования (*in silico*) по сравнению с клиническими методами исследований (*in vivo*) заключается в том, что точно известен «эталон» - распределение накопленной активности в патологических очагах «виртуального пациента», что позволяет оценивать ошибки на реконструированных изображениях, разбираться в их причинах и находить пути преодоления. Метод компьютерного имитационного моделирования является практическим инструментом в помощь клиническим методам для повышения диагностической точности ОФЭКТ.

Разработка и применение программных средств математического имитационного моделирования для оценки перфузии головного мозга и повышения качества изображений при ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ГМПАО

*Денисова Н.В.^{1,2}, Нестерова А.В.^{1,2}, Минин С.М.³, Анашбаев Ж.Ж.³,
Красильников С.Э.³, Усов В.Ю.³*

¹ ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск

² ФГБУН ИТПМ СО РАН им. С.А. Христиановича, г. Новосибирск

³ ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск

Ключевые слова

ОФЭКТ, головной мозг, ^{99m}Tc -ГМПАО, ^{99m}Tc -Теоксим, имитационное моделирование, OSEM, Ordered Subset Expectation Maximization, минимизация ошибки реконструкции изображения

Цель работы

Разработка программного комплекса «Виртуальное обследование перфузии головного мозга методом ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ГМПАО (Теоксимом)» и его практическое применение для изучения условий достижения наилучшего качества изображений в клинических исследованиях пациентов.

Материал и методы

Исследования были выполнены с использованием клинических данных и метода имитационного компьютерного моделирования. Использованы данные однофотонной эмиссионной компьютерной томография, совмещённая с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) с ^{99m}Tc -гексаметилпропиленаминоксимом (^{99m}Tc -Теоксимом, пр-ва ООО «ДИАМЕД») пациентов с перенесенным ишемическим инсультом коры правой лобной доли на двухдетекторной гибридной гамма-камере GE Discovery NM/CT 670 DR (США) с использованием высокоразрешающих низкоэнергетических коллиматоров (LEHR). Полученные данные были обработаны с использованием специализированного программного обеспечения Q.Brain и Q.Volumetrix MI на рабочей станции Xeleris 4.0 DR компании «GE Healthcare» (США). Для проведения имитационного компьютерного моделирования процедуры обследования перфузии ГМ методом ОФЭКТ/КТ разработан программный комплекс. Программный комплекс включает математический фантом Хоффмана с возможностью моделирования клинических случаев гипоперфузии разной локализации и размера («виртуальный пациент»), моделирование сбора «сырых» проекционных данных и программу реконструкции изображений на основе алгоритма OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization).

Важным преимуществом метода математического моделирования является возможность оценки качества реконструированного изображения с помощью расчета среднеквадратичной ошибки при сравнении с заданным фантомом. В численных экспериментах исследовалась зависимость ошибки реконструкции от параметров алгоритма OSEM (количество подгрупп - subsets, число итераций) с целью определения условий достижения наилучшего качества изображений. В работе разработан и протестирован статистический критерий останова.

Результаты

Разработан и протестирован программный комплекс, который позволяет исследовать ошибки алгоритма реконструкции, что представляет большую трудность при использовании клинических методов исследования. Наблюдается достоверная высокая корреляция между предложенным критерием останова и минимумом среднеквадратичной

ошибки реконструкции изображения. Это позволяет в перспективе ввести этот критерий в клиническую практику для получения наилучшего изображения. Результаты имитационного моделирования продемонстрировали возможность сокращения времени записи данных (в течение которого пациент должен оставаться неподвижным), по крайней мере, в два раза.

Заключение

Развитый нами метод компьютерного имитационного моделирования является полезной технологией совершенствования использования перфузионной ОФЭКТ для достижения наилучших клинических результатов.

Влияние параметров сканирования на качество и количественные характеристики ПЭТ изображений

Емельяненко Е.В.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»
г. Минск, Республика Беларусь

Ключевые слова

качество изображения, количественные характеристики, шум, контраст, метаболический объем.

Актуальность

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), является уникальным неинвазивным методом радионуклидной диагностики, преимуществом которого является возможность получения изображений ПЭТ и КТ модальностей, а также их совмещения. На качественные (шум, контраст, соотношение сигнал/шум) и количественные характеристики ПЭТ изображений влияет ряд факторов, а именно: длительность исследования, тип детектирующей системы, реконструкционные алгоритмы и их входные параметры. Исследование зависимости качественных и количественных характеристик ПЭТ изображений от рассматриваемых факторов позволяет влиять на финальное качество визуализации.

Цель работы

Установление зависимостей между параметрами сканирования и основными характеристиками диагностических ПЭТ изображений.

Материалы и методы

Исследования выполнены с использованием диагностических ПЭТ изображений, полученных при сканировании пациентов на томографах Discovery IQ и Discovery 710 производства General Electric с детектирующими системами на основе кристаллов BGO (германат висмута) и LYSO (оксиортосиликат лютеция и итрия) соответственно, с радиофармацевтическим препаратом ^{18}F -фтордезоксиглюкоза. При оценке шума, контраста, SNR в качестве фонового органа рассматривалась печень. Формирование области интереса корректировалось до полного оконтуривания очага и отсутствия соприкосновения внешних и внутренних рамок объемов контуров. Выполнена оценка влияния параметров входного параметра β итерационного алгоритма QClear, а также влияние Z- аксиальных фильтров, и количества итераций и подмножеств итерационного алгоритма VPHD на качество изображения и измеряемые на нем количественные характеристики.

Влияние длительности сканирования на качество изображений с учетом параметров реконструкции рассматривалось на выборке из 10 пациентов. Длительность сканирования одной области составляла 3 минуты. Использование серии «list mode» позволило реконструировать изображения, где длительность сбора данных детектирующей системой составляла следующие промежутки: 1 мин.; 1,5 мин.; 2 мин.; 2,5 мин.; 3 мин.

Результаты

С ростом количества итераций увеличивается вклад шумовой компоненты. Зависимость шума от количества итераций аппроксимируется линейной функцией. Зависимость – прямо пропорциональная. В интервале итераций 1 – 6 наименьшим значением шума на всем промежутке характеризуются изображения, реконструированные с алгоритмом VPHD с включением PSF функции. Максимальным значениям шума на данном

промежутке соответствуют изображения, реконструированные с алгоритмом VPHD без включения PSF функции. Также увеличение количества итераций сопровождается увеличением контраста и логарифмическим возрастанием SNR. В отношении количественных характеристик наблюдается возрастание объемной активности радиофармпрепарата. При изменении количества подмножеств наблюдаются аналогичные тенденции в отношении качественных и количественных характеристик диагностических ПЭТ изображений.

Изменение параметра β , реконструкционного алгоритма Qclear, сопровождается сокращением шума и SNR и возрастанием метаболического объема исследуемой области. Анализ зависимости SUV от коэффициента β в интервале 250-800 показал следующие результаты: значительное возрастание SUV при коэффициенте 250 (по отношению к алгоритму VPHD) и последующее его уменьшение, соответствующее логарифмической функции, с достоверностью аппроксимации не менее 0,96. Изменение SUV_{max} составляет (4 ± 2) % при увеличении β на 20 единиц. Оптимальным интервалом коэффициента β для визуализации патологических очагов диаметром 6-7мм на фоне печени принят от 300 до 500 ед.

Выявлено следующее влияние Z – аксиальных фильтров (lite, standart, heavy) на основные характеристики ПЭТ изображений: с учетом оценки уровня значимости ($p < 0,05$) установлено, что на SUV, контраст, SNR изменение фильтров влияет значимо. Максимальная редукция шума отмечается при использовании фильтра «Heavy», а минимальная при использовании фильтра «Lite». Максимальным значениям SNR соответствовали изображения, реконструированные с фильтром «Heavy».

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о значительном влиянии параметров реконструкции на качественные и количественные характеристики диагностических ПЭТ изображений, что необходимо учитывать в процессе диагностики пациентов и интерпретации изображений. Также важно обратить внимание, что динамику развития патологических процессов необходимо оценивать также с учетом входных параметров реконструкции, по причине значительной девиации стандартизированного показателя накопления в результате вариации количеством итераций, подмножеств и фильтров.

Единица активности ^{223}Ra : прослеживаемость к государственному первичному эталону

Ермилов С.С., Ермилов С.А., Коростин С.В.

ООО «НТЦ Амплитуда», г. Москва, г. Зеленоград

Ключевые слова

активность, государственный первичный эталон, радий-223, Ксофиго

Радионуклид ^{223}Ra широко применяется в радиофармацевтических лекарственных препаратах (РФЛП) для продления и улучшения качества жизни пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Активность РФЛП с содержанием ^{223}Ra контролируется с помощью радиометров с ионизационными камерами колодезного типа, в частности - типа РИС-А «Дозкалибратор».

Цель работы

Разработка методики измерений активности ^{223}Ra с обеспечением прослеживаемости к Государственному первичному эталону активности радионуклидов ГЭТ 6-2016 (хранитель – ВНИИМ им. Д.И. Менделеева) для корректной калибровки радиометров РИС-А «Дозкалибратор».

Материалы и методы

Измерения активности проводились методом компарирования аликвот раствора ^{223}Ra с «точечными» источниками типа ОСГИ-А с помощью ОЧГ ППД спектрометра. В работе применялись источники ОСГИ-А, поверенные во ВНИИМ в качестве рабочих эталонов 1 разряда, чем обеспечивалась прослеживаемость к первичному эталону ГЭТ 6-2016. Данный метод позволяет исключить составляющую неопределенности измерений, обусловленную погрешностью градуировки спектрометра по эффективности регистрации фотонного излучения. Радионуклидный состав источников ОСГИ-А (^{57}Co и ^{152}Eu) определялся требованием максимальной близости энергий фотонного излучения к энергиям излучения ^{223}Ra .

Измерения проводились по линиям гамма-излучения (^{223}Ra -122, 144, 338, 445 кэВ; ^{211}Bi – 351 кэВ ^{211}Pb – 427 кэВ) удовлетворяющим следующим критериям:

- преимущественно рассматривались линии гамма-излучения ^{223}Ra во избежание возможных эффектов, связанных с неравновесностью дочерних радионуклидов;
- линии должны быть разрешимы в спектре.

Для измерений с помощью ОЧГ ППД была проведена градуировка геометрии «флакон». Для измерений из аликвоты раствора известной массы был приготовлен препарат ^{223}Ra в корпусе источника типа ОСГИ-А. В результате измерений вычислялась удельная активность раствора, из которого готовился калибровочный образец известной массы во флаконе, применяемом при поставках РФЛП по формуле:

$$Q_{\text{обр}} = \frac{n_{\text{обр}} \cdot p_{\text{Эт}} \cdot A_{\text{Эт}}}{p_{\text{обр}} \cdot m_{\text{обр}} \cdot n_{\text{Эт}}},$$

где $A_{\text{Эт}}$ – активность эталонного источника ОСГИ; n – скорость счета в пике полного поглощения для данного значения энергии (1/с); p – вероятность излучения гамма-квантов; (1/Бк*с); $m_{\text{обр}}$ – масса препарата (г).

После измерений препарат был перенесен с контролем потерь в пустой флакон и разбавлен до объема 5 мл для градуировки спектрометра в «объемной» геометрии.

Калибровка эталонного радиометра РИС-А проводилась методом измерения активности калибровочного образца флакона с последующим (после достаточного распада) контрольным измерением на спектрометре в «объемной» геометрии. Расширенная неопределенность при $k=2$ калибровочного коэффициента оценивается равной 4,5 %, причем основным вкладом является неопределенность при поверке эталонных ОСГИ-А (3 %). Измеренные значения активности РФЛП Ксофиго совпали с паспортными в пределах неопределенности.

Результаты

В рамках работы были проанализированы литературные данные по значениям вероятностей излучения гамма-квантов ^{223}Ra и его дочерними радионуклидами. Было показано, что наиболее точной является база данных МАГАТЭ (Livechart - Table of Nuclides - Nuclear structure and decay data (iaea.org)), за исключением данных для ^{211}Pb .

Измерениями удельных активностей аликвот, отобранных из образца Ксофиго в течение длительного хранения (28 дней) доказано отсутствие образования нерастворимых соединений ^{223}Ra или его сорбции на стенках флакона, влияющих на стабильность раствора.

Выводы

Таким образом, в результате выполненной работы обеспечено воспроизведение единицы активности ^{223}Ra эталонным радиометром РИС-А с прослеживаемостью к Государственному первичному эталону, что повышает достоверность измерений активности соответствующих РФЛП. Также сделан вывод о стабильности раствора Ксофиго, что позволяет проводить измерения его активности в течение всего срока годности.

Необходимость проведения этапа DQ-квалификации как часть требований правил надлежащей производственной практики GMP EAЭС в рамках проектирования или модернизации производства радиофармацевтический препаратов

Завьялова И.Е.

ООО «Экспертно-юридический центр», г. Москва

Ключевые слова

Лицензирование, производство лекарственных средств, надлежащая производственная практика GMP EAЭС, DQ проект.

Актуальность

Целью проведения этапа DQ-квалификации является документальное подтверждение соответствия принятых решений, технических средств, систем и оборудования требованиям GMP в рамках проектирования или модернизации производства радиофармацевтический препаратов.

В настоящее время проектирование современных фармацевтических предприятий является актуальной темой, в связи с тем, что существует ряд противоречий в законодательном поле между требованиями Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» (далее по тексту – Правил GMP EAЭС) и требованиями государственных контролирующих органов - Ростехнадзора и т.д. Как правило, производители лекарственных средств при проектировании или модернизации производства, осуществляют выбор проектной организации, которая должна учесть все потенциальные риски, относящиеся к помещениям, оборудованию, технологическому процессу, персоналу, материалам и др. В результате проектная организация разрабатывает проект с учетом всех требований в законодательном поле. Однако, как следствие, проекты не всегда соответствуют требованиям правил надлежащей производственной практики – GMP EAЭС.

Необходимо отметить, что обращение лекарственных средств на территории Российской Федерации регулируется Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». В соответствии с положениями Федерального закона № 61-ФЗ производство лекарственных средств должно осуществляться в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза», а также связанным с ними нормативным рекомендациям (Правил GMP EAЭС). Согласно положениям Правил GMP EAЭС, производитель лекарственных средств при строительстве нового завода или модернизации производства, должен документально оформить соответствие проекта требованиям Правил GMP EAЭС. Для снижения рисков для качества лекарственных средств и рисков регуляторного несоответствия проект подвергают экспертизе для получения независимой объективной оценки его соответствия требованиям Правил GMP EAЭС.

Исходя из вышеизложенного, можно отметить, что независимая экспертиза проекта позволяет производителю не только получить объективную оценку и снизить риски, но и соответствовать лицензионным требованиям, предъявляемых к юридическим лицам, осуществляющим производство лекарственных средств, установленных Федеральным законом от 04.05.2011 № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» и постановлению Правительства Российской Федерации от 06.07.2012 № 686 «Об утверждении Положения о лицензировании производства лекарственных средств».

Выводы

Проведение этапа DQ-квалификации проекта позволит производителю лекарственных средств организовать производство лекарственных средств таким образом, чтобы гарантировать их соответствие своему назначению, требованиям регистрационного досье, минимизировать риск для пациентов, связанный с безопасностью, качеством и эффективностью лекарственных средств.

Оптимизация радиационной защиты радионуклидных генераторов методом математического моделирования

Иваницкая Е.С., Кузнецов А.А., Сулим Е.В., Второва О.Ю.

АО ГНЦ РФ-ФЭИ, г. Обнинск

Ключевые слова

радионуклидный генератор медицинского назначения, метод Монте Карло, математическое моделирование, радиационная защита, ионизирующее излучение.

Ядерная медицина – одна из важнейших отраслей современной медицины в вопросах борьбы с заболеваниями различной этиологии, главным образом в области онкологических заболеваний. Наиболее распространённым и традиционным методом лечения в ядерной медицине является лучевая терапия. А радионуклидная терапия – доставка диагностического или терапевтического радиофармпрепарата непосредственно к пораженным участкам организма пациента посредством инъекции или через кровоток, является современным перспективным методом лучевой терапии.

Один из способов получения некоторых радионуклидов – использование генераторных систем, позволяющих синтезировать короткоживущий радиофармпрепарат непосредственно в клинике без транспортных временных потерь. К такому методу предъявляются высокие требования по радиационной защите производственного и медицинского персонала в течение всего процесса получения, использования и транспортировки продукта. Целью данной работы является определение наиболее эффективного защитного материала.

Традиционно для обеспечения мер безопасности, в генераторных системах применяются материалы, способные поглощать определенные виды излучения: свинец, вольфрам и его сплавы, оргстекло, алюминий, железо.

В статье рассматривается выбор оптимального материала и расчёт его размеров для обеспечения радиационной защиты персонала, производящего и использующего изотопные генераторы. Для проведения расчётов была выбрана программа MCNP, использующая метод Монте Карло.

Данное исследование представляет практическую значимость в вопросе определения выбора эффективной радиационной защиты для персонала обслуживающего радионуклидные генераторы как источник ионизирующего излучения.

Нормативно-правовые и методические аспекты доклинических исследований радиофармацевтических препаратов

Клементьева О.Е., Григорьева Е.Ю., Смирнова А.В., Кульбачевская Н.Ю.

НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
МЗ России, г. Москва

Ключевые слова

Доклинические исследования, радиофармацевтический лекарственный препарат, руководства, методология.

Цель

Обоснование необходимости разработки методических документов, регламентирующих выполнение доклинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов, с учетом мировой регуляторной практики.

При проведении доклинических исследований лекарственных препаратов компетентные учреждения должны руководствоваться актуальной нормативно-правовой и рекомендательной документацией.

В 2019 году Евразийской экономической комиссией был утвержден ряд руководств по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов. Однако, в силу специфических особенностей радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), выполнение доклинических исследований (ДКИ) в полном соответствии с данными руководствами не представляется возможным. Не описана методология ДКИ РФЛП и в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств 2012 г. под ред. А.Н. Миронова.

В нормативно-правовом поле РФ и ЕАЭС РФЛП не выделяются в отдельный класс лекарственных препаратов. Это обстоятельство вынуждает исследователей, проводящих ДКИ РФЛП искать пути адаптации общих руководств к особенностям данной группы препаратов.

В мировой практике существуют специализированные руководства, разработанные FDA, ЕМА и МАГАТЭ.

Научная обоснованность дизайна, единообразие методик экспериментов, достоверность и воспроизводимость полученных данных и их обоснованная интерпретация имеют определяющее значение при принятии решения о разрешении клинических исследований и требуют наличия руководств по ДКИ РФЛП. В них должны быть учтены: расширение номенклатуры радионуклидов, использованию таргетных молекул в качестве химических предшественников, появление в исследовательских центрах ОФЭКТ и ПЭТ для лабораторных животных а также фармакологическая специфика РФЛП.

В руководстве по ДКИ РФЛП необходимо изложить методические подходы к изучению: токсикологической безопасности, функциональной пригодности, а также уникальной для РФЛП характеристики – радиационной безопасности применения.

Для оптимального планирования ДКИ РФЛП предлагается учитывать способы их изготовления, дозировки, предполагаемые для клинического применения, а также особенности их регистрации. Предлагается ввести «расширенное изучение острой токсичности», что подразумевает исследование, выполняемое при однократном введении РФЛП с последующим динамическим наблюдением по программе субхронической токсичности с патоморфологическим исследованием. Радиоактивность РФЛП позволяет

выявить органы и ткани, обладающие физиологической гиперфиксацией. Благодаря чему, возможно сократить список органов для гистологического исследования.

Необходимо уточнение тезауруса, терминологической и основной понятийной базы. С позиций радиационной безопасности и этических принципов клинические исследования РФЛП с неподтвержденной функциональной пригодностью абсолютно не оправданы. Поэтому необходимо закрепить обязательное доклиническое изучение функциональной пригодности, как характеристики возможности использования РФЛП с конкретной целью.

В научных организациях – лидерах ядерной медицины и радиофармацевтики накоплен многолетний научно-практический опыт ДКИ РФЛП, который следует учесть при разработке руководства и рекомендаций по ДКИ РФЛП.

Заключение

Внедрение современной методической базы в организацию и проведение ДКИ РФЛП необходимо, поскольку эта группа лекарственных препаратов фактически выпадает из рамок нормативно-правового поля РФ и ЕАЭС. Методология ДКИ РФЛП должна опираться на научно-практический опыт, накопленный в ведущих исследовательских центрах РФ. В качестве ориентиров будут полезны аналогичные руководства FDA, EMA и МАГАТЭ.

Применение сорбционных способностей наноразмерных оксидных композиций на основе Al_2O_3 в ядерной медицине для наработки радиофармпрепарата Ra^{223}

Конарев С.А., Малютин В.М., Черепнев М.С., Большаков А.М., Неволин Н.Р., Каренгин А.Г., Кузнецов М.С., Ворошилов Ф.А., Безденежных И.В.

ФГАОУ ВО НИ Томский политехнический университет, г. Томск

Ключевые слова

ядерная медицина, радиофармпрепарат, Ra^{223} , выделение Rn^{223} .

Цель работы

вопрос о создании перспективного способа наработки изотопа Ra^{223} при помощи оксидной композиции, устойчивой к радиоактивному излучению и термическому воздействию, которая после прохождения плазмохимической обработки, будет являться сырьём для формирования мишенного узла, лежит в основе исследовательской работы.

Материалы и методы

Серия экспериментов, состоящая из четырех последовательных опытов при идентичных условиях, направлена на исследование эффективности накопления целевого изотопа на порошковой мишени при облучении в поле генератора нейтронов. В качестве вещества, обладающего высокими сорбционными способностями, был применен Al_2O_3 . Синтез порошков производился на уникальной установке – «Плазменный модуль на базе высокочастотного генератора ВЧГ8-60/13-01». Настоящая установка предназначена для производства сложных оксидных композиций абсолютного перемешивания, методом плазмохимического синтеза. Для определения количественного содержания выделенного Rn^{222} , синтезированного Ra^{223} проведен гамма-спектрометрический анализ порошкообразных образцов. В работе использовался коаксиальный германиевый полупроводниковый детектор Canberra GC1518.

Результаты исследований

Гамма-спектрометрический анализ набранных спектров гамма-излучения показал наличие изотопов Bi^{214} и Pb^{214} – дочерних продуктов распада ядер Rn^{222} . Средние значения активностей изотопов составили 2,96 (ГБк) и 2,1 (ГБк) соответственно. А среднее количественное содержание изотопов в образцах составили 1,82 нг (или $2,8 \cdot 10^{-8}\%$) и 1,75 нг (или $2,7 \cdot 10^{-8}\%$) соответственно.

Выводы

Экспериментальным путем установлены сорбционные способности исследуемой оксидной композиции на основе Al_2O_3 . Придание формы прессованием или заключением обогащенного порошка в теплопроводящую герметичную гильзу позволит экспериментально установить оптимальный режим работы нейтронного канала для синтеза Ra^{223} . В последующих работах планируется проведение комплекса мероприятий, направленных на моделирование процесса синтеза ядер на нейтронном канале циклотрона. Так как существует возможность синтеза Ra^{223} , при наработке Rn^{222} и его последующим облучении Rn^{222} нейтронами определенного энергетического диапазона получать Ra^{223} , который используется для радионуклидной терапии костных метастазов при кастрационно-резистентном раке предстательной железы.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках программы «Наука» (Проект № FSWW-2023-0003).

Измерение активности радионуклидов в диапазоне до 700 Ки в условиях производства

Коростин С.В.

ООО «НТЦ Амплитуда», г. Москва, г. Зеленоград

Ключевые слова

активность Sm-152, Mo-99, I-131, дозкалибраторы, прослеживаемость

Актуальность

Прослеживаемость является основополагающим требованием к измерениям и средствам измерений в современной метрологии. Однако, при производстве радионуклидов обеспечение прослеживаемости измерений активности к Государственному первичному эталону единиц активности радионуклидов, удельной активности радионуклидов, потока альфа-, бета-частиц и фотонов радионуклидных источников ГЭТ 6-2016 (ВНИИМ им. Д.И. Менделеева) является непростой задачей. Основная проблема – необходимость измерений высоких значений активности (от десятков до сотен кюри) в условиях «горячей камеры». Поэтому, обеспечение прослеживаемости СИ активности в «горячих камерах» методом сличений имеет объективные ограничения, не говоря о логистических и организационных трудностях. В первую очередь это относится к калориметрам и к различным радиометрам и спектрометрам, использующими измерительные каналы с поглотителями. Альтернативой является применение ионизационных камер токового типа. В настоящее время такие ионизационные камеры применяются в двух типах СИ – дозиметрах и радиометрах с камерами «колодцевого» типа (дозкалибраторы).

Обеспечение прослеживаемости измерений активности дозиметрами с ионизационными камерами (типа UNIDOS, ДКС-101 и т.д.) в принципе возможно методом их градуировки по эталонному источнику с последующей калибровкой. Однако, в этом случае необходимо разработать методики аттестации радионуклидных источников высокой активности на первичном эталоне с передачей единицы Бк на градуируемый дозиметр. Применение гамма-постоянных не решает проблемы прослеживаемости, поскольку они не входят в систему ГССД. Кроме того, при измерениях активности дозиметром достаточно высокие требования предъявляются к точности линейных измерений при определении геометрии измерений и к измерениям фона; также при размещении ионизационной камеры дозиметра в «горячей камере» необходимо принимать меры против ее загрязнения аэрозолями.

Материалы и методы

В докладе излагаются методы измерений активности Mo-99, I-131, и Sm-153, радиометром РИС-А «Дозкалибратор», размещенным в «горячей камере». Измерения активности проводились на счетных образцах, приготовленных волюметрическим методом из раствора измеряемого радионуклида. Активность счетных образцов измерялась компарированием на полупроводниковом ОЧГ спектрометре с источниками типа ОСГИ (при измерениях Mo-99) или с радиометром РИС-3А поверенными ВНИИМ им. Д.И. Менделеева в качестве рабочих эталонов 1 и 2 разрядов, чем обеспечивалась к прослеживаемость к Государственному первичному эталону активности радионуклидов. В работе применялись источники ОСГИ-А Co-57 и Eu-152 для обеспечения минимального различия энергий излучаемого ими гамма-излучения от излучения Mo-99 и Tc-99m. Линейность радиометров контролировалась двумя методами – волюметрическим и по распаду образца Mo-99.

Основными факторами, влияющими на точность измерений, являлись внешнее загрязнение флаконов с образцами, возникающее при манипуляции с флаконами в горячей камере, и влияние примесей.

Для учета внешнего загрязнения флаконов, применялись пустые флаконы- свидетели, с которыми проводились те же операции в горячей камере, что и с образцами.

Наиболее влияющими на результат измерений примесями являются радионуклиды Zr-95 и Nb-95 при измерениях активности Mo-99 и стабильный Sm-152 при измерениях активности Sm-153.

Ядерно-физические свойства Zr-95 и Nb-95 (энергия гамма-излучения, вероятности излучения гамма-квантов, периоды полураспада) определяют дополнительный и увеличивающийся во времени сигнал ионизационной камеры.

Результаты

В результате работы были выведены уравнения для поправки с применением спектрометрии.

Неактивная примесь Sm-152 влияет на самопоглощение низкоэнергетического излучения Sm-153 (103 и 70 кэВ). В результате исследований была получена поправочная кривая самопоглощения, зависящая от объема раствора Sm-153 во флаконе.

Расширенная неопределённость измерений при $k=2$ была определена равной 10 %.

Таким образом, в результате выполнения работы были разработаны методы измерения активности Mo-99, I-131, и Sm-153 в диапазоне до 700 Ки с обеспечением прослеживаемости к Государственному первичному эталону активности радионуклидов. По результатам измерений были калиброваны радиометры РИС-А, установленные в горячих камерах. Соответствующие методики были аттестованы и сведения внесены в Федеральный информационный фонд обеспечению единства измерений.

Роль экстракционной хроматографии в производстве предшественников радиофармацевтических лекарственных препаратов

Кузнецов Р.А., Бобровская К.С., Фомин А.Н.

НИТИ им. С.П. Капицы, Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск

Ключевые слова

радионуклиды РЗЭ, производство, выделение, очистка, хроматография

Прогресс в развитии радионуклидной терапии и диагностики в последние годы обусловлен расширением клинического применения РФЛП на основе радионуклидов иттрия (^{90}Y), скандия ($^{47,44}\text{Sc}$), некоторых редкоземельных элементов, таких, как ^{153}Sm , ^{166}Ho , но в первую очередь – ^{177}Lu . Дальнейшее развитие радионуклидной терапии предполагает разработку как новых РФЛП, так и расширение спектра используемых для этого радионуклидов. В частности, показана перспективность использования радионуклидов тербия ($^{149,152,155,161}\text{Tb}$), технология производства которых пока находится на начальной стадии развития. За исключением ^{90}Y , производство всех перечисленных выше радионуклидов – предшественников радиофармацевтических лекарственных препаратов – осуществляется облучением мишеней нейтронами ядерного реактора или заряженными частицами ускорителей. В качестве мишенного материала используются, как правило, соответствующие изотопно-обогащенные соединения соседних (по Периодической системе) РЗЭ. Для наработки целевых радионуклидов применяются ядерные реакции, протекающие на ядрах мишенного материала, и приводящие к образованию радионуклидов высокой удельной активности квалификации «без добавления носителя». При этом ядерные трансформации мишенных изотопов характеризуются низким выходом целевого радионуклида. Иными словами, технология производства рассматриваемых нами радионуклидов должна обеспечивать отделение микроколичеств целевого радионуклида от макроколичеств «материнского» элемента. При этом количество перерабатываемых мишеней обычно не превышает сотен миллиграмм - граммы, т.е. очистка должна проводиться в препаративных масштабах. В случае с радионуклидами РЗЭ ситуация усугубляется близостью химических свойств соседних элементов, и их разделение требует использования многоступенчатых процессов, к которым относится экстракционная хроматография.

Экстракционная хроматография с использованием в качестве экстрагента фосфорорганических кислот и их производных – классический способ разделения редкоземельных элементов, на основе которого разработаны множество методик разделения соседних РЗЭ как в аналитических, так и в препаративных целях, в том числе – для производства «безносительных» радионуклидов. Как правило, разработанные методики предусматривают отделение микроколичеств целевых радионуклидов от миллиграммовых количеств мишенного материала. В рассматриваемом нами случае низкий выход производящих ядерных реакций приводит к необходимости переработки значительно большего количества облученного мишенного материала. Это, в свою очередь, требует увеличения производительности методик переработки, применяемых, например, в аналитической химии. К сожалению, простое масштабирование таких методик оказалось проблематичным в силу особенностей механизма экстракции РЗЭ фосфорорганическими экстрагентами и малой изученности вопроса взаимного влияния элементов при их экстракционно-хроматографическом разделении.

Влияние макрокомпонента на поведение микрокомпонента при экстракционно-хроматографическом разделении может иметь несколько причин. Во первых, это ограниченная емкость экстрагента и сорбента, изготовленного на его основе. Во-вторых – изменение состава (кислотности) водной фазы в процессе извлечения макрокомпонента,

снижающего эффективность экстракции микрокомпонента. В-третьих – образование соединений макрокомпонента с экстрагентом полимерной природы, что может изменять коэффициент распределения микрокомпонента как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. Перечисленные механизмы влияния макрокомпонента рассмотрены в докладе на примере разделения иттербия и лютеция в системах с экстрагентами Д2ЭГФК и НЕН(ЕНР). Во всех рассмотренных случаях эффективность разделения пары Yb-Lu резко уменьшалась. Очевидно, что аналогичное влияние возможно при разделении пар РЗЭ, таких, как Gd-Tb, Dy-Ho, Eu-Gd, Eu-Sm и др. и должно учитываться при разработке технологий получения соответствующих радионуклидов.

Добавим, что недостаточно изучены и вопросы радиолитической устойчивости применяемых сорбентов/экстрагентов. Значительная активность разделяемых радионуклидов может привести к появлению в получаемых препаратах продуктов радиолитического распада органических реагентов, что, в свою очередь, может оказать влияние на синтез РФЛП.

По всей видимости, экстракционно-хроматографические методы имеют естественные ограничения для своего применения в технологии высокочистых радионуклидов РЗЭ высокой удельной активности медицинского назначения и должны применяться в совокупности с другими способами первичного выделения целевого радионуклида из облученной мишени, например – электрохимическими и/или дистилляционными.

Снижение дозовой нагрузки от внутреннего облучения на здоровые органы и ткани пациента при применении РФЛП для лечения злокачественных новообразований

Кузьмин Д.Д.^{1,2}, Ковалев И.И.¹

¹ ФГУП «ФЦПР объектов ядерной медицины ФМБА России»
филиал «Завод Медрадиопрепарат», г. Москва

² Российский государственный аграрный университет — МСХА им. К.А. Тимирязева, г. Москва

Ключевые слова

радиофармпрепараты, дозовая нагрузка, радиосорбенты, радиопротекторы, онкология.

Актуальность

РФЛП (радиофармацевтические лекарственные препараты), прежде, чем достичь органа-мишени при пероральном или при внутривенном введении, в организме пациента проходят по кровяному руслу, облучая здоровые органы и ткани; некоторая доля короткоживущих изотопов, входящих в их состав, может накапливаться в здоровых органах и тканях, что также негативно сказывается на состоянии ослабленного организма.

Существуют способы уменьшения негативного влияния действия РФЛП на организм. Первый способ, направленный на уменьшение снижения воздействия γ -облучения на организм - введение пациентам радиопротекторов природного происхождения, данные препараты нетоксичны.[3] Второй способ - введение радиосорбентов узкого и широкого спектра действия, направленных на ускорение выведения, либо блокирование всасывания изотопов здоровыми органами.[4]

Таким образом, актуален поиск эффективных методов профилактики и патогенетической терапии радиационных поражений организма: лучевая болезнь, злокачественные новообразования, снижение иммунологической реактивности. В 2021 году в ходе проведенных исследований на базе кафедры радиобиологии ФГБОУ ВО МГАВМиБ – К.И. Скрябина было обнаружено депо по накоплению радио-йода в костной ткани, что обуславливает необходимость корректировки расчета доз внутреннего облучения при введении препаратов ^{131}I , в особенности - для красного костного мозга [1].

Цель

Изучение способов уменьшения негативного влияния действия РФЛП на организм пациента.

Материалы

Исследуемые РФЛП ^{131}I (йодид натрия), ^{89}Sr (хлорид стронция), ^{188}Re (перренат), ^{223}Ra (хлорид радия).

В качестве радиосорбентов исследовались препараты на основе диоксида кремния, алюмосиликаты, а также синтетические препараты на основе кремнийорганических соединений. Данные препараты обладают избирательным сорбирующим эффектом, иммобилизуя на своей поверхности изотопы с атомной массой > 80 а.е.м. и являются нетоксичными при применении в качестве энтеросорбентов. С учетом среднего процента накопления изотопов в здоровых органах и тканях и показателей рН среды желудка и крови, величина сорбции может увеличиваться до 90%.

Исследуемые радиосорбирующие вещества: полиметилсилоксана полигидрат (ПМСПГ), диоктаэдрический смектит, кремния диоксид коллоидный.

Методы

1. Расчетный метод дозовой нагрузки при внутреннем облучении [2];
2. Гамма-спектрометрический метод анализа исследуемых образцов;
3. Моделирование действия радиосорбентов *in vitro*.

Результаты

При однократном введении некоторых РФЛП дозовая нагрузка на здоровые органы и ткани может в 6 раз превышать значения годовой эффективной эквивалентной дозы на организм здорового человека (5 мЗв/год) и почти в 2 раза - допустимую дозу облучения персонала группы А (20 мЗв/год), без учета эффективного периода полувыведения изотопов из организма и их распада [2].

В данной работе устанавливалось распределение радионуклидов в здоровых органах и тканях, проводилась оценка дозовой нагрузки при внутреннем облучении при введении препаратов на основе ^{188}Re (перренат), ^{89}Sr (хлорид стронция), ^{223}Ra (хлорид радия), ^{131}I (йодид натрия), а также подбирались способы снижения негативного влияния облучения на здоровые органы и ткани.

Выводы

Средний процент сорбции ^{188}Re , ^{89}Sr , ^{223}Ra , ^{131}I составляет 60% - 70% процентов от введенной активности.

Заключение

Полученные результаты могут быть использованы при коррекции расчета активности введения РФЛП для лечения опухолей.

Литература

1. Костная система - еще одно депо изотопов йода Лысенко Н.П., Рогожина Л.В., Ромодин Л.А., Ковалев И.И. Биофизика. 2021. Т. 66. № 5. С. 994-996.
2. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы.— М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009.— 100 с.
3. Повышение радиационной устойчивости организма животных при применении препаратов природного происхождения Лысенко Н.П., Рогожина Л.В., Ковалев И.И. Известия Международной академии аграрного образования. 2018. № 42-1. С. 49-54.
4. Оценка эффективности выведения радиоцезия из организма адсорбирующими препаратами природного происхождения Ковалев И.И. Ветеринарная патология. 2015. № 3 (53). С. 55-59.

Воздействие малых активностей ^{223}Ra на стимуляцию роста змееголовника молдавского (*Dracoseplalum moldavica*) семейства Яснотковые Lamiales

Кузьмин Д.Д.^{1,2}, Ковалев И.И.¹, Чередниченко М.Ю.²

¹ ФГУП «ФЦПР объектов ядерной медицины ФМБА России»
филиал «Завод Медрадиопрепарат», г. Москва

² Российский государственный аграрный университет — МСХА им. К.А. Тимирязева, г. Москва

Ключевые слова

Радиостимуляция, малые активности, змееголовник молдавский, ^{223}Ra , эфирные масла.

Актуальность

Растения семейства Яснотковые содержат эфирные масла, богатые антиоксидантами [1]. Природные антиоксиданты, выделяемые из растений семейства Яснотковые, обладают широким спектром применения [2], в том числе рассматриваются в качестве радиопротекторов [3].

Радий, будучи изоморфным кальцию, у человека накапливается в костной ткани, а у растений - в клеточной стенке растительных клеток.

Цель

Изучение воздействия радия-223 на рост и развитие змееголовника молдавского. Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Сравнить морфоанатомическое и гистологическое строение листьев исследуемых групп.
2. Подобрать оптимальную активность ^{223}Ra для роста и развития растений.

Материалы и методы

В данной работе мы изучали воздействие хлорида радия-223 на рост и развитие змееголовника молдавского.

Материалы

Семена змееголовника были собраны на базе опытно-полевой лаборатории ГБС им. Н.В. Цицина РАН.

В качестве радиоактивного источника использовался хлорид ^{223}Ra , активностью 109,6 кБк.

Методы

1. Проращивание семян
2. Оптическая микроскопия
3. Гамма-спектрометрия
4. Расчетные методы

Схема эксперимента

Всего было 5 групп: 1 контрольная (К) и 4 экспериментальных (I-IV). Экспериментальные группы имели следующие объёмные активности: I- 13,7 кБк/мл, II- 6,85 кБк/мл, III- 4,56 кБк/мл, IV- 3,425 кБк/мл. В каждой группе было по 5 чашек Петри с 10 семенами в каждой.

Семена были посажены в чашки Петри с фильтровальной бумагой и проращивались в течение недели. В качестве источника света использовались лампы полного спектра с длиной волны 380 – 780 нм.

В начале эксперимента, а затем через каждые 48 часов проводилась раскапка растворов ^{223}Ra для исследовательских групп, для контрольной использовалась дистиллированная вода.

В течение всего эксперимента наблюдалась всхожесть семян. Длительность составила 7 дней.

В конце эксперимента, было проведено микроскопирование листьев. Проведен метод гамма-спектрометрии, для определения накопления активности радия-223. Рассчитан процент перехода радия из субстрата в змееголовник.

Результаты

Морфоанатомических различий между листьями экспериментальных групп и контрольной не наблюдалось. Микроскопирование листьев показало, что клетки экспериментальных групп имеют более толстую клеточную стенку, в сравнении с контрольной.

Всхожесть семян на третий день составила (%): К – 12; I – 22; II – 56; III – 16; IV – 32; К - 12. На пятый день: К – 66 I – 60; II – 82; III – 56; IV – 60. На седьмой день: К – 92 I – 92; II – 90; III – 86; IV – 92.

Накопленный радий в группах составил (Бк): I – 1817; II – 3224; III – 1795; IV – 1706.

Накопленный радий в одном растении в группах составил (Бк):

I – 60,39; II – 109,86; III – 63,83; IV – 56,69.

Процент перехода радия из раствора в растения составил (%):

I – 10,14; II – 18,04; III – 10,02; IV – 9,52.

Выводы

1. У растений экспериментальных групп, листья анатомически не имели различия от контрольной группы растений. Клетки листьев растений экспериментальных групп имели более толстую клеточную стенку.
2. Оптимальная объёмная активность ^{223}Ra для наибольшей стимуляции роста составила 6,85 кБк/мл, во второй группе. Наибольшая всхожесть семян отмечена на третий и пятый день.

Заключение

В малых активностях ^{223}Ra показывает себя как радионуклид со стимулирующими свойствами, позволяя ускорять всхожесть семян змееголовника.

Список литературы

1. Хайдаров М. М. и др. морфология некоторых видов семейства *lamiaceae*, богатых эфирным маслом // *o'zbekistonda fanlararo innovatsiyalar va ilmiy tadqiqotlar jurnali*. – 2022. – т. 1. – №. 12. – с. 834-838.
2. Тураева Г. Н., Икрами М. Б. Антиоксидантная активность экстрактов растений семейства яснотковых (*Lamiaceae*) // *Вестник педагогического университета (Естественных наук)*. – 2019. – №. 1-2 (1-2). – С. 203-207.
3. Кузьмин Д.Д., Радиозащитные свойства представителей семейства *Lamiaceae* // *Материалы международной научной конференции молодых учёных и специалистов, посвящённой 135-летию со дня рождения А.Н. Костякова, сборник статей - 2022, том 1. страницы: 309-312*

DOTA/DOTAGA-конъюгированные радиофармацевтические препараты на основе скандия-44: особенности синтеза, стабильности *in vitro* и распределения *in vivo* в сравнении с лютецием-177 и актинием-225

Ларенков А.А.¹, Мирошин П.А.¹, Рахимов М.Г.¹, Бубенищikov В.Б.¹, Лунев А.С.¹,
Лунева К.А.¹, Мачулкин А.Э.²

¹ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва

Ключевые слова

РФЛП, скандий-44, DOTA, DOTAGA, генератор ⁴⁴Ti/⁴⁴Sc, лютеций-177, актиний-225.

Цель

⁴⁴Sc ($T_{1/2}=3,97$ ч, $\beta^+-94,3$ %) сегодня является одним из активно исследуемых и многообещающих радионуклидов для создания радиофармацевтических препаратов (РФЛП), применяемых в позитрон-эмиссионной томографии. Цель работы заключалась в изучении, оптимизации и сравнение процессов инкорпорирования скандия-44 и комплиментарных радионуклидов в структуру векторных молекул, а также оценка их фармакокинетики.

Материалы и методы

В рамках развития концепции ⁴⁴Sc-РФЛП был разработан радионуклидный генератор ⁴⁴Ti/⁴⁴Sc, позволяющий получать скандий-44 непосредственно на месте применения. Эксплуатируемый прототип содержит 50 МБк материнского ⁴⁴Ti. Элюирование генератора возможно 1-2 раза в сутки, при выходе ⁴⁴Sc в 1 мл элюата (раствор 0,1 М щавелевой кислоты в 0,2 М соляной кислоте) $89\pm 7\%$, и проскоке ⁴⁴Ti $6,3\times 10^{-7}\%$. Дополнительно был разработан простой и эффективный метод кондиционирования элюата генератора. Кондиционирование элюата генератора методом катионного обмена позволяет получать растворы скандия-44 в среде фармацевтически приемлемого ацетата натрия/аммония, которые могут быть напрямую использованы в синтезе различных препаратов. Для изучения процессов синтеза и биологического поведения препаратов скандия-44 в сравнении с комплиментарными терапевтическими радионуклидами (¹⁷⁷Lu и ²²⁵Ac, а также ⁹⁰Y/¹⁵³Sm) была использована молекула PSMA-617 (DOTA-конъюгированный лиганд к PSMA), а также была синтезирована новая молекула, являющаяся её DOTAGA-конъюгированным аналогом (DOTAGA-PSMA-617). Изучено влияние на величину радиохимической конверсии таких параметров как: pH реакционной среды, температура и время инкубирования реакционной смеси, концентрация буферного агента и т.д. Исследована стабильность полученных радиоконъюгатов *in vitro* и их распределение *in vivo*.

Результаты

По совокупности экспериментальных данных можно сделать вывод, что процессы инкорпорирования выбранных радионуклидов в структуру DOTA/DOTAGA-конъюгированной молекулы имеют схожие зависимости. При этом, в случае хелатора DOTAGA наблюдается более широкий диапазон pH для эффективной радиохимической конверсия (≥ 98 %). Эффективность радиохимической конверсии DOTAGA-конъюгированного производного в существенной меньшей степени зависит от температуры реакции, объема реакционной смеси и присутствия конкурирующих катионов и анионов. Показано, что концентрация буферного агента способна оказывать существенное влияние на кинетику инкорпорирования радионуклидов редкоземельных элементов в структуру DOTA-конъюгированных молекул. В случае ⁴⁴Sc и ¹⁷⁷Lu обе молекулы показали практически полную стабильность в экспериментах *in vitro* как в

растворе Рингера-Локка, так и в сыворотке крови человека. В свою очередь, DOTAGA-конъюгированный лиганд показал существенно большую стабильность с ^{225}Ac . Эксперименты *in vivo* с использованием интактных крыс (нормальное распределение) и иммунодефицитных мышей с ксенографтами LNCaP показали, что в интервале от 1 до 12 часов после введения фармакокинетики препаратов со ^{44}Sc и ^{177}Lu весьма схожа и не имеет статистической разницы по накоплению как в опухолевых очагах, так и здоровых органах и тканях. Для DOTAGA-конъюгированного производного было установлено большее накопление активности в почках на начальных сроках (до 3-4 часов) после введения, чем для DOTA-PSMA-617, однако впоследствии обе молекулы характеризовались практически равными величинами КДН. В случае ^{225}Ac DOTAGA-конъюгат показал существенно меньшее накопление в здоровых тканях.

Заключение

Полученные экспериментальные данные, во-первых, подтверждают пригодность скандия-44 как эффективной диагностической пары к таким терапевтическим радионуклидам как ^{177}Lu и ^{225}Ac , и, во-вторых, показывают потенциальные преимущества хелатирующего агента DOTAGA по сравнению с DOTA в аспекте разработки рецепторспецифичных радиофармпрепаратов на основе радионуклидов металлов.

*Исследование выполнено в рамках государственного задания при финансовой поддержке
Федерального медико-биологического агентства России
(НИОКТР No. 122031100121-4, руководитель: Ларенков А.).*

Изучение и моделирование процесса авторадииолиза терапевтических радиофармпрепаратов

Ларенков А.А., Митрофанов Ю.А., Павленко Е.П., Рахимов М.Г.

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

Ключевые слова

радиопротекторы, авторадииолиз, моделирование, лютеций-177.

Актуальность

На практике для подтверждения стабильности готовой лекарственной формы (ГЛФ) радиофармацевтического препарата (РФЛП) проводят синтез и оценивают промежуток времени, в течение которого значение радиохимической чистоты (РХЧ) препарата не упадет ниже определенного критического значения (зачастую — 95%). Получение неудовлетворительного результата влечёт за собой необходимость внесения корректировок в состав ГЛФ и повтор испытаний на её стабильность во времени. При этом количество данных итераций на стадии фармацевтической разработки может быть достаточно большим. Логичной представляется первичная оптимизация состава РФЛП с использованием модельных препаратов учитывая высокую рыночную стоимость терапевтических радионуклидов и рецептор-специфических прекурсоров. В данной работе предложен альтернативный подход, основанный на моделировании процессов радиолитического распада терапевтических радиофармпрепаратов с помощью внешнего облучения рентгеновским излучением, для оптимизации состава ГЛФ РФЛП.

Цели

В цели данной работы входит оценка возможности создания условий радиолитического распада в модельных препаратах, состав которых аналогичен составу ГЛФ терапевтического РФЛП, с помощью рентгеновского излучения; первичное исследование основных факторов, оказывающих влияние на интенсивность радиолитического распада; оценка эффективности ряда веществ в отношении подавления радиолитического распада.

Материалы и методы

Исследования проведены на примере препаратов $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ с различной концентрацией прекурсора PSMA-617, без добавления носителя. Уровень pH всех препаратов доводили до 4.5–5.5, добавляя натрия ацетат (до 0.03 моль/л). Препараты $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-PSMA-617}$ с идентичным $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ составом (за исключением радионуклида) выступали в качестве модельных при создании условий радиолитического распада с помощью внешнего облучения в установке ЛНК-268, формирующей 291 ± 2 Гр/мин в препарате. Контроль РХЧ препаратов проводили методами тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Мощность дозы от рентгеновской установки и дозовый коэффициент лютеция-177 оценивали с помощью модифицированной медно-ферро-сульфатной химической дозиметрической системы, контролируя концентрацию ионов Fe(III) с помощью УФ-спектрометрии. В части оценки эффективности радиопротекторов в сравнении с гентизиновой кислотой исследовали цистеин, ванилин, метионин, аденин, добезиловую кислоту, тимин, урацил, никотинамид меглюмин и маннитол. Конечная концентрация каждого использованного радиопротектора составляла 7.4 мкмоль/мл.

Результаты. На первом этапе проведено первичное изучение основных факторов, влияющих на интенсивность радиолитической деградации популярного лиганда к простат-специфическому мембранному антигену PSMA-617 на примере $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ в отсутствие радиопротекторов. Изучено влияние величины объёмной активности лютеция-177, концентрации прекурсора, продолжительности хранения и объёма

препарата на интенсивность автордиолиза $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$. Дополнительно, с помощью компьютерного моделирования и химической дозиметрии проведена оценка дозового коэффициента лютеция-177 и, дозовой константы для PSMA-617. Обнаружено сходство профилей радиохимических примесей образующихся в препаратах $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ при автордиолизе и в $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-PSMA-617}$ под действием внешнего излучения. Предложено первичное эмпирическое уравнение, связывающее величину радиохимической чистоты с начальной объёмной активностью радионуклида, временем хранения и концентрацией прекурсора PSMA-617. Показано, что среди исследованных радиопротекторов наибольшую эффективность продемонстрировал цистеин, однако его использование оказалось ограничено ввиду образования нерастворимого продукта его окисления — цистина. Применение цистеина в качестве радиопротектора более предпочтительно в присутствии тиол-содержащего соединения, в качестве которого выступала димеркаптоянтарная кислота (DMSA) ввиду образования хорошо растворимого смешанного дисульфида. Отмечено, что DMSA также оказалась эффективным радиопротектором.

Выводы и заключение. Полученные результаты позволяют говорить о применимости концепции внешнего облучения рентгеновским излучением для моделирования процессов автордиолиза в терапевтических радиофармпрепаратах. Дальнейшее уточнение полученных зависимостей может быть полезным для прогнозирования стабильности радиофармпрепарата на стадии фармацевтической разработки готовой лекарственной формы.

В ходе работы на примере $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ показано, что использование смеси цистеина с DMSA в мольном соотношении 1:½ позволяет более эффективно стабилизировать готовую лекарственную форму терапевтического радиофармпрепарата по сравнению с эквивалентным количеством гентизиновой кислоты, а также исключает появление окраски радиофармацевтической композиции, обусловленное продуктами радиолиза иных радиопротекторов, таких как гентизиновая и аскорбиновая кислоты и их производные.

*Исследование проведено в рамках государственного задания
при финансовой поддержке Федерального медико-биологического агентства России
(НИОКТР No. 122031100121-4, руководитель: Ларенков А.).*

Особенности и практические аспекты определения радиохимической чистоты рецепторспецифичных препаратов на основе радионуклидов металлов

Ларенков А.А., Митрофанов Ю.А., Рахимов М.Г., Павленко Е.П.

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

Ключевые слова

РФЛП, радиохимическая чистота, контроль качества, примеси, ВЭЖХ, ТСХ, PSMA, лютеций-177, актиний-225.

Цель

Одним из основных критериев качества радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), используемых в клинической практике, является радиохимическая чистота (РХЧ). Выбор и рутинное использование того или иного метода анализа РХЧ при контроле качества РФЛП, изготавливаемого на месте для применения непосредственно в медицинской организации, целиком и полностью остаётся за данной организацией. При анализе литературных данных 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. Целью данного исследования было сравнение методов анализа РХЧ терапевтических РФЛП, опубликованных на настоящий момент различными научными группами, а также поиск и разработка оптимальных аналитических подходов в данном контексте.

Результаты

На примере препаратов на основе лигандов к ПСМА с различными диагностическими и терапевтическими радионуклидами (^{44}Sc , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{177}Lu) продемонстрировано влияние метода и параметров анализа на эффективность обнаружения различных радиохимических примесей (несвязанные формы радионуклидов, продукты термоллиза и радиоллиза векторной молекулы) и определение РХЧ РФЛП в целом. 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 (с учётом актуальных данных по обнаружению побочных продуктов в реакциях синтеза различных препаратов) позволит установить, что реальная РХЧ препарата ниже допустимых пределов. В случае рецепторспецифичных препаратов на основе 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.

Выводы

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 и воспроизводимость аналитической методики становится важным валидационным параметром.

Исследование выполнено в рамках государственного задания при финансовой поддержке Федерального медико-биологического агентства России (НИОКТР No. 122031100121-4, руководитель: Ларенков А.).

Анализ особенностей нормативно-правового регулирования обращения радиофармацевтических лекарственных средств в России

Лосева С.В.^{1,2}, Иванова Т.М.³, Крылова Е.В.⁴

¹ ООО «Центр экспертизы и регистрации», г. Москва,

² АО «Медицина» (клиника академика Е.В. Ройтберга), г. Москва

⁴ ООО «Экспертно-юридический центр», г. Москва

Ключевые слова

радиофармацевтические лекарственные средства, радиофармацевтические лекарственные препараты, обращение лекарственных средств, нормативная документация, лицензирование производства лекарственных препаратов, лицензирование фармацевтической деятельности, правила надлежащей производственной практики, ядерная аптека, изготовление радиофармацевтических лекарственных препаратов.

Актуальность

Развитие и расширение производства отечественных лекарственных средств для обеспечения импортозамещения является одним из приоритетных направлений стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года (далее Стратегия), что в полной мере относится к производству и изготовлению радиофармацевтических лекарственных средств (РФЛС). В Стратегии установлено, что развитие производства лекарственных средств должно осуществляться с учетом приоритета обеспечения качества, эффективности и безопасности лекарственных препаратов в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики. Для обеспечения надлежащего качества, эффективности и безопасности РФЛС их производство и изготовление должно осуществляться в строгом соответствии с действующими на территории РФ и ЕАЭС нормативно-правовыми актами. В последние годы законодательство в области обращения РФЛС претерпело значительные изменения - формирование общего правового пространства ЕАЭС, обновление порядка аптечного изготовления лекарственных препаратов, обновление фармакопейных требований, в связи с выходом фармакопеи ЕАЭС и Государственной фармакопеи 15 издания.

Цель

Анализ современного состояния нормативно-правовой базы и особенности регулирования обращения радиофармацевтических лекарственных средств (РФЛС) в России и ЕАЭС.

Материалы и методы

Проведен анализ нормативно-правовых актов в области обращения лекарственных средств в РФ, в актуальных редакциях: № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности», постановление Правительства Российской Федерации (ПП РФ) № 686 «Об утверждении Положения о лицензировании производства лекарственных средств», ПП РФ № 547 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности», Приказы МЗ РФ, регламентирующие изготовление РФЛП в медицинских и аптечных организациях №1218н, № 249н, №780н, анализ требований ГФ РФ 14 и 15 изданий; анализ регуляторных требований в области обращения лекарственных средств в ЕАЭС: Решение Совета ЕЭК № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза», Решение Совета ЕЭК № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», а также связанными с ними нормативными рекомендациями, анализ требований

фармакопеи ЕАЭС. Также проведен анализ нормативно-правовых актов в области обращения радиоактивных веществ и источников ионизирующего излучения.

Результаты

1. Систематизированы данные по определению минимального набора разрешительной документации, для обращения РФЛС на территории РФ на сегодняшний день.
2. Проведена сравнительная оценка нормативно-правового регулирования обращения производимых РФЛС и радиофармацевтических лекарственных препаратов, изготавливаемых в медицинских учреждениях и аптечных организациях.
3. Рассмотрен термин «ядерная аптека».
4. Представлен возможный алгоритм принятия решения для производителей и изготовителей РФЛС для получения пакета разрешительной документации.
5. Проанализированы сложности, с которыми могут столкнуться производители и субъекты обращения РФЛС.

Дозиметрия внутриклеточных процессов в ксенографтах аденокарциномы толстой кишки человека НТ-29 при введении радиофармацевтического препарата [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE

Лунев А.С.¹, Лунева К.А.¹, Терновская К.Э.¹, Удалов Ю.Д.², Сычев П.Д.²

¹ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

² ФНКЦРиО ФМБА России, Ульяновская область, г. Димитровград

Ключевые слова

дозиметрия, радиофармпрепарат, лютеций-177, внутреннее облучение

Актуальность

Построение математических моделей для дозиметрического планирования и описания вопросов радиационной безопасности на этапе доклинических исследований радиофармпрепаратов сегодня – это не право выбора, а современная необходимость.

Материалы и методы

Экспериментальные данные по *in vivo* распределению исследуемого радиофармпрепарата [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE в ксенографтах аденокарциномы толстой кишки человека НТ-29 у мышей линии nu/nu использовали для входных данных *in silico* эксперимента с применением различных компьютерных кодов. Поведение каждой радиоактивной частицы в сфероиде (R = 280 мкм, 11513 клеток) моделировали с помощью метода Монте-Карло генерацией псевдослучайных чисел.

Результаты

В настоящем исследовании объем опухоли на момент введения препарата [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE активностью 275 МБк/мл составил ~0,22 см³ (90% опухолевые клетки, 10% стромальные клетки), и через 1 час после введения 0,1 мл исследуемого препарата мышам линии nu/nu максимальная концентрация активности в опухолевом очаге составила около 2012,5 кБк·см⁻³ (2012,5 Бк·мм⁻³). Эффективный период полувыведения T_{eff} радиоактивности из опухолевой ткани составил около 31,1 ч. Такие значения концентрации радиоактивности и эффективного периода полувыведения соответствуют примерно 3,54·10⁸ распадов в 1 мм³ опухолевой ткани. Предполагая сферическую форму одной клетки линии НТ-29 (R_{клетки} = 10 мкм, R_{ядра} = 6 мкм) и равномерное распределение радиоактивности в очаге, получается, что на одну клетку приходилось около 1481 распадов лютеция-177 (интернализация ~20%). Такой концентрации активности и распадов хватило, чтобы %ТРО составил около 20,6% в течение всего исследования (60 суток).

Учитывая размер одной клетки линии НТ-29 и ядерно-физические характеристики лютеция-177, нельзя утверждать, что вся энергия от 1481 распадов радионуклида поглощается в одной клетке. Более того, перекрестные дозы (2,1 – 4,3 Гр) для отдельной клетки будут намного выше дозы самооблучения (0,125 Гр). Для клеток аденокарциномы толстой кишки человека линии НТ-29 была построена кривая выживания, согласно линейно-квадратической модели ($\alpha = 0,27 \text{ Гр}^{-1}$, $\beta = 0,009 \text{ Гр}^{-2}$) и определена вероятность двунитевых разрывов (ДР) ДНК ($20,5 \pm 2,8 \text{ ДР} \cdot \text{ядро}^{-1} \cdot \text{Гр}^{-1}$).

Выводы

Данная работа закладывает возможность персонально планировать вводимую активность [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE для каждого пациента в клинической практике с точки зрения дозиметрии и оказания желаемого терапевтического эффекта.

Синтез диагностических РФЛП на основе ¹⁸F, изготовленных на основе отечественных реагентов на базе ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России

Мальцева Т.Ю., Удалов Ю.Д., Сычев П.В., Маякова Е.В., Кайдаш Ю.А.

ФНКЦРиО ФМБА России, Ульяновская область, г. Димитровград

Актуальность

Актуальность проблемы заболеваемости злокачественными новообразованиями в России подчеркивают полученные за 2022 год статистические данные.

Мы видим, что за 10 лет численность контингента больных возросла более чем в 2 раза, также отмечается рост показателей удельного веса впервые выявленного онкологического заболевания, что, вероятно, связано с внедрением в диагностический процесс более информативных и специфичных методов исследований.

Цель исследования

Синтез диагностических РФЛП на основе ¹⁸F из отечественных компонентов и материалов

Материалы и методы

С определенного времени некоторые из реактивов попали под санкционные мероприятия, что резко ограничило доступность радионуклидных видов диагностики на территории Российской Федерации. В связи с этим было принято решение о начале реализации научно-исследовательской работы на тему «Сравнительный анализ эффективности и безопасности диагностических РФЛП на основе ¹⁸F, изготовленных с использованием отечественных реагентов в ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России, в том числе для нужд высокотехнологичной медицинской помощи», актуальность которой подтверждена положительным заключением Российской академии наук.

Мы взяли за основу 2 препарата на основе фтора, ¹⁸F-ПСМА и ¹⁸F-ФДГ – как самый распространенный РФЛП, который используется в диагностике злокачественных новообразований. Готовых кассет отечественного производства не существует, но мы создали аналог кассеты, используя готовый набор Developer kit, состоящий из основного каркаса с поворотными клапанами и комплекта подходящих флаконов.

В работе мы основывались на общеизвестных схемах синтеза РФЛП ¹⁸F-ПСМА и ¹⁸F-ФДГ, и использовали программные последовательности, аналогичные оригинальным синтезам на кассетах. Для сравнения специально были выбраны результаты двух синтезов со сходной начальной активностью.

Результаты

Был разработан синопсис клинического исследования в рамках научно-исследовательской работы, реализуемой на базе Центра ядерной медицины ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России [1, 2].

Синтез ¹⁸F-ПСМА с использованием сборной кассеты и отечественных реактивов прошел аналогично синтезу на кассетах зарубежного производителя. В процессе отработки синтеза были внесены корректировки в первоначальную последовательность, которые были связаны с медленным перемешиванием финального раствора препарата, получаемого после нескольких смывок продукта с картриджами в материнский флакон для фасовки. Результаты контроля качества для отечественного РФЛП соответствуют утвержденной нормативной документации. Так, например, радиохимическая чистота ¹⁸F-ПСМА для одной из серий, представленных ранее, составляет 92,7% (метод ВЭЖХ) и 93,1% (метод ТСХ).

Синтез 18F-ФДГ проходил с использованием цитратного буферного раствора. РФЛП 18F-ФДГ из отечественных реактивов контроль качества успешно выдерживает, все параметры соответствуют утвержденной нормативной документации, что также подтверждают хроматограммы, полученные с высокоэффективного жидкостного хроматографа.

Выводы

Выход синтеза исследуемых РФЛП на отечественных компонентах соответствовал выходу синтеза РФЛП зарубежного производителя. Результаты контроля качества для отечественных РФЛП соответствуют утвержденной нормативной документации по всем параметрам.

Заключение

Переход на препараты отечественного производства позволит сохранить доступность диагностических радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе [18F] на территории Российской Федерации, а также сократить финансовые затраты на изготовление и применение. А положительные первые результаты исследований, показывающие полную идентичность функциональных возможностей 18F-PSMA, изготовленного из отечественного сырья, подтверждают правильность взятого курса.

Список литературы

1. Реализация научных исследований в области ядерной медицины в ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России: краткие результаты и перспективы развития / П. В. Сычев, Ю. Д. Удалов, А. Ю. Васильев [и др.] // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 3S. – С. 423-425.
2. Организация центра ядерной медицины. Первые итоги / П. В. Сычев, Ю. Д. Удалов, А. Н. Казаков, Е. В. Маякова // Цифровые технологии на страже здоровья: Материалы 57 межрегиональной научно-практической медицинской конференции, Ульяновск, 12–13 мая 2022 года. – Ульяновск: ИП Петрова Л.В., 2022. – С. 271-273.

*Работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России
регистрационный № НИОКТР 1022111100008-5-3.2.21*

Возможности количественной ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc — Технетрилом в диагностике, оценке распространенности и контроле лечения неоперабельных форм немелкоклеточного рака легкого

Минин С.М.¹, Анашбаев Ж.Ж.¹, Самойлова Е.А.¹, Барышева Е.В.², Лишманов Ю.Б.³, Красильников С.Э.¹, Усов В.Ю.¹

¹ ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск

² Лечебно-диагностический центр, г. Томск

³ ФГАОУ ВО НИ Томский политехнический университет, г. Томск

Ключевые слова

рак легкого, ОФЭКТ-КТ органов грудной клетки, ^{99m}Tc -Технетрил, стереотаксическая аблационная радиотерапия, наружная лучевая

Предпосылки исследования

До сегодняшнего дня ОФЭКТ остается одним из наиболее экономически доступных исследований для рутинной клиники и меньше по себестоимости, чем ПЭТ исследования в 7-10 раз, как в России, так и везде. Современные возможности оценки показателей стандартизированной величины поглощения (СВП – в англоязычной версии – SUV – standardized uptake value) рфп с помощью ОФЭКТ-КТ систем практически приравнивают их к ПЭТ-сканерам по возможностям количественной оценки аккумуляции рфп. В то же время возможности рутинного исследования кровотока опухолей при раке легкого остаются ограниченными и недостаточно разработанными.

Цель исследования

Проанализирован и представлен опыт использования ОФЭКТ-КТ органов грудной клетки с ^{99m}Tc -Технетрилом у 23 пациентов с впервые выявленным неоперабельным периферическим раком легкого, у которых первоначально оцененная по данным рентгеновской КТ местная распространенность процесса была значительно расширена по данным ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc -Технетрилом. В качестве группы сравнения использовались данные 21 пациента с высокоразрешающей КТ органов грудной клетки без использования ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом.

Материал и методы

ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc -Технетрилом проводилась на двухдетекторной гамма-камере GE Discovery NM/CT 670 DR (General Electric) в количественном режиме, с калибровкой и расчетом показателей стандартизированной величины поглощения (СВП, SUV в англоязычной коннотации) и % поглощения введенной дозы первичной опухолью и метастатически пораженным лимфоузлами. При последующей наружной лучевой гамма-терапии (ЛТ, 40 Гр, по 2 Гр 5 - 6 раз в неделю) поля облучения планировались таким образом, что все пораженные лимфоузлы оказывались в их пределах.

Результаты

При ОФЭКТ-КТ до начала стереотаксической аблационной лучевой терапии (ЛТ) во всех случаях были выявлены пораженные лимфатические узлы в области корней легких, парааортальной и паратрахеальной локализации. Контрольное ОФЭКТ-КТ исследование, выполненное после проведения ЛТ, доказало снижение в первичном узле объема опухолевой ткани на 35% и более, резкое снижение или исчезновение визуализации лимфоузлов после ЛТ (снижение объема включения рфп 59% (19%; 100%). Так например, в клиническом демонстартивном случае спустя 6,5 мес при контрольной рентгеновской КТ, выполненной у пациента с исходной стадией T2N3M0, после лучевой терапии, спланированной по данным ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc -Технетрилом при амбулаторной явке,

с контрастным усилением, признаков рецидива или продолженного роста опухоли выявлено не было.

У пациентов, у которых планирование наружной стереотаксической аблационной радиотерапии планировалось на основе данных ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc -Технетрилом, рецидив в течение годового наблюдения был выявлен у 2 пациентов из 23 наблюдаемых, тогда как при планировании стереотаксического наружного облучения на основе только данных КТ с контрастированием рецидив в течение года отмечен у 8 из 21.

Заключение

ОФЭКТ-КТ органов грудной клетки с ^{99m}Tc -Технетрилом при раке легкого в неоперабельных стадиях является жизненно важным методом как первичной, так и уточняющей диагностики и оценки распространенности опухолевого процесса, а также наблюдения за пациентом. Целесообразна широкая, в том числе межцентровая оценка возможностей ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc -Технетрилом при РЛ, в особенности при планировании лучевой терапии рака легкого.

Инновационный бифункциональный препарат «Пентакарбонилиодидтехнеция-99m (ПКИТ-^{99m}Tc)» для диагностики перфузии и вентиляции легких

*Мирославов А.Е.^{1,2,3}, Тюпина М.Ю.^{1,2}, Сахоненкова А.П.^{1,2,3},
Сидоренко Г.В.¹, Наумова Ю.С.¹*

¹ Радиевый институт им. В.Г. Хлопина, г. Санкт-Петербург

² Озерский технологический институт – филиал НИЯУ МИФИ, Челябинская область, г. Озерск

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова

технеций-99m, карбонилы, легкие, ПКИТ, технигаз, Tc-ДТПА, Tc-МАО

Ранее нами [1] было установлено, что пентакарбонилиодид технеция характеризуется высоким накоплением в тканях легких и потенциально может быть использован для ОФЭКТ диагностики. В настоящий момент для радиоизотопной диагностики легких используется две процедуры: внутривенное введение препарата, предназначенного для изучения перфузии легких и ингаляция аэрозолей радиоактивного препарата для изучения вентиляции легких. Около 1 % от объема всех пациентов требуют диагностики для выявления таких болезней как тромбоэмболия легочной артерии, гипертензия малого круга кровообращения, тромбозы вен плечевого пояса, хроническая обструктивная болезнь легких и т.п.

Для изучения перфузии в рутинной практике используют меченные технецием-99m макроагрегаты альбумина (МАО) человека. Принцип действия перфузионного препарата МАО основан на механической фиксации частиц препарата в микрокапиллярах легких. Существенными недостатками таких препаратов является небезразличная для организма закупорка микрокапилляров легких макроагрегатами альбумина, вероятность заражения такими опасными инфекционными заболеваниями, как гепатиты и СПИД, а также высокая стоимость РФП. Кроме того, МАО характеризуется высокой адсорбцией на внутренних частях шприца и в точке введения препарата, что делает практически невозможными количественные измерения распределения радиоактивности.

Для исчерпывающей диагностики состояния легких необходимо также исследование вентиляции легких (необходимо сравнить изображения, получаемые за счет кровотока и за счет дыхания). Для этой цели используют так называемый «технигаз» (за рубежом) и аэрозоли Tc-ДТПА (в России), получаемые на специальных установках. Следует отметить, что в России подобная диагностика с технецием-99m проводится очень редко.

Нами разработан метод синтеза пентакарбонилиодида технеция-99m, путем автоклавного карбонилирования элюата технециевого генератора монооксидом углерода в присутствии йодистоводородной кислоты [1].

Полученный препарат устойчив в фосфатном буфере и обладает большим сродством к тканям легких. Томограмма легких кролика, полученная после внутривенного введения ^{99m}Tc(CO)₅I подтверждает это.

Биораспределение препарата исследовано методом прямой радиометрии на лабораторных крысах. Результаты изучения биораспределения в процентах на грамм от введенного представлены в таблице 1..

Таблица 1 - Биораспределение $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}$ в организме лабораторных крыс, полученное методом прямой радиометрии % ID/g in Sprague Dawley rats (n=4)

Время	Кровь	Легкие	Печень	Сердце	Почки	Селезенка
15 мин	0.26±0.02	8.82±0.75	0.49±0.05	0.20±0.05	0.57±0.15	0.15±0.03
1 ч	0.22±0.02	12.8±2.87	0.8±0.15	0.15±0.01	0.47±0.08	0.15±0.01

Из приведенных данных видно, что накопление в легких на порядок превосходит накопление, во всех остальных органах включая печень. Нами также изучена возможность использования $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}$ для диагностики вентиляции легких. Получено устойчивое статическое изображение легких кролика после вдыхания газообразного $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}$.

Таким образом, препарат ПКИТ может быть использован для изучения, как перфузии, так и вентиляции легких.

Нами сделаны попытки установить механизм накопления нашего препарата в тканях легких. Результаты наших модельных экспериментов показали, что вероятной причиной высокого накопления технеция в лёгочной ткани после внутривенного введения препарата [$^{99m}\text{TcI}(\text{CO})_5$] является окислительное декарбонилирование пентакарбонилиодида соединениями железа с образованием трикарбонильных комплексов легко связывающихся с координационно-активными группами белков легочной ткани. Скорость данной реакции существенно зависит от химической формы железа.

Выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда № 22-13-00057.

Литература

Miroslavov A.E., Gorshkov, N.I., Lumpov A.A., Yalfimov A.N., Suglobov D.N., Ellis B.L., Braddock R., Smith A.-M., Prescott M.C., Lawson R.S., Sharma H.L. Evaluation of $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}$ as Potential Lung Perfusion Agent, Nuclear Medicine and Biology, 2009, Vol. 36, p. 73-79.

Определение роли молекулярной визуализации в тактике лечения ишемической болезни сердца у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Мосин Д.Ю.^{1,2}, Гладких П.Г.², Юрченко А.А.^{1,2}, Кондаков А.К.^{1,2}, Баширова М.В.¹, Мошкова Е.Н.¹, Харина Д.С.¹, Новикова Н.А.¹, Созыкин А.В.¹, Знаменский И.А.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», г. Москва

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова

ИБС, ВИЧ, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одно из наиболее часто встречающихся нарушений и распространённых причин смертности. Среди факторов риска развития ИБС выделяют врожденные (пол, возраст, семейный анамнез) и приобретенные. К последним относят наличие у пациента ВИЧ-инфекции. Частота встречаемости ИБС среди больных с ВИЧ в 1,5-2 раза выше, чем среди здоровых людей. Это объясняют как повреждающим воздействием самого ВИЧ (его белка gp120), так и связанными факторами: побочными эффектами антиретровирусной терапии, приводящей к раннему атеросклерозу, повышением уровней ИЛ-6 и D-димера в крови. Таким образом, для пациентов с ВИЧ-инфекцией является актуальным выявление нарушений кровоснабжения миокарда на ранних стадиях развития ИБС. Для диагностики нарушений коронарного кровотока применяют инвазивные (КАГ) и неинвазивные методы (ЭхоКГ, ЭКГ, методы лучевой диагностики и молекулярной визуализации).

Цель исследования

Определить возможности методов молекулярной визуализации в выявлении патологии коронарного кровоснабжения у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 32 человека, с подтвержденной ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию, и выставленным по результатам проведенного комплексного обследования диагнозом ИБС.

В контрольную группу вошли 25 человек с подтвержденным диагнозом ИБС без сопутствующей ВИЧ-инфекции.

Всем пациентам было проведено комплексное исследование, включавшее физикальный осмотр, общий и биохимический анализы крови, электрокардиографию и перфузионную ОФЭКТ/КТ миокарда с ⁹⁹mTc-MIBI.

ОФЭКТ/КТ проводилась с использованием томографа GE Infinia 4 Hawkeye в режиме синхронизации с ЭКГ по двухдневному протоколу с нагрузочной пробой и в покое с двукратным введением 700-750 МБк ⁹⁹mTc-MIBI. За 72 часа до нагрузочной пробы всем пациентам была произведена отмена антиангинальной терапии. Нагрузочная проба выполнялась в первый день по протоколу Bruce, с инъекцией препарата при достижении ЧСС не менее 85% от возрастного максимума или без учета ЧСС в случае возникновения стенокардических болей. Реконструкция изображений производилась с использованием рабочей станции GE Xeleris 2.1. По результатам ОФЭКТ оценивались показатели кровотока и сократимости миокарда, локализация и глубина поражения в покое и при нагрузке, сосудистый бассейн, конечные систолический и диастолический объемы левого желудочка, индексы тяжести нарушений перфузии и неоднородности перфузии миокарда (для выявления начальных нарушений перфузии).

При выявлении признаков рубцовых изменений по данным ОФЭКТ/КТ для оценки жизнеспособности миокарда проводилось ПЭТ/КТ-исследование с ФДГ по стандартной методике на аппарате Siemens Biograph 40 True Point. Для реконструкции результатов использовалась рабочая станция syngo.via.

Результаты молекулярных методов визуализации были подтверждены с помощью коронароангиографии.

Результаты

У пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечалось повышение СОЭ, а также уровней глюкозы и холестерина по сравнению с пациентами контрольной группы.

По результатам перфузионной ОФЭКТ/КТ миокарда выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости нарушений сократимости ($p = 0,013$) и преходящей ишемии ($p < 0,001$) при наличии ВИЧ-инфекции. При сопоставлении с клинико-анамнестическими данными определен безболевого характер выявленной ишемии.

При исследовании индексов неоднородности и тяжести нарушений перфузии выявлено, что частота встречаемости начальных нарушений перфузии у ВИЧ-инфицированных статистически значимо превышает частоту их встречаемости у пациентов контрольной группы ($p < 0,01$). Это подтверждает поражение преимущественно микроциркуляторного русла у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

По результатам ПЭТ/КТ исследования у 2 пациентов с признаками рубцовых изменений по данным ОФЭКТ/КТ в области нарушения перфузии был выявлен жизнеспособный гибернированный миокард.

Выводы

Статистически значимые различия индексов нарушения тяжести и неоднородности перфузии между пациентами исследуемой и контрольной групп свидетельствуют о более высокой частоте поражения микроциркуляторного русла у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ, сопровождающегося безболевого преходящей ишемией.

Методы молекулярной визуализации позволяют выявлять у ВИЧ-инфицированных признаки нарушения перфузии миокарда, в том числе при бессимптомном течении, даже на ранних стадиях развития ИБС, что позволяет выбрать оптимальную тактику лечения ИБС у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Разработка подходов для синтеза радиофармпрепаратов на основе радиофторированных аминокислот

Надпорожский М.А., Антуганов Д.О.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Актуальность

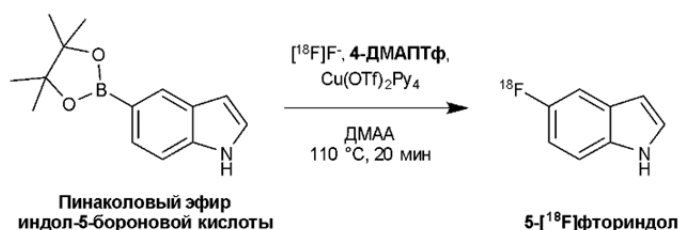
Меченые аминокислоты представляют собой важнейший класс радиотрейсеров для исследований мозга методом позитронной-эмиссионной томографии (ПЭТ). С их помощью можно определять границы опухоли, дифференцировать опухоль и очаг воспаления, а также метастаз, проводить мониторинг терапии и определять стадию злокачественности. Наиболее перспективным ПЭТ-радионуклидом для мечения аминокислот является 18-фтор [^{18}F], благодаря относительно большому периоду полураспада (110 мин) и наименьшему пробегу позитрона в ткани, обеспечивающему максимальное пространственное разрешение. Наиболее известными радиофармпрепаратами на основе фторированных аминокислот являются *o*-(2'-[^{18}F]фторэтил)-*L*-тирозин ([^{18}F]ФЭТ), а также 6-[^{18}F]-*L*-ФДОФА.

Цель работы

Целью данной работы заключалась в проведении реакций радиофторирования аминокислот на основе различных предшественников по ранее разработанной методике фторирования.

Материалы и методы

Реакцию радиофторирования проводили по стандартной методике: 18-фтор (2.5 мл) загружали на обращеннофазовый картридж OASIS Wax 1 cc. Далее проводили промывку картриджа растворителем. Затем элюировали [^{18}F] в реактор раствором межфазного катализатора 4-ДМАПТф (25 мкМоль) в 0.6 мл диметилацетамида (ДМАА). К полученному элюату добавляли смесь предшественника (10 мкМоль) и медного катализатора (10 мкМоль) в 0.6 мл растворителя. Реакцию фторирования проводили при температуре 110 °C в течении 20 минут. Затем проводили охлаждение реактора и разбавление полученной смеси. Полученный продукт анализировали методом тонкослойной хроматографии. Пример реакции радиофторирования представлен ниже.



Ранее был произведен подбор оптимальных условий проведения реакции радиофторирования аминокислот с использованием пинаколового эфира индол-5-бороновой кислоты в качестве модельного соединения. Наиболее оптимальные результаты мечения достигаются при использовании метанола в качестве растворителя для промывки картриджа OASIS Wax 1cc, растворитель для предшественника 1,3-Диметил-2-имидазолидон (ДМИ), использование $\text{Cu}(\text{OTf})_2(4\text{DMAP})_4$ в качестве медного катализатора. В данной работе проводились реакции радиофторирования с различными

предшественниками по ранее разработанной методике. В качестве предшественника использовались: пинаколовый эфир индол-5-бороновой кислоты, пинаколовый эфир 4-бифенил-бороновой кислоты, пинаколовый эфир 3-4-диметоксифенил-бороновой кислоты, пинаколовый эфир 9-Н-карбазол-9-(4-фенил) бороновой кислоты, пинаколовый эфир 4-гидроксифенил-бороновой кислоты.

Результаты

После проведения реакции радиофторирования различных предшественников было получено, что средний выход реакции составляет 60%. В некоторых случаях данный показатель достигал 90%.

Выводы

Из полученных данных можно сделать вывод, что разработанный ранее метод радиофторирования является пригодным для синтеза радиофармпрепаратов на основе радиофторированных аминокислот.

ПЭТ радиотрейсеры для диагностики болезни Паркинсона: разработки ИМЧ РАН

Орловская В.В., Федорова О.С., Ваулина Д.Д., Красикова Р.Н.

ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, г. Санкт-Петербург

Ключевые слова

ПЭТ, болезнь Паркинсона, радиофармпрепараты, синтез

Уникальной особенностью метода ПЭТ является возможность *in vivo* изучения нейрохимических процессов с участием рецепторов и нейротрансмиттеров в норме и патологии. Наиболее изученной является дофаминергическая система, где для оценки нарушений пресинаптической функции при болезни Паркинсона (БП) предложен ряд РФП, важнейшим из которых является 6-L-[¹⁸F]ФДОФА - фторированный аналог L-ДОФА, эндогенного предшественника дофамина. Основной проблемой в широком использовании 6-[¹⁸F]-L-ФДОФА является разработка и автоматизация эффективного нуклеофильного метода синтеза. В ИМЧ РАН предложен двухстадийный (радиофторирование и гидролиз) метод синтеза с использованием предшественника на основе пинаколбороната и медного катализа [1]. Радиотрейсер получен с радиохимическим выходом (РХВ) 14% (без поправки на распад), однако коммерчески доступный предшественник является крайне дорогостоящим. В качестве альтернативы в ИМЧ РАН в сотрудничестве с немецкими учеными разработан автоматизированный синтез 6-L-[¹⁸F]фтор-*m*-тирозина (6-L-[¹⁸F]ФМТ) [2]. В отличие от 6-L-[¹⁸F]-ФДОФА, данный РФП не образует проникающих через ГЭБ меченых метаболитов, что позволяет использовать более простые фармакокинетические модели для интерпретации данных ПЭТ. 6-L-[¹⁸F]ФМТ получен с РХВ 20% (без поправки на распад), а предшественник на основе пинаколбороната и хирального никелевого комплекса может быть синтезирован из доступных реагентов. Согласно последним данным одной из причин нейродегенерации при БП, деменции с тельцами Леви и множественной системной атрофии является агрегация белка - альфа-синуклеина (α -syn) и ведется активный поиск РФП для ПЭТ визуализации этого патологического процесса. В ИМЧ РАН предложен новый ПЭТ радиотрейсер - [¹⁸F]фтор-anle138b-1 [3] - меченый фтором-18 олигомерный модулятор, специфично связывающийся с α -syn. Оригинальный метод трех стадийного синтеза [¹⁸F]фтор-anle138b-1 с проведением всех стадий в одном реакторе (one-pot) позволяет нарабатывать новый РФП в количествах, достаточных для проведения доклинических исследований. В целом, исследования ИМЧ РАН по разработке новых методов синтеза РФП дают возможность применения ПЭТ в России в диагностике важнейших нейродегенеративных, а не только онкологических заболеваний.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства образования и науки, тема FMMW-2022-0006.

Литература

1. Orlovskaya V. et al. Cu-Mediated Radiofluorination of Aryl Pinacolboronate Esters: Alcohols as Solvents with Application to 6-L-[¹⁸F]FDOPA Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* 2020, 7079-7086.
2. Orlovskaya V.V. et al. Production of 6-L-[¹⁸F]Fluoro-*m*-tyrosine in an Automated Synthesis Module for ¹¹C-Labeling. *Molecules* 2021, 26(18), 5550.
3. Orlovskaya V.V. et al. One-Pot Radiosynthesis of [¹⁸F]Anle138b - 5-(3-Bromophenyl)-3-(6-[¹⁸F]fluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1H-pyrazole, A Potential PET Radiotracer Targeting α -SynucleinAggregates. *Molecules* 2023, 28, 2732.

Разработка технологии получения предшественников для радиофармацевтических препаратов

Осипов В.Н., Федоров О.В., Балаев А.Н., Федоров В.Е.

АО «Фарм-синтез», г. Москва

Ключевые слова

предшественники для радиофармацевтических препаратов, технология производства, диагностика и терапия рака.

Цель

В большинстве случаев для использования радионуклида в медицинских целях требуется конъюгация его с биологическим вектором для направленной доставки в исследуемую область или пораженную ткань. Прекурсоры, представляют собой хелаторы, образующие устойчивые комплексы с катионом радионуклида и одновременно ковалентно связанные с молекулой-вектором, отвечающей за направленную доставку препарата. В России для производства конечных радиофармпрепаратов используются практически только импортные прекурсоры. Нашей целью являлась разработка технологии производства отечественных предшественников для радиофармацевтических препаратов.

Материалы и методы

Получение предшественников для радиофармацевтических препаратов осуществлялось методами органической и пептидной химии на имеющемся в компании АО «Фарм-синтез» оборудовании. Качество полученных препаратов подтверждалось высокоэффективной жидкостной хроматографией, масс-спектрометрией и другими соответствующими методами.

Результаты

Были оптимизированы методы синтеза, очистки и определения качества предшественников для следующих радиофармацевтических препаратов:

Золедроновая кислота, ^{99m}Tc (Резоскан);

Золедроновая кислота, ^{188}Re (Золерен);

^{18}F -FDG (фтордезоксиглюкоза);

^{111}In -октреотид;

DOTA-октреотид (DOTA-OC);

DOTA-Тур3-октреотид (DOTA-ТОС);

DOTA-Тур3-октреотид (DOTA-ТАТЕ);

DOTA-1-NaI3-октреотид (DOTA-NOC);

PSMA-11; PSMA-1007; PSMA-617;

NYN1C-iPSMA.

Выводы

В компании АО «Фарм-синтез» были разработаны технологии получения ряда прекурсоров как для диагностики, так и для терапии рака. Имеются возможности для масштабирования производства и обеспечения потребности предшественников для радиофармацевтических препаратов в РФ.

Заключение

Производится ассортимент коммерчески доступных прекурсоров для получения радиофармпрепаратов, которые могут использоваться в научных исследованиях, доклинических и клинических испытаниях и в лечебной практике.

Возможности применения гексакарбонила технеция (I) для диагностики методом ОФЭКТ

*Сахоненкова А.П.^{1,2,3}, Мирославов А.Е.^{1,2,3}, Сидоренко Г.В.¹, Тюпина М.Ю.^{1,2,3},
Хохлова А.Р.^{1,2,3}, Легин Е.К.¹*

¹ Радиевый институт им. В.Г. Хлопина, г. Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский Государственный университет, Санкт-Петербург

³ Озерский технологический институт – филиал НИЯУ МИФИ, Челябинская область, г. Озерск

Ключевые слова

однофотонная эмиссионная компьютерная томография, перфузия миокарда, гексакарбонил технеция-99 (I), гидрид пентакарбонила технеция-99, 99m

Цель

Современные препараты для визуализации сердца обладают весьма низкой эффективностью, поэтому поиск их усовершенствованной замены является важной задачей. Катион гексакарбонила технеция (I), является изоэлектронным аналогом известного кардиотропного агента, $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ $[\text{MIBI} = \text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CCH}_2\text{NC}]$,^[1] поэтому тоже может представлять интерес для ядерной медицины. Но среди карбонильных комплексов Tc (I) его высший карбонил, катион $[\text{}^{99}\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$, остается наименее изученным по сравнению с пента-, тетра- и особенно трикарбонильными комплексами. Целью данного исследования была проверка применимости $[\text{}^{99}\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ для ОФЭКТ диагностики заболеваний сердца, необходимо было разработать синтез $[\text{}^{99}\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ в мягких условиях и исследовать его стабильность в биологической среде.

Материалы и методы

${}^{99}\text{TcBr}(\text{CO})_5$ получали карбонилированием пертехнетата калия под высоким давлением смесью муравьиной и бромистоводородной кислот при 170°C в течение 2 ч. Оксид углерода получали реакцией муравьиной кислоты с концентрированной серной кислотой и сушили над концентрированной серной кислотой. Все остальные химикаты были приобретены у Sigma-Aldrich.

ИК-спектры регистрировали спектрофотометром Shimadzu FT-IR 8700 в диапазоне 1800-2200 cm^{-1} в гексане с использованием ячеек с окнами CaF_2 и в диапазоне 400-4000 cm^{-1} в газовой фазе с использованием ячейки с окнами KBr. Масс-спектрометрический анализ проводили с помощью аналитической системы Agilent technologies 7820A. Расчеты DFT проводились с использованием программного обеспечения Gaussian-16. Кристаллическая структура установлена методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов (SCXRD) с использованием дифрактометра Rigaku Oxford Diffraction XtaLAB Synergy S, работающего с излучением $\text{CuK}\alpha$. Спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker 400 МГц Avance при 298 К. Хроматографические анализы выполняли на приборе 940 Professional IC Vario ONE/LPG (Metrohm AG, Швейцария).

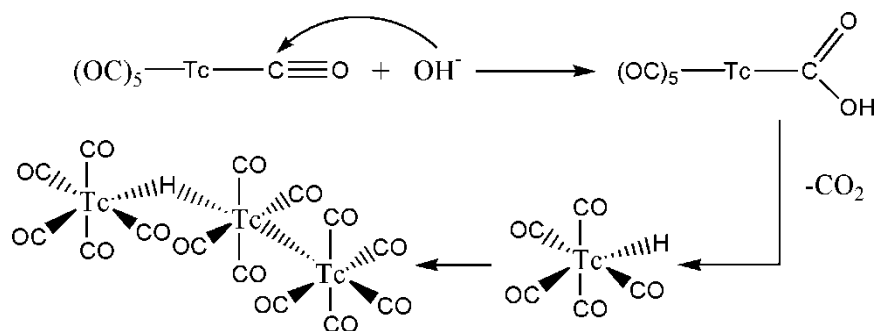
Результаты

Наша научная группа разработала процедуру синтеза $[\text{}^{99}\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ при атмосферном давлении, которая соответствует современным нормам безопасности и позволяет получать целевой продукт с приемлемым выходом. Методика заключается в пропускании CO через раствор ${}^{99}\text{TcHal}(\text{CO})_5$ в хлористом метиле в присутствии AlCl_3 . Состав продукта реакции доказан методами ИК-спектроскопии, а также рентгенофазового анализа.

Для оценки возможности применения $[\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ в радиофармации мы исследовали его устойчивость в биологической среде при pH=7,4. При подщелачивании изначально слабокислого раствора $[\text{}^{99}\text{Tc}(\text{CO})_6]\text{ClO}_4$ до pH=7 мгновенно выпадает желтый осадок.

Рентгеноструктурный анализ показал, что это ранее неизвестный $\text{Tc}_3\text{H}(\text{CO})_{12}$. Одновременно в газовую фазу выделяется $^{99}\text{TcH}(\text{CO})_5$, охарактеризованный с помощью ИК-спектроскопии, масс-спектроскопии, ^1H , ^{99}Tc ЯМР спектроскопии и ВЭЖХ.

Механизм этой реакции заключается в нуклеофильной атаке на углерод карбонильной группы гексакарбонила технеция, последующем отщеплении молекулы CO_2 , образовании $^{99}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{H}$ и его конденсации до $^{99}\text{Tc}_3\text{H}(\text{CO})_{14}$ (см. рисунок).



Механизм гидролиза $[\text{}^{99}\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ в щелочной среде.

Поскольку все связи в $[\text{}^{99,99\text{m}}\text{TcH}(\text{CO})_5]$ ковалентные, гидрид пентакарбонила технеция обладает высокой липофильностью и является крайне летучим. Это позволяет предположить, что $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcH}(\text{CO})_5]$ может быть использован как фармацевтическая субстанция для радионуклидной диагностики вентиляции легких. Нами был разработан прямой метод синтеза $[\text{}^{99,99\text{m}}\text{TcH}(\text{CO})_5]$, обеспечивающий выход продукта 82%, заключающийся в восстановлении $^{99,99\text{m}}\text{TcHal}(\text{CO})_5$ боргидридом натрия в воде. Образование $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcH}(\text{CO})_5]$ было подтверждено методом ВЭЖХ.

Заключение

Был разработан новый синтез нового синтона для координационной химии технеция $[\text{}^{99}\text{Tc}(\text{CO})_6]\text{ClO}_4$. Однако, поскольку катион $[\text{}^{99}\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ оказывается неустойчивым при $\text{pH} > 7$, его применение в целях радиодиагностики невозможно. Тем не менее в результате работы был открыт устойчивый $[\text{}^{99,99\text{m}}\text{TcH}(\text{CO})_5]$, который имеет большой потенциал как агент для вентиляционной сцинтиграфии легких.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект No 22-13-00057).

Разработка воспроизведенного радиофармпрепарата ¹⁷⁷Lu-DOTATATE-аналога Lutathera

*Синолиц А.В.^{1,2}, Кожухар Ю.В.¹, Иванова Т.М.¹, Зиновкина Е.П.¹, Ковалев И.И.¹,
Кузьмин Д.Д.¹, Заботин М.Ю.¹, Антонюк А.В.¹*

¹ ФГУП «ФЦПР объектов ядерной медицины ФМБА России»
филиал «Завод Медрадиопрепарат», г. Москва

² ФГБУН ФИЦ ИОФ им. А.М. Прохорова РАН, г. Москва

Ключевые слова

радиофармпрепараты, дженерики, нейроэндокринные опухоли, лютеций

Материалы

¹⁷⁷LuCl₃, DOTATATE, гентизиновая кислота, ацетатный буферный раствор, аскорбиновая кислота, хлорид натрия, ДТПА, ацетат аммония, метанол

Методы

обзор научных публикаций и официальной информации, НРТС, γ-спектроскопия, β-спектроскопия

Результаты

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенные заболевания, способные образовываться во всей диффузной эндокринной системе. НЭО часто обнаруживаются в гастроэнтеропанкреатической и дыхательной системах. По данным реестра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), в США заболеваемость НЭО на 1 января 2004 г. составила 5,25 случаев на 100.000. Отмечается значительное увеличение заболеваемости НЭО всех локализаций за последние 30 лет. С учетом статистических данных по миру, в нашей стране ежегодно может выявляться до 7.350 пациентов с НЭО (население России в 2012 г. составляло 140 млн человек). Наиболее частая локализация (66%) НЭО – желудочно-кишечный тракт (ЖКТ); преобладающее место расположения – слепая кишка (17,1%), прямая кишка (16,3%). Около 30% НЭО встречаются в бронхопальмональной системе. Для лечения НЭО одобрена пептидная рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) с применением радиофармпрепарата с торговым наименованием «Lutathera» (Novartis). Lutathera представляет собой пептид TATE, ковалентно связанный с хелатором DOTA, образующий комплекс с ионом ¹⁷⁷Lu. За 2020 год препарат Lutathera был введен 9.000 пациентам, доход от продаж составил \$445 млн.

Нашим предприятием разработан радиофармпрепарат ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, который по качественному и количественному составу, а также лекарственной форме соответствует оригинальному препарату Lutathera. Для производства препарата использовали АФС «Лютеция хлорид, ¹⁷⁷Lu», внесенной в Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения. В качестве вспомогательных веществ использовали гентизиновую кислоту, ацетат натрия, уксусную кислоту, гидроксид натрия, аскорбиновую кислоту, хлорид натрия, диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА).

Выводы

Полученный препарат представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета. Наиболее интенсивные линии спектра гамма-излучения ¹⁷⁷Lu имеют энергии 0,113 ± 0,010 МэВ и 0,208 ± 0,010 МэВ. Объемная активность составляет 370 МБк/мл. рН находится в диапазоне 4,5-6,0. Радиохимическая чистота составляет не менее 95%. Разработанная технология позволяет получить стерильный препарат, стабильный на протяжении всего срока годности - 72 ч.

ПЭТ/КТ с фторидом натрия (18F-NaF) в диагностике костных метастазов в сравнении с сцинтиграфией и ПЭТ/КТ с фторидиоксиоглюкозой (18F-FDG)

Скакова Г.А., Рыскулова Г.О.

Корпоративный Фонд «University Medical Center», г.Астана, Республика Казахстан

Цель исследования

Использовать фторид натрия (18F-NaF) на ПЭТ / КТ -пациентов с подозрением на метастазы в кости и сравнить результаты с сцинтиграфией и ПЭТ/КТ с фторидиоксиоглюкозой(18F-FDG).

Показания к исследованию были:

А) диагностика костных метастазов при онкологических заболеваниях (чаще при раке молочной железы, раке предстательной железы, а также карциноме щитовидной железы, почек, легких и т.д).

Б) контроль проведенного лечения костных метастазов.

Нами были проведены исследования с соблюдением следующих сроков: Через 4-6 недель после операции, через 4-6 недель после последнего введения ПХТ (если требуется оценка эффективности, оконченной терапии), через 2-4 недели после радиойодтерапии, через 6-8 недель после курса лучевой терапии

Противопоказания: беременность, период лактации.

Материал и методы

Исследование выполнялось на совмещенном позитронно-эмиссионном и компьютерном томографе GeminiGXL 16-NM фирмы Philips (Голландия) с применением радиофармпрепарата 18F-фторид натрия (18F-NaF), радиофармпрепарата 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ), а также исследование выполнялось на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе Philips SPECT “Forte” (Голландия) с радиофармпрепаратом 99mTc - Пирфотех.

Ограничения в приеме пищи и лекарственных препаратов отсутствуют. Для ускорения выведения радиофармпрепарата из крови пациента рекомендуется за час до исследования употребить 1,0-1,5 литра воды (вода без газа). Область сканирования: от макушки до кончиков пальцев ног включительно.

Результаты:

Проведено ПЭТ/КТ с 18F-NaF с 2018 по 2022 гг. - 833 исследования, из них: рак молочной железы- 54.7%; рак простаты 12.0 %; рак женских половых органов 13.2%; саркомы 4.0 %; рак кишечника 4.9%, рак почки-2%, рак щитовидной железы 1.8%, прочие раки 7.4%(рак легких, забрюшинные опухоли, рак желудка). При ПЭТ-КТ-обследовании с 18F-NaF признаки метастатического поражения костной системы выявлены у 46.3% пациентов из них у 39.5 % пациентов имело место множественное поражение костей скелета, у 6.8% выявлены солитарные метастатические очаги. На ПЭТ/КТ с NaF у одних и тех же пациентов были обнаружены костные метастазы которые не были выявлены при сцинтиграфии и ПЭТ/КТ с фторидиоксиоглюкозой(18F-FDG). Это означает, что ложноотрицательные результаты, которые могут возникнуть при других методах, значительно сокращаются. Выявляны также как остеобластические так и остеолитические метастазы.

Выводы

Высокая чувствительность к ранним стадиям метастазов: ПЭТ/КТ с NaF способна обнаружить метастазы на ранних стадиях, когда они еще могут быть незаметными на других образовательных методах. Это позволяет врачам начать лечение на ранних стадиях и повысить шансы на успешное излечение.

Высокая специфичность: Техника ПЭТ/КТ с NaF обладает высокой специфичностью при обнаружении костных метастазов. Это означает, что ложноотрицательные результаты, которые могут возникнуть при других методах, значительно сокращаются. Выявляет также как остеобластические так и остеолитические метастазы.

Информация о метаболической активности: костные метастазы характеризуются активным обменом минералов в костях. Используя NaF как радиотрайссер, ПЭТ/КТ может точно измерить уровень метаболической активности метастазов, что способствует точной оценке их распространения и поведения.

Оценка эффективности лечения: ПЭТ/КТ с NaF может быть полезной для отслеживания эффективности лечения костных метастазов на ранних стадиях. Это позволяет врачам корректировать лечение и оценивать его эффективность в реальном времени.

Заключение

Применения метода совмещенной ПЭТ-КТ с ^{18}F -NaF (фторид натрия) в диагностике метастатического поражения костной системы в сравнении с остеосцинтиграфией и ПЭТ-КТ с ^{18}F -FDG (фтордиоксиглюкозой) в центре ядерной медицины Республиканского диагностического центра КФ «УМС»

Результаты исследования указывают на то, что при данном методе отмечается более высокая диагностическая точность (изображение костей с высоким разрешением), значительное сокращение времени исследования и выявление как остеобластических так и остеолитических метастазов, позволяет определить распространенность процесса и динамику на фоне проведенного лечения.

Опыт автоматического химического синтеза, разработка и производство компонентов и наборов для радиофармацевтической диагностики и терапии

Скорняков Ю.В.

ООО «Дженгуро», г. Москва

С момента открытия радиоактивности и ядерных реакций нестабильные изотопы среди широких слоев общества ассоциировались или с ядерным оружием, или с энергетикой и процессами, не связанными со здравоохранением. Ядерные и термоядерные реакции, вполне резонно, воспринимаются, как самые высокоэнергетичные из доступных современному человечеству. Удобство радиоизотопов еще и в возможности «точечного» воздействия. Современная аналитическая радиохимия способна увидеть и зафиксировать отдельные атомы. Такого уровня чувствительности не могут достигнуть никакие из известных современных методов анализа.

В последнее время, на волне большого количества злокачественных новообразований, не поддающихся ни оперативному лечению, ни химиотерапии, ни даже стандартному внешнему облучению (радиотерапия), появилась необходимость в терминальном воздействии на клетки опухоли непосредственно в организме. Причем физического воздействия. Появилась целая область – радиофармацевтика, основная задача которой доставка короткоживущего изотопа к очагу заболевания для диагностики (например, ПЭТ с участием соединений содержащих ^{18}F и ^{68}Ga , комплексы ^{64}Cu с аналогами гормонов и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ с человеческим альбумином и др.), а также для непосредственного физического уничтожения клеток за счет воздействия осколками ядерного распада (^{177}Lu , ^{223}Ra , др.).

Бурное развитие этой области клинической и диагностической фармакологии требует большой перечень постоянно доступных «холодных» компонентов радиофармацевтических препаратов. Рынок этой специфической продукции очень узок стоимость компонентов и сроки поставки весьма велики.

ООО «Дженгуро», используя новейшие достижения в области автоматизации органического и пептидного синтеза, к настоящему времени подготовило комплекты реактивов для внутри-клинического синтеза с использованием синтезаторов TRAVIS и GE препаратов для ПЭТ исследований – Фтордезоксиглюкозы (FDG) и PSMA-1007. Следует особо отметить, что «прекурсоры» (трифлат манозы и PSMA-1007-триметиламмоний), входящие в наборы, собственного производства.

Также налажено производство полного цикла «холодных» компонентов для препаратов DOTA-TATE и PSMA-617 (для диагностики с помощью ^{68}Ga и терапии ^{177}Lu). на разных стадиях разработки находится еще целый ряд соединений - PSMA-11, DOTA-TOC, DOTA-NOC и другие. Налажены контакты с производителями изотопов. В дальнейшем, планируется регистрация терапевтических радиофармацевтических препаратов как ЛС. Возможна проработка и синтез под конкретные заказы и контракты.

Разработки РНЦРХТ в области оборудования для ядерной медицины

Сысоев Д.С., Алексеев Н.С., Сеницын М.С., Дробаха А.С., Петров А.Н.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Ключевые слова

радиофармпрепараты, радионуклиды, выделение радионуклидов, синтез радиофармпрепаратов

Актуальность

Развитие методов радионуклидной диагностики и терапии неразрывно связано с развитием возможностей радиофармацевтики: разработкой новых радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), технологий их синтеза, созданием оборудования для наработки, выделения радионуклидов (РН) и получения готовых РФЛП.

Цель

Разработка и внедрение импортозамещающих технологий автоматизированного выделения РН и синтеза РФЛП.

Результаты

На базе разработанной приборостроительной платформы созданы линейки оборудования для радиофармацевтики:

- универсальные модули синтеза РФЛП на основе мембранных распределителей потоков (используются для синтеза широкой номенклатуры РФЛП для радионуклидной визуализации методом ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ);
- модули выделения и очистки РН с системой распределения потоков на основе компонентов из модифицированного тефлона, химически стойких к концентрированным неорганическим кислотам (используются для автоматизированного выделения РН, нарабатываемых как при облучении в мишеных устройствах ускорителей, так и при помощи генераторных пар);
- кассетные модули синтеза РФЛП с системой распределения потоков на основе одноразовых компонентов для синтеза РФЛП на основе пептидов, наноантител и антител, меченных диагностическими и терапевтическими РН (цирконий-89, медь-64, галлий-68, актиний-225, лютеций-177, торий-227);
- кассетные модули выделения РН с системой распределения потоков на основе одноразовых компонентов, химически стойких к концентрированным неорганическим кислотам, предназначенные для автоматизированной переработки высокоактивных мишеней, содержащих сырьевые РН медицинского назначения (германий-68, стронций-82).

Выводы

Разработанные медицинские, технические и организационные подходы позволили внедрить в клиническую практику наиболее широкую в России и странах СНГ номенклатуру РФЛП для радионуклидной визуализации и системного лучевого лечения социально значимых заболеваний.

Заключение

Перечисленные технологии выделения РН и синтеза РФЛП и оборудование для их реализации (автоматизированные модули синтеза РФЛП и выделения РН) вызывают высокий коммерческий интерес и будут продолжать внедряться в отечественных и зарубежных центрах ядерной медицины.

Гибридная визуализация ОФЭКТ/КТ 99mTc-MDP в ранней диагностике костных изменений зубного происхождения остеомиелита костей челюсти

Терехова Н.В., Терехов В.И.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь
Учреждение здравоохранения «5-я городская клиническая больница»,
г. Минск, Республика Беларусь

Ключевые слова

ОФЭКТ/КТ 99mTc-MDP остеомиелит костей челюсти

Цель

Оценить эффективность и диагностическую ценность однофотонной эмиссионной томографии-компьютерной томографии (ОФЭКТ-КТ) в диагностике костных изменений зубного происхождения, остеомиелита костей челюсти и сравнить этот метод с планарной сцинтиграфией костей, ОФЭКТ и КТ.

Материалы и методы

Обследованы и проанализированы данные 23 пациента с предполагаемым остеомиелитом челюсти. Планарные изображения и ОФЭКТ оценивались врачом-радиологом, КТ – рентгенологом, а ОФЭКТ-КТ - врачом ядерной медицины совместно. На основании достоверности диагноза присваивалась оценка от 1 до 5 баллов, где 1 — определенно остеомиелит, 2 — вероятно остеомиелит, 3 — сомнительно, 4 — вероятно нормально и 5 — определенно нормально. Рассчитывали площади зон интереса под кривыми (AUC). Для диагностических значений балл ≤ 2 считался положительным.

Результаты

AUC была самой высокой для ОФЭКТ-КТ (0,977), за ней следовали ОФЭКТ (0,909), КТ (0,886) и плоское BS (0,614). Однако между методами не было обнаружено существенных различий, за исключением пограничной значимости между планарной сцинтиграфией с ОФЭКТ/КТ ($P = 0,071$) и КТ ($P = 0,072$). Точность составила 46% для планарной сцинтиграфии, 85% для ОФЭКТ, 77% для КТ и 92% для ОФЭКТ/КТ.

Выводы

Результаты показывают, что гибридная визуализация (ОФЭКТ/КТ) костей лицевого черепа является ценной процедурой для выявления поражений челюсти, связанных с зубами, дает очень полезные данные о состоянии полости рта этих пациентов и полезна в диагностике остеомиелита, и по чувствительности превосходит планарную сцинтиграфию, ОФЭКТ или КТ для диагностики остеомиелита. Точность составила для ОФЭКТ-КТ - 92% по сравнению 46% для планарной сцинтиграфии, 85% для ОФЭКТ, 77% для КТ.

Заключение

Гибридную визуализацию ОФЭКТ/КТ 99mTc-MDP можно рекомендовать в клинической практике для ранней диагностики остеомиелита костей челюсти зубного происхождения.

Функциональная пригодность и терапевтическая эффективность отечественного РФЛП ^{177}Lu -DOTATOC для терапии нейроэндокринных опухолей

*Тищенко В.К.¹, Власова О.П.^{1,2}, Панкратов А.А.³, Федорова А.В.¹,
Лебедева А.А.¹, Морозова Н.Б.³, Рыжикова Т.П.¹, Остроухов А.А.¹, Шегай П.В.^{1,2,3},
Иванов С.А.^{1,4}, Каприн А.Д.^{2,3,4}*

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
Калужская область, г. Обнинск

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Калужская область, г. Обнинск

³ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва

⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Актуальность

Более 80% нейроэндокринных опухолей характеризуются гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов, представляющих собой идеальную мишень для таргетной радионуклидной терапии с использованием радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) на основе синтетических аналогов соматостатина.

В 2021-2022 гг. в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России была разработана технология синтеза отечественного РФЛП ^{177}Lu -DOTATOC и проведены его доклинические исследования.

Цель исследования

Исследования функциональной пригодности отечественного РФЛП ^{177}Lu -DOTATOC.

Материалы и методы

РФЛП изготавливали из единственной зарегистрированной в России фармацевтической субстанции ^{177}Lu -хлорид (завод «Медрадиопрепарат» ФМБА России) и фармацевтической субстанции DOTATOC (ЗАО «Фарм-Синтез»).

В качестве тест-систем были использованы иммунодефицитные мыши BALB/c *nu/nu* (*nude*).

При оценке функциональной пригодности РФЛП были изучены: динамика биораспределения и выведения РФЛП после его однократного внутривенного введения, а также терапевтическая эффективность РФЛП у животных с перевитой подкожно меланомой SK-Mel-28.

Результаты

Исследования биораспределения показали, что начальное накопление ^{177}Lu -DOTATOC в опухоли составило $2,340 \pm 0,350$ % от введенной дозы на грамм (%/г), снижаясь за 7 сут до $0,214 \pm 0,045$ %/г. Выведение РФЛП осуществлялось через мочевыделительную систему. Среди других органов наибольшее накопление было отмечено в почках ($1,310$ – $8,968$ %/г), печени ($0,430$ – $1,435$ %/г) и щитовидной железе ($0,651$ – $3,698$ %/г). Остальные внутренние органы и ткани характеризовались более низким уровнем поглощения ^{177}Lu -DOTATOC (по сравнению с опухолью).

Показана эффективность РФЛП ^{177}Lu -DOTATOC по критерию торможения роста опухоли (ТРО). Величины ТРО для животных, получивших РФЛП ^{177}Lu -DOTATOC в дозах 2,12 и 4,24 МБк/мышь, составили 29,12–49,63% и 10,68–54,19%, соответственно. При этом статистически значимых различий в эффективности ингибирования роста опухоли между группами животных, получившими РФЛП в дозах 2,12 и 4,24 МБк/мышь, выявлено не было.

Выводы

Полученные результаты продемонстрировали функциональную пригодность и терапевтическую эффективность отечественного РФЛП ^{177}Lu -DOTATOC, предназначенного для терапии нейроэндокринных опухолей.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках выполнения в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России государственного задания (2021–2023 гг.) по теме: «Проведение доклинических исследований безопасности и терапевтической эффективности РФЛП на основе конъюгата аналога соматостатина, меченого радиоактивной меткой (^{177}Lu) для лечения неоперабельных НЭО».

Доклинические исследования отечественного РФЛП ²²⁵Ас-ДОТА-ПСМА

*Тищенко В.К.¹, Власова О.П.^{1,2}, Панкратов А.А.³, Федорова А.В.¹,
Лебедева А.А.¹, Рыжикова Т.П.¹, Степченкова Е.Д.¹, Дороватовский С.А.^{1,4},
Вирысов М.Б.², Иванников А.И.¹, Хайлов А.М.¹, Орленко С.П.¹, Шегай П.В.^{1,2,3},
Иванов С.А.^{1,5}, Каприн А.Д.^{2,3,5}*

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
Калужская область, г. Обнинск

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Калужская область, г. Обнинск

³ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва

⁴ ООО «Медикэр», г. Москва

⁵ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Актуальность

Простат-специфический мембранный антиген (ПСМА) – наиболее известная молекулярная мишень для визуализации и радиолигандной терапии рака предстательной железы. Экспрессия ПСМА в опухолевых клетках возрастает пропорционально стадии и степени прогрессирования опухоли.

В 2021-2022 гг. в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России была разработана технология синтеза отечественного радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) ²²⁵Ас-ДОТА-ПСМА и проведены его доклинические исследования.

Цель исследования

Доклинические исследования отечественного РФЛП ²²⁵Ас-ДОТА-ПСМА.

Материалы и методы

РФЛП изготавливали из актиния-225 в виде раствора хлорида актиния-225 (АО «ГНЦ РФ – ФЭИ») и фармацевтической субстанции ДОТА-ПСМА (ЗАО «Фарм-Синтез»). При проведении доклинических исследований оценивалась функциональная пригодность РФЛП по критериям: динамика распределения и выведения РФЛП после его внутривенного введения, терапевтическая эффективность РФЛП у животных с перевитым раком предстательной железы 22Rv1. Безопасность РФЛП и фармацевтической субстанции ДОТА-ПСМА оценивались по показателям: «острая» и «хроническая» токсичность, местнораздражающее действие, алергизирующие и иммунотоксические свойства, специфическая безопасность РФЛП (прогностический расчет поглощенных доз на критические органы и все тело).

Результаты

Исследования биораспределения показали, что накопление ²²⁵Ас-ДОТА-ПСМА в опухоли снижалось с 4,450±0,894 % от введенной дозы на грамм (%/г) до 0,387±0,074 %/г к 10-му дню после введения. Среди других органов наибольшее накопление ²²⁵Ас-ДОТА-ПСМА наблюдалось в почках (0,193-9,885 %/г) и печени (1,298-5,896 %/г). Остальные внутренние органы и ткани характеризовались более низким уровнем поглощения (по сравнению с опухолью) и быстрым выведением РФЛП.

Была показана эффективность препарата по критерию торможения роста опухоли (ТРО). При введении РФЛП в дозах 2,0 и 4,0 кБк/мышь величины ТРО составили 42,72-69,27 % и 34,23-70,90 %, соответственно.

Гибели животных от токсичности и патоморфологических изменений во внутренних органах и тканях не наблюдалось. ²²⁵Ас-ДОТА-ПСМА не оказывал клинически значимого гемато-, гепато-, нефро- и кардиотоксического действия, не влиял на углеводный и липидный обмен, не приводил к изменениям коагуляционного гомеостаза, не обладал

местнораздражающим, аллергизирующим и иммунотоксическим действием. Также РФЛП ^{225}Ac -ДОТА-ПСМА является безопасным с точки зрения дозиметрии.

Выводы

Полученные результаты продемонстрировали функциональную пригодность и безопасность отечественного РФЛП ^{225}Ac -ДОТА-ПСМА, предназначенного для терапии рака предстательной железы.

Разработка потенциальных кардиотропных РФЛП на основе «2+1» трикарбонильные комплексы технеция-99m и рения с жирными кислотами

Тюпина М.Ю.^{1,2}, Сахоненкова А.П.^{1,2,3}, Мирославов А.Е.^{1,2,3}, Сидоренко Г.В.¹, Хохлова А.Р.^{1,2,3}, Корсакова Н.А.¹

¹ Радиевый институт им. В.Г. Хлопина, г. Санкт-Петербург

² Озерский технологический институт – филиал НИЯУ МИФИ, Челябинская область, г. Озерск

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова

технеций-99m, рений, карбонилы, жирные кислоты, миокард, йод-123

Актуальность

Соединения меченые изотопом Tc-99m, обладают исключительно удобными для визуализации ядерно-физическими характеристиками ($T_{1/2} = 6.04$ ч, энергией γ -квантов 143 кэВ). Для введения метки Tc-99m в биомолекулы его как правило переводят в форму удобную для связывания. Эти формы можно разделить на прекурсоры высоковалентного и низковалентного технеция. Большинство работ, посвященных введению технециевой метки в биомолекулы касаются высоковалентного технеция. Такие работы отличаются низким процентом накопления препарата в сердечной мышце, что является существенным недостатком. По нашему мнению, низковалентный технеций, стабилизированный в виде трикарбонильного комплекса, обладая малым по размеру координационным узлом, по сравнению с комплексами высоковалентного технеция, не окажет существенного поляризующего влияние на биомолекулу, например, на нативные свойства жирных кислот.

В настоящее время трикарбонильные комплексы одновалентного технеция и рения активно исследуются для разработки новых радиофармпрепаратов, в частности, препаратов на основе жирных кислот, позволяющих изучать метаболические процессы в миокарде. На сегодняшний день для этой цели используются дорогостоящие йодсодержащие препараты.

Цель

Для замены препаратов на основе йода-123 мы изучаем «2+1» подход для введения технеция-99m в жирные кислоты.

Материалы и методы

Использовались химические реактивы Fluka и Sigma-Aldrich. ИК спектры снимали на Shimadzu FT-IR 8700. ВЭЖ хроматография проводилась на Waters 1525 Binary HPLC Pump с UV детектором Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector и γ -детектором Raytest NaI. Рентгеноструктурный анализ проводили на Agilent Technologies SuperNova Atlas и Bruker Smart APEX II. ВЭЖ хроматограммы снимали на 940 Professional IC Vario ONE/LPG. Спектры ¹H ЯМР снимали на приборе Bruker Avance III 400 с рабочей частотой 400.13 МГц при 313 К, в качестве растворителя использовали CDCl₃.

Результаты

Нами были синтезированы «2+1» трикарбонильных комплексов технеция-99m и рения с N,N'-бидентантными лигандами и 2-этилизоцианацетатом, используемого в качестве модельного соединения. Комплексы выделены и охарактеризованы различными физико-химическими методами [1].

Мы изучили возможность использования выбранной нами «2+1» системы для введения технеция-99 и рения в молекулы производных жирных кислот. В качестве жирных кислот нами $\text{CN}(\text{CH}_2)_{10}\text{COOMe}$, $\text{CN}(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{COOCH}_3)\text{S}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$, $\text{CN}(\text{CH}_2)_{12}\text{CR}(\text{CH}_2)(\text{COOCH}_3)$ ($\text{R} = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Схема синтеза для комплексов технеция-99 и рения на примере $\text{CN}(\text{CH}_2)_{10}\text{COOMe}$ представлена ниже.

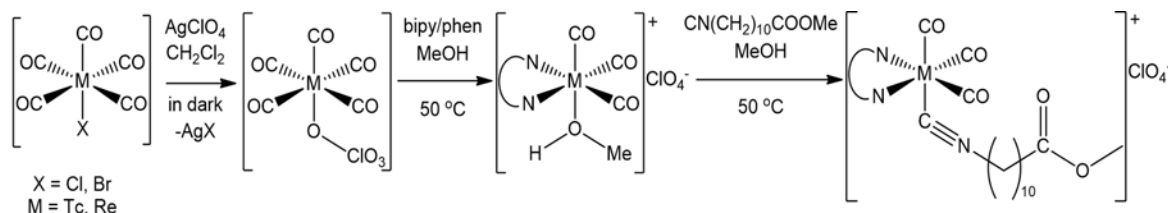


Схема 1. Синтез $[\text{M}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{CN}(\text{CH}_2)_{10}\text{COOMe}]\text{ClO}_4$, где $\text{M} = {}^{99}\text{Tc}$ или Re , $\text{N}^{\wedge}\text{N} = 2,2'$ -бипиридин (bipy) или 1,10-фенантролин (phen)

Комплексы были выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы методами ИК, ${}^1\text{H}$ ЯМР спектроскопией и элементарным анализом. ИК спектр в области валентных колебаний CO-групп имеет типичную трикарбонильную структуру. Координация электронодонорной изоцианидной группы подтверждается данными спектроскопии ${}^1\text{H}$ ЯМР и ИК спектроскопии. Изучена устойчивость полученных «2+1» трикарбонильных комплексов к трансхелатированию с гистидином. Чистота полученных комплексов определялась с помощью хроматографии [2].

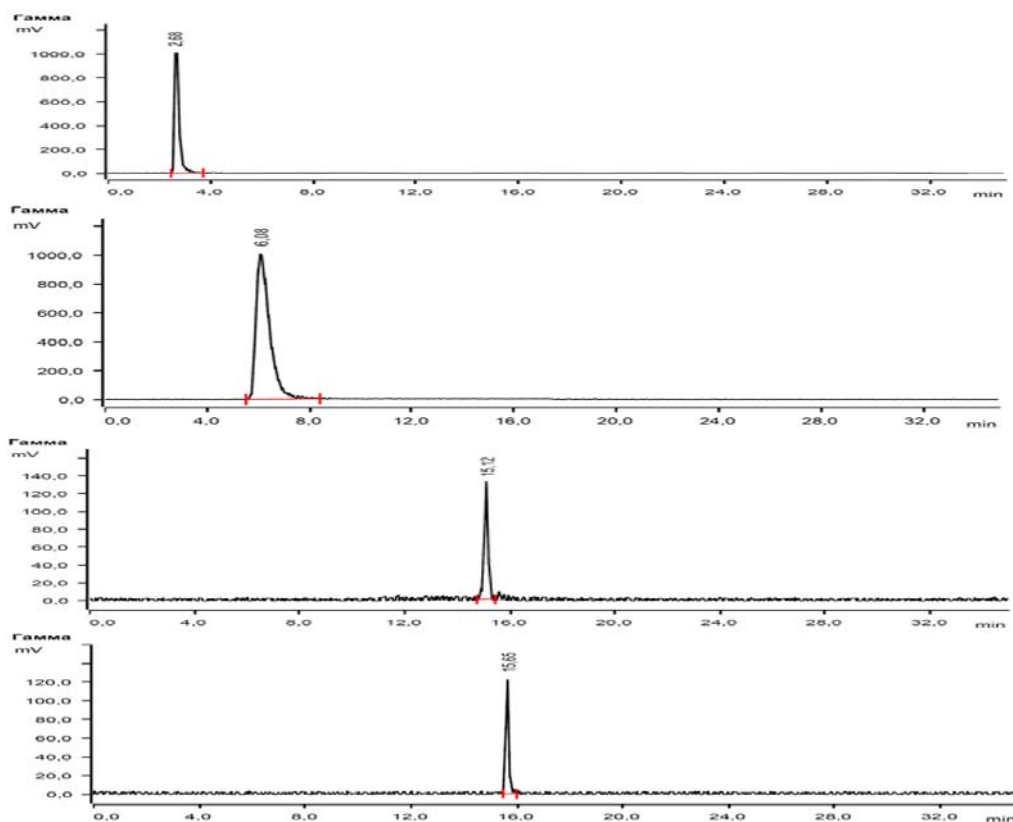


Схема 2. ВЭЖ-хроматограммы $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$, $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]\text{Cl}$, $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{VipyCl}]$, $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{VipyC2}]$.

Выводы

Таким образом, нами получены и охарактеризованы «2+1» трикарбонильные комплексы технеция-99 и рения с комбинацией бидентантных лигандов и жирных кислот. Установлено, что комплексы полученные комплексы устойчивы в спиртовых растворах по отношению к трансхелатированию с гистидином. Получены аналогичные комплексы с технецием-99m.

Заключение

Полученные результаты показывают, что предложенный подход может быть использован для разработки радиофармпрепаратов на основе технеция-99m для изучения метаболических процессов в миокарде, лучше по сравнению с известными РФП на основе I-123.

*Выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда
№ 22-13-00057.*

Литература

1. Tyupina M.Yu., Miroslovov A.E., Sidorenko G.V., Gurzhiy V.V., Sakhonenkova A.P. 2+1 rhenium tricarbonyl complexes with N,N'-bidentate ligands and ethyl isocyanoacetate: synthesis, structure, and properties // Russian Journal of General Chemistry 2022. Vol. 92. P. 69.
2. A.E. Miroslovov, A.P. Sakhonenkova, M.Yu. Tyupina, G.V. Sidorenko / "2+1" Rhenium and Technetium Tricarbonyl Complexes with N,N'-Bidentate Ligands and Methyl 11-Isocyanoundecanoate // Russian Journal of General Chemistry, 2023, Vol. 93, No. 2, pp. 1–5

Количественная оценка опухолевого кровотока по данным стандартизированной величины поглощения ^{99m}Tc —Технетрила с использованием гамма-камер с автоматизированной оценкой локального накопления радиофармпрепарата в абсолютных единицах

Усов В.Ю.¹, Минин С.М.¹, Сухов В.Ю.², Анаибаев Ж.Ж.¹, Барышева Е.В.³,
Самойлова Е.А.¹, Бабинов В.Ю.⁴, Лишманов Ю.Б.⁵, Красильников С.Э.¹

¹ ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск

² ФГУЗ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС России, г. Санкт-Петербург

³ Лечебно-диагностический центр, г. Томск

⁴ НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. ак. Е.Д. Гольдберга ТНИМЦ РАН, г. Томск

⁵ ФГАОУ ВО НИ Томский политехнический университет, г. Томск

Ключевые слова

^{99m}Tc -Технетрил, ОФЭКТ-КТ, опухолевый кровоток, миокардиальный кровоток, SUV, количественный расчет кровотока.

Цель исследования

Мы попытались разработать методику расчета тканевого кровотока в мл/мин/100 г, для количественной оценки кровоснабжения сердечной мышцы и опухолевых образований, по данным определения при ОФЭКТ тканевого поглощения ^{99m}Tc -Технетрила в абсолютных единицах — в Мбк/см³, или расчета SUV при ОФЭКТ.

Материал и методы

Теория метода. В случае, если распределение рфп - «химических микросфер» (^{99m}Tc -Технетрила) в организме пропорционально кровотоку, т. е. органые фракции поглощения рфп равны органым фракциям сердечного выброса, как было ранее показано для этих препаратов Н.Г.Кривоноговым и соавт (2010), то тогда:

$$pKpOn = [(U_{tum} / D_{99mTc - мибн}) * 100 / V_{tum}] * MO,$$

где - pKpOn — регионарный кровоток опухоли, в мл/мин/100г, U_{tum} накопление РФП в исследуемом регионе, в Мбк, $D_{99mTc - мибн}$ — полная доза введенного РФП, в Мбк, MO - минутный объем сердечного выброса, в мл/мин, V_{tum} - объем опухоли. Определение величины U_{tum} может быть прямо выполнено с помощью ОФЭКТ - путем коррекции локального счета в области миокарда на томосрезе на чувствительность детектора, определенную тут же при ОФЭКТ градуированного фантома, что в современных гамма-камерах реализовано автоматически. Аналогичный подход применим и для случая расчета кровотока миокарда - *pMioK*, тропность к которому ^{99m}Tc -Технетрила столь же высока. В случае расчета стандартизированной величины поглощения рфп (СВП, в англоязычной терминологии SUV), как

$$СВП = (U_{tum} / V_{tum}) / (D_{99mTc - мибн} / МассаТела),$$

величины кровотока получаются просто как

$$pKpOn = СВП * (MO / МассаТела) * 100,$$

где 100 — коэффициент пересчета для результата в мл/мин/100г

Мы использовали данные обследования 14 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, которым была проведена ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом, с расчетом миокардиального кровотока по представленному методу, и пациентов с раком легкого (12 пациентов) и опорно-двигательного аппарата (15 пациентов)

Результаты

При расчете РКМ в покое в области интактного непораженного миокарда $p\text{МиоК} = 65 \pm 7$ мл/мин/100 г, в сегментах с наличием жизнеспособного миокарда по данным ультразвуковой пробы с дипиридамолом $p\text{МиоК} = 53 \pm 7$ мл/мин/100г, тогда как в постинфарктных регионах трансмурального повреждения стенки левого желудочка без наличия жизнеспособного миокарда $p\text{МиоК} = 27 \pm 8$ мл/мин/100 г. Перфузионный резерв кровотока миокарда варьировал от 1,21 (0,92; 1,43) при гемодинамически значимом стенозе коронарной артерии, до 2,17 (1,73; 2,63) у пациентов контрольной группы и при отсутствии гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий и патологии аорты.

При злокачественных новообразованиях $p\text{КрОн}$ возрастал при увеличении злокачественности, в частности составляя при остеогенных саркомах 25,5 (19,3; 31,7) мл/мин/100 г ткани, тогда как при дифференцированных хондросаркомах 9,8 (7,2; 14,9) мл/мин/100 г ткани. При немелкоклеточном раке легкого $p\text{КрОн}$ составил 17,5 (12,1; 25,2) мл/мин/100 г ткани для первичной опухоли и 8,9 (7,5; 15,9) мл/мин/100 г.ткани для пораженных лимфоузлов. Эффективная противоопухолевая химиолучевая терапия сопровождалась снижением опухолевого кровотока более чем на 25% уже после первого курса химиотерапии.

Заключение

Расчет тканевого - опухолевого или миокардиального кровотока в абсолютных физиологических единицах — мл/мин/100 г ткани, по данным ОФЭКТ - определения тканевого поглощения рфп химических микросфер $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрила в абсолютных величинах (МБк/см³), может использоваться для патофизиологической оценки кровоснабжения сердечной мышцы и опухолей, при использовании гамма-камер с встроенной калибровкой и/или при калибровке по фантому.

Разработка спецификации элюата из генератора технеция-99м АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова»

Федосеев А.А.¹, Ковалева К.Л.², Семенова А.А.³

¹ НИЯУ МИФИ, г. Москва

² АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова», Калужская область, г. Обнинск

³ ИАТЭ НИЯУ МИФИ, Калужская область, г. Обнинск

Введение

Спецификация – один из ключевых элементов при обеспечении высокого качества лекарственного препарата. Она содержит информацию о его характеристиках, внешнем виде и основных показателях качества, описание первичной и вторичной упаковки, срок годности и другие сведения, утеря стабильности которых может привести к несоответствию лекарственного препарата своему целевому назначению.

Проектирование качества не заканчивается даже после вывода лекарственного препарата на рынок обращения: особым проектным полем уже составляет так называемый «пострегистрационный период», заключающийся в систематическом наблюдении реализованных лекарственных средств и в дополнении их фармацевтической разработки.

Цель исследования

Разработать спецификацию радиофармацевтического лекарственного препарата – элюата из генератора технеция-99м «ГТ-5К» АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова». Для исследования использовали результаты контроля качества 25 последовательных промышленных серий радионуклидного генератора, полученные за второе полугодие 2022 года.

Материалы и методы

Экспериментальные работы по контролю качества лекарственного средства проведены обученным персоналом предприятия на современном уровне с использованием квалифицированного аналитического оборудования и с применением валидированных и верифицированных методик испытаний.

Методологической основой исследования послужили существующие теоретические наработки по фармацевтической разработке лекарственных средств и их проектированию качества.

Результаты

Определены критические показатели качества элюата: описание, подлинность, прозрачность, цветность, рН, радионуклидные примеси, радиохимическая чистота, химические примеси, извлекаемый объём, видимые и невидимые механические включения, осмоляльность, стерильность, бактериальные эндотоксины, натрия хлорид, объёмная активность.

Контрольные границы показателей качества, вошедших в стратегию контроля, определены в соответствии с ГОСТ Р ИСО «Контрольные карты Шухарта» путем статистической обработки результатов контроля качества. рН элюата – от 4,6 до 5,1. Радионуклидная примесь ⁹⁹Mo – не более ($5 \cdot 10^{-4}$) % от активности технеция-99м на время изготовления, другие гамма-излучающие радионуклидные примеси – не более ($6 \cdot 10^{-6}$) %. Химические примеси: Al – от 0,2 до 2,5 мкг/мл; Mn – не более 3,2 мкг/мл; Fe и Zn – не более 0,2 мкг/мл; Sn и Cr – не более 0,1 мкг/мл; Cu, As, Bi, Hg, Pb, Te, Ba, Cd, Mo, Ni, Sb – 0,0 мкг/мл; Be – 0,000 мкг/мл. Натрия хлорид – от 8,0 до 8,3 мг/мл. Объёмная активность – от 212 до 667 МБк/мл на время изготовления; от 74 до 233 МБк/мл на срок годности.

Исследована физическая, химическая и микробиологическая стабильность элюата и установлен его срок годности – 9 часов со времени изготовления.

Составлена спецификация элюата в соответствии с требованиями Решения Коллегии Евразийской экономической комиссии «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата».

Выводы

Разработана спецификация элюата из генератора технеция-99м «ГТ-5К» АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова», соответствующая статистически управляемому процессу производства готовой продукции.

Заключение

Рассчитанные контрольные границы могут быть использованы для управления показателями качества элюата в будущем при условии неизменности технологического процесса производства радионуклидных генераторов.

Антиоксидантный потенциал лекарственных средств в ракурсе токсичности ^{131}I

Ходосевич А.А., Ефременко Е.С.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Омск

Ключевые слова

антиоксиданты, окислительный стресс, йод, токсичность.

Актуальность

Актуальность работы связана с тем, что:

- 1) опухолевые процессы в щитовидной железе являются наиболее частой локализацией из всех эндокринных органов;
- 2) в значительном количестве случаев при терапии карцином щитовидной железы применяется ^{131}I ;
- 3) накоплено большое число данных о вовлечении в механизмы токсичности указанного вещества активированных кислородных метаболитов.

Цель

Анализ данных литературных источников, посвященных изучению молекулярных механизмов развития нежелательных эффектов ^{131}I , сопряженных с действием свободно-радикальных субстанций для создания современных представлений о терапевтическом потенциале естественных и синтетических антиоксидантных веществ в уменьшении токсичности ^{131}I .

Материалы и методы

С использованием метода контент-анализа проведено изучение сведений из публикаций, размещенных в базе биологической и медицинской электронной информации PubMed, посвященных исследованию нежелательных эффектов ^{131}I , по ключевым словам: ^{131}I , antioxidant.

Результаты

В ходе анализа установлено, что имеются определенные данные об успешном использовании лекарственных средств, обладающих антиоксидантными свойствами, для уменьшения степени выраженности побочных эффектов ^{131}I при терапии опухолевых поражений щитовидной железы. Так, в частности, Safaei M. et al. (2018) показано, что токоферол и витамин С предотвращали двухцепочечные разрывы ДНК лимфоцитов, подвергшихся действию ^{131}I . Также положительные результаты при использовании веществ из группы витаминных антиоксидантов в предупреждении окислительных повреждений ДНК при действии ^{131}I отмечены Almeida I. et al. (2013) в отношении предшественника витамина – бета-каротина. Его совместная аппликация с ^{131}I на клетки гепатомы предупреждала формирование микроядер в указанном типе клеток.

При оценке синтетических антиоксидантов также выявлено позитивное влияние относительно радионуклид-обусловленного окислительного стресса. В данном аспекте интересны сведения, представленные Jafarpour S. et al. (2018), свидетельствующие о двукратном увеличении количества двухцепочечных разрывов ДНК после часовой инкубации клеток лимфоцитарного ряда человека с ^{131}I . При изучении указанной группой исследователей антиоксидантных эффектов синтетического куркумина после его преинкубации в течение часа установлено уменьшение числа ^{131}I -индуцированных

повреждений ДНК на 42%. Аналогичная процедура оценки антиокислительных свойств трегалозы привела к снижению количества разрывов на 38%. Авторы делают заключение о существенном значении изученных химических веществ в регуляции радионуклид-индуцированного окислительного стресса.

Изучение фармакологических свойств высокоселективного агониста $\alpha 2$ -адренорецепторов – дексмететомидина позволили Fallahi V. et al. (2013) установить его роль в анти-окислительной протекции клеток в условиях влияния ^{131}I . Эффекты выражались в статистически значимом снижении уровня малонового диальдегида и параметров окислительной модификации белков в группе экспериментальных животных, подвергшихся одновременному радионуклидному влиянию и воздействию препарата. Также препарат увеличивал количество общих сульфгидрильных групп и активность фермента первой линии антиоксидантной защиты – каталазы.

Сведения, приведенные в работе Babak S. et al. (2021), позволяют говорить о выраженной антиоксидантной защите, осуществляемой мелатонином в отношении ^{131}I -обусловленных окислительных повреждений структуры ДНК периферической крови. Так, предварительная обработка мелатонином образцов крови, подвергшихся действию ^{131}I , на 38% уменьшала число случаев нарушений структуры генетического материала. Также было обнаружено антиоксидантное действие в отношении указанного вида повреждений ДНК у селеновых наночастиц. Их влияние выражалось в снижении числа двухцепочечных разрывов ДНК на 30% по сравнению с группой контроля (без антиоксидантов).

Выводы

1. Существенное значение в снижении токсичности ^{131}I имеют препараты из группы жирорастворимых витаминных антиоксидантов;
2. Для синтетических антиоксидантов характерен выраженный антиоксидантный ответ на действие ^{131}I .

Развитие радиофармацевтического производства в ИЯФ МЭ РК. Опыт и перспективы

Чакрова Е.Т., Гурин А.Н., Медведева З.В., Кулаков А.В., Капкашев Т.К.

РГП на ПХВ «Институт ядерной физики» МЭ РК, г. Алматы, Республика Казахстан

Ключевые слова

радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП), надлежащая производственная практика.

Цель

Внедрение методов надлежащей производственной практики в серийное производство радиофармацевтических лекарственных препаратов.

Результаты

В Институте ядерной физики, г.Алматы, Казахстан, с 1986 года осуществляется производство радиоизотопной и радиофармацевтической продукции, в 2018 году площадка производства РФЛП была первой в Казахстане сертифицирована на соответствие требованиям Надлежащей производственной практики (GMP).

В настоящей работе представлены основные положения внедрённой системы GMP, критерии оценки её эффективности, а также практический опыт работы при производстве $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генераторов на основе (n, γ) ^{99}Mo , «Натрия йодида ^{131}I , раствора для приёма внутрь» и «Фтордезоксиглюкозы ^{18}F , раствора для инъекций». Показаны возможности расширения производства и перспективы развития.

Выводы

На основании 5-летнего практического опыта оценки объёма производства, качества производимых РФЛП, количества претензий и положительных откликов от потребителей, результатов выполнения ежегодных валидационных мастер-планов, результатов самоинспекций, выполнения корректирующих и предупреждающих действий и др. критериев показана эффективность внедрённой системы.

Оценка специфичности противоопухолевых таргетных радиоконъюгатов, основанная на использовании генно-модифицированных клеток

*Шашкова О.А.¹, Авров К.О.¹, Малахов И.С.¹, Терехина Л.А.¹, Пиневиц А.А.^{1,2},
Вартамян Н.Л.¹, Крутецкая И.Ю.¹, Грязева И.В.¹, Смирнов И.В.¹, Столбовая А.Ю.¹,
Надпорожский М.А.¹, Шатик С.В.¹, Самойлович М.П.^{1,2}*

¹ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова

радиоконъюгат, мишень-связывающая фракция, иммунореактивная фракция, специфичность

Актуальность

Одним из основных этапов разработки противоопухолевых таргетных радиофармпрепаратов является оценка их специфичности *in vitro*. Сохранение способности аффинных к биомаркерам молекул специфически связывать мишень после присоединения радионуклида определяет эффективность адресной доставки радиоконъюгата в опухоль. Для оценки специфичности *in vitro* рекомендуется использовать клетки, несущие на мембране биомаркер-мишень. Однако далеко не все биомаркеры представлены на мембранах клеток опухолей в количестве достаточном для проведения анализа. Генная инженерия позволяет получать клетки с необходимой плотностью биомаркеров на мембране, но до сих пор отсутствует системный подход к их получению и использованию при оценке специфичности радиоконъюгатов.

Цель

Создать на основе единой клеточной линии и технологии генно-модифицированные клетки, экспрессирующие различные онкобиомаркеры, для оценки специфичности таргетных радиоконъюгатов.

Материалы и методы

Генно-модифицированные штаммы получали на основе клеток крысиной глиомы линии С6 методом ретровирусной трансдукции с Q-векторами. Клетки, стабильно экспрессирующие на мембране биомаркер, отбирали добавляя в ростовую среду селективный антибиотик. Источником генов биомаркеров служили постоянные и первичные линии клеток человека, а также клетки мононуклеарной фракции крови здорового донора. Экспрессию генов определяли методом ПЦР в реальном времени. Присутствие биомаркеров на мембране клеток подтверждали методом проточной цитофлуориметрии. Специфичность радиоконъюгатов оценивали *in vitro* по методу, основанному на использовании постоянного количества меченных радионуклидом таргетных молекул и переменного количества антигена (клеток).

Результаты

Получены стабильные генно-модифицированные клетки С6, несущие на мембране PSMA, PD-L1, CTLA-4, GITR, VEGFR2, CD105, SSTR2, MICA или MICB человека, а также коэкспрессирующие CTLA-4 и GITR. Созданные штаммы использовали при оценке специфичности разрабатываемых в ФГБУ РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова диагностических и терапевтических таргетных радиофармпрепаратов. Штаммы, обладающие высокой плотностью биомаркера на мембране, позволили количественно оценить сохранность

мишень-связывающей/иммунореактивной фракции получаемых радиоконъюгатов и подобрать условия получения высокоактивных таргетных радиоконъюгатов.

Выводы

На основе единой клеточной линии и технологии созданы штаммы генно-модифицированных клеток, экспрессирующие биомаркеры опухолевых клеток и их микроокружения. Подтверждена возможность использования полученных генно-модифицированных клеток для оценки специфичности таргетных радиоконъюгатов. Высокая плотность биомаркеров-мишеней на генно-модифицированных клетках позволяет количественно оценить мишень-связывающую/иммунореактивную фракцию в конъюгатах аффинных носителей с терапевтическими или диагностическими радионуклидами и, следовательно, отработать условия получения высокоактивных таргетных препаратов.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава РФ.

^{82}Sr - ^{82}Rb генераторный комплекс для клинической диагностики методами ПЭТ

*Шимчук Г.Г.¹, Шимчук Гр.Г.¹, Авалишвили Г.В.¹, Кутузов С.Г.³, Ужегов К.В.²,
Шарапов А.С.², Бидюк А.Ю.²*

¹ ООО «Научно-производственная фирма «ПОЗИТОМ-ПРО», г. Москва

² ООО "Медицина и ядерные технологии", г. Москва

³ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

Ключевые слова

стронций-82, рубидий-82, генератор, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), автоматизированная инфузионная система.

Использование генераторных нуклидов, один из перспективных способов развития ПЭТ-исследований. Эта технология также привлекательна и с экономической точки зрения, т.к. можно обойтись без специального ускорителя и радиохимической лаборатории в медицинском учреждении, что заметно сокращает расходы на ПЭТ-диагностику и делает ее более доступной для населения. К числу используемых в клинической диагностике ПЭТ препаратов относится генераторный РФП хлорид рубидия-82, который широко применяется при диагностике пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, хлорид рубидия-82 может использоваться для ПЭТ исследований функций головного мозга, печени, почек и желудочно-кишечного тракта.

В ООО «НПФ «ПОЗИТОМ-ПРО» выполнена разработка ^{82}Sr - ^{82}Rb генераторного комплекса, в составе которого генератор и автоматизированная инфузионная система «on-line» инъекций хлорида рубидия, получаемого элюированием генератора при клинической диагностике методами ПЭТ. На генератор и способ его приготовления получен патент на изобретение № 2767769.

Совместно с ООО «Медицинские ядерные технологии» проведены технические испытания 4 генераторов с активностями от 1,85 ГБк до 5,55 ГБк (50 до 150 мКи), приготовленных согласно разработанной конструкции и технологии зарядки. В генераторах использовалась колонка объемом 2,4 мл, заполненная высокочистым сорбентом (4N) альфаоксида олова. Общие потери при зарядке генераторов не превышали 5% от подготовленной активности. Заряженный генератор размещался в защитном контейнере инфузионной системы, что обеспечивало необходимую защиту медицинского персонала. Общий объем полученного раствора РФП для каждого генератора составлял более 40 литров. Элюирование генераторов выполнялось с помощью автоматизированной инфузионной системы, которая осуществляла полностью автоматизированную процедуру элюирования колонки генератора с контролем давления, скорости потока, объема и активности препарата.

Анализ полученных на установке кривых элюирования показывает, что эффективность элюирования генераторов практически не отличается и слабо меняется от суммарного объема, пропущенного через них элюента. Давление на колонках практически не зависело от общего объема, пропущенного через колонку, и для разных скоростей элюации в диапазоне от 15 мл/мин до 80 мл/мин линейно зависело от скорости и составило для рабочей скорости 30 мл/мин 141,8 – 162,1 кПа (1,4 – 1,6 атм). Результаты измерений содержания стронция-82 и стронция-85 в растворе, полученном с генераторных колонок, показали, что даже после элюирования более 40 литров элюента их содержание было существенно ниже допустимого уровня (0,01 и 0,1 кБк на 1 МБк рубидия-82 соответственно).

Проведенный полный цикл работ от подготовки генераторных колонок до использования их в течение всего срока службы (более 2 месяцев) продемонстрировал, что технические и

эксплуатационные характеристики и генератора и инфузионной системы, которая обеспечивала точность отпуска активности не хуже 5%, заметно лучше имеющихся на мировом рынке аналогов. Разработанный комплекс дает возможность получения в объеме не менее 40 л раствора РФП «Хлорид рубидия-82» с допустимыми уровнями содержания стронция-82 и стронция-85, что значительно повышает производительность и сроки эксплуатации генератора, снижает риск попадания радиоактивного стронция в организм пациента при длительной эксплуатации генератора.

На разработанный комплекс получены регистрационные удостоверения на медицинские изделия: «Генератор стронций-82/рубидий-82 «РУБИГЕН-82» (№ РЗН 2022/191254 от 27.12.2022г) и «Система инфузионная автоматизированная генератора стронций-82/рубидий-82» (№ РЗН 2023/20320 от 02.06.2023г). На базе ООО «Медицинские ядерные технологии» начата подготовка к производству генераторных колонок и автоматизированных инфузионных систем.

Исследование статуса генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ и ^{188}Re -РФЛП для ядерной медицины

Эпштейн Н.Б., Семенова А.А., Майстришин Д.И.

ИАТЭ НИЯУ МИФИ, Калужская область, г. Обнинск

Ключевые слова

рений-188, генератор $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$, радионуклидная терапия

Актуальность

Актуальность работы связана с оптимизацией производства отечественных генераторов и определяется необходимостью в разработке и производстве отечественных радиофармацевтических препаратов на основе ^{188}Re .

Цель работы

Исследование статуса генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$, а также радиофармацевтических лекарственных препаратов ^{188}Re -РФЛП для ядерной медицины.

^{188}Re – перспективный изотоп для ядерной медицины благодаря своим ядерно-физическим свойствам: $T_{1/2}$ - 16,9 ч, $E_{\beta\text{max}}$ - 2,12 МэВ, E_{γ} - 0,155 МэВ. Короткий период полураспада делает его достаточно безопасным. Высокая максимальная энергия β -излучения достаточна для проникновения и разрушения аномальных тканей. Гамма-излучения позволяет регистрировать распределение ^{188}Re с помощью гамма-камеры.

^{188}Re получают из генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$. Генератор $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ позволяет приготавливать ^{188}Re -РФЛП необходимой активности непосредственно в клинике по поступлению пациента.

Методы исследования

Поиск и анализ информации по разработке и производству генераторов $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ и ^{188}Re -РФЛП.

Результаты исследования

На основании анализа информации установлено, что в настоящее время для производства материнского изотопа ^{188}W используются 3 реактора с плотностью потока нейтронов более $1 \cdot 10^{15}$ н·см⁻²·с⁻¹: СМ-3 (Россия), HFIR (США), BR-2 (Бельгия), систематизированы их характеристики.

Основными производителями генераторов $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ в настоящее время являются: ГНЦ РФ-ФЭИ, Обнинск, Россия; IRE, Флёрус, Бельгия; ITM AG, Мюнхен, Германия; ORNL, Окридж, США. Российский генератор ГРЕН-1 производится по патентно-чистой технологии (Патент РФ на изобретение №2481660 «Способ получения генераторного радионуклида рений-188», регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения на медицинское изделие № РЗН 2021/13914), и по показателям качества не уступает зарубежным аналогам. Стоимость зарубежных генераторов значительно выше генератора ГРЕН-1, в России они не используются, нет лицензии.

Изучен статус ^{188}Re -РФЛП. В России и в зарубежных странах разрабатываются различные РФЛП на основе ^{188}Re для лечения костных метастазов, гепатоцеллюлярной карциномы и метастатического поражения печени, опухолей кожи, ревматоидного артрита и других онкологических и неонкологических заболеваний. Создаются новые РФЛП с ^{188}Re на основе ПСМА-лигандов, радиоактивные липосомы для таргетной радионуклидной терапии.

Заключение

С развитием производства генераторов $^{88}\text{W}/^{188}\text{Re}$ развивается и разработка различных РФЛП. Для внедрения методов радионуклидной терапии с ^{188}Re в клиническую практику лабораторий ядерной медицины в России необходимы отечественные радиофармацевтические препараты ^{188}Re -РФЛП.

Верификация УЗИ признаков лимфомы Ходжкина с помощью позитронной эмиссионной томографии

Юрченко А.А.², Несова Н.Н.¹, Панферова Т.Р.¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся, как правило, безболезненным постепенно прогрессирующим несимметричным увеличением л/узлов. Патология может встречаться во всех возрастных группах, в том числе составляет 5-7% в структуре онкозаболеваний у детей. Для диагностики ЛХ рекомендовано проведение КТ всех областей с контрастным усилением, а "золотым стандартом" первичной диагностики с последующим контролем лечения является ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ и контрастным усилением. Характерными ПЭТ/КТ признаками неопластического процесса в л/узлах являются наличие патологической метаболической активности, нарушение структуры, гиперваскуляризация, увеличение размеров, тенденция к слиянию в конгломераты.

Тем не менее, в детской практике предпочтительно использование неинвазивных методов, не несущих лучевой нагрузки, поэтому педиатрическому пациенту для диагностики ЛХ может быть проведено УЗИ л/узлов.

Среди УЗИ-признаков ЛХ можно выделить увеличение размеров л/узлов более 2 см, круглую (20,4% случаев) или неправильную (69,4%) форму, снижение внутренней эхогенности с потерей структуры, в частности, неравномерно утолщенное (13,9%) или недифференцируемое (86,1%) корковое вещество, потерю нормальной эхогенной оболочки, повышенную васкуляризацию (86,7%), слияние в конгломераты. Стоит отметить, что все перечисленные признаки также встречаются и при других лимфопролиферативных процессах. По литературным данным чувствительность и специфичность этой методики в отношении выявления лимфопролиферативного процесса у взрослых составляет 95,4% и 91,7%, соответственно.

Планируется провести ретроспективный анализ результатов исследования пациентов, находившихся на лечении в нашей клинике и определить чувствительность и специфичность УЗИ в исследовании детей с ЛХ путем сопоставления результатов с данными ПЭТ/КТ и гистологического исследования.

В данной работе приводится пример педиатрического пациента, результаты УЗИ которого позволили заподозрить лимфопролиферативный процесс, подтвержденный впоследствии как гистологически, так и увеличением метаболической активности на ПЭТ/КТ

Клинический случай

Пациентка Л., 15 лет, обратилась с жалобами на объемное образование шеи. По данным УЗИ выявлено претрахеальное образование шеи каудальнее перешейка щитовидной железы, с кистозной полостью в центре, заполненной неоднородным содержимым, и два увеличенных надключичных л/узлах слева, с неоднородной дольчатой структурой и повышенной васкуляризацией. По результатам ПЭТ/КТ исследования с ¹⁸F-ФДГ была выявлена гиперметаболическая активность до SUVmax 7,97 с аметаболической зоной в центре в претрахеальном образовании и левых надключичных л/узлах SUVmax 6,78, отмечалась повышенная метаболическая активность в вилочковой железе. По результатам тонкоигольной биопсии образования шеи были выявлены дегенеративные нейтрофильные

лейкоциты с элементами воспаления и было заподозрено воспаление кисты тимуса, рекомендовано проведение антибактериальной терапии.

Через два месяца при проведении повторного УЗИ выявлено уменьшение кистозной полости в центре образования и отрицательная динамика в виде слияния в конгломерат трех левых надключичных и появления изменённых левых яремных л/узлов. Указанные л/узлы имели неоднородную, дольчатую структуру, с линейными прослойками и высокой хаотичной васкуляризацией. Пациентка направлена на биопсию, по результатам которой верифицирована ЛХ. С целью оценки распространенности процесса проведено ПЭТ/КТ исследование, выявлена патологическая активность до SUVmax 5,63 в левых надключичных л/узлах и SUVmax 10,9 в претрахеальном образовании, а также повышенная метаболическая активность в тимусе.

Начата терапия по протоколу НИИ ДОиГ ЛХ-2020. Через 2 недели после последнего курса отмечается уменьшение размеров пораженных л/узлов, появление правильной структурной организации, нормальная васкуляризация по данным УЗИ и полный метаболический ответ по результатам ПЭТ/КТ.

Выводы

Приведенный пример демонстрирует ценность и возможности ультразвуковой диагностики в выявлении ЛХ и свидетельствует о перспективах использования данной методики при рутинном исследовании пациентов с подозрением на неопластический процесс в л/узлах. Использование данного метода может быть особенно актуально для детей, ввиду отсутствия лучевой нагрузки при проведении УЗИ.

Исследование будет продолжено, предполагается получение статистически достоверных результатов, кроме того, предполагается расширение исследования на иные нозологические единицы в комплексе с другими методами диагностики.

Успехи ядерной медицины в Томском политехническом университете в сотрудничестве с НИИ Онкологии ТНИМЦ

Юсубов М.С., Ларькина М.С., Плотников Е.В., Нестеров Е.А.

ФГАОУ ВО НИ Томский политехнический университет, г. Томск

Достижения современной онкологии тесно связаны с активным применением таргетных лекарственных препаратов. Механизм их действия основан на специфическом распознавании характерных для новообразований молекулярных аномалий, которые экспрессируются на раковых клетках, сосудистой сети опухоли или строме. Таргетная доставка радионуклидов может решить актуальные проблемы терапии злокачественных новообразований, включая персонализацию терапии и преодоление множественной лекарственной устойчивости.

Томский политехнический университет совместно с НИИ Онкологии имеет большой опыт создания инновационных радиофармпрепаратов для онкологии. Совместно сбыли выполнены 5 проектов в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года».

В рамках мегагранта по ПП 220 в 2019 г был организован Научно-исследовательский центр «Онкотераностика», который функционирует как центр компетенций в области разработки РФЛП для диагностики и лечения онкологических заболеваний. Центр выполняет работы по разработке таргетных молекул на основе каркасных белков, специфичных к различным молекулярным мишеням, экспрессируемым на раковых клетках.

Наличие в ТПУ единственного среди университетов России Исследовательского ядерного реактора (ИРТ-Т), а также циклотрона и комплекса чистых помещений для производства радиоизотопов и радиофармпрепаратов площадью более 300 м², сертифицированных по стандарту GMP является важным фактором в технологической реализуемости проекта. Эти возможности позволяют успешно выполнять исследования в области разработки РФЛП и проводить пилотные клинические исследования на базе НИИ Онкологии ТНИМЦ.

*Исследования выполняются в рамках Программы Приоритет 2030:
НИП/ИЗ-104-375-2023; НИП/ИЗ-042-375-2023 и НИП/ИЗ-043-375-2023*