

# РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ДЛЯ ПЭТ- И ОФЭКТ-ВИЗУАЛИЗАЦИИ: БИОКИНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И ДОЗИМЕТРИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ

М. В. Жуковский, А. Д. Онищенко

*Институт промышленной экологии УрО РАН (г. Екатеринбург, Россия)*

*В статье представлены результаты расчетного построения биокинетических моделей диагностических радиофармпрепаратов на основе моноклональных антител (МАТ), меченных различными радионуклидами. Создание моделей велось на основе клинических, биофизических и ядерно-физических данных, опубликованных в научной литературе. Разработка биокинетических моделей сделана для двух вариантов высвобождения радиоактивных металлов при распаде МАТ: в ионной форме с последующим перераспределением между органами и тканями и связанными с хелатными комплексами с быстрым выведением с мочой. Для МАТ, меченных изотопами йода, разработана модель, учитывающая высвобождение йода в органической форме. С использованием разработанных биокинетических моделей рассчитаны численные значения дозовых коэффициентов на органы и ткани при инъекционном введении с диагностическими целями моноклональных антител, меченных  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{71}\text{As}$ ,  $^{72}\text{As}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{90}\text{Nb}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{87}\text{Y}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{134}\text{Ce}+^{134}\text{La}$ ,  $^{140}\text{Nd}+^{140}\text{Pr}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$  и  $^{167}\text{Tm}$ . Продемонстрировано, что учет высвобождения при распаде МАТ радионуклидов-металлов в ионной форме или изотопов йода в органической форме приводит к увеличению численных оценок дозовых коэффициентов на органы и ткани примерно в полтора раза. Данный эффект более выражен для радиоактивных меток с относительно большим (несколько суток) периодом полураспада.*

**Ключевые слова:** радионуклиды; радиофармпрепараты; радионуклидная диагностика; ПЭТ; ОФЭКТ; поглощенная доза; биокинетическая модель.

## **1. Введение. Основы создания и использования диагностических радиофармпрепаратов на основе моноклональных антител**

На протяжении развития человеческой цивилизации средняя продолжительность жизни людей ограничивалась различными факторами. В Средние века это были преимущественно голод и массовые пандемии (чума, холера, оспа). Проблема смертности от инфекционных заболеваний являлась доминирующей примерно до середины XX в. – до открытия и начала массового использования антибиотиков. В последующие годы существенную роль в ограничении продолжительности жизни играли сердечно-сосудистые заболевания. Однако в результате развития методов ранней диагностики, профилактики, массового внедрения методов аортокоронарного

шунтирования смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в развитых странах существенно снизилась, что привело к заметному увеличению средней продолжительности жизни. При этом на первый план неизбежно вышла заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний, развивающихся, как правило, в относительно старшем возрасте. Решению проблем диагностики и лечения онкологических заболеваний в последние годы уделяется все больше и больше внимания. Наряду с другими методами, существенную роль играют радионуклидная диагностика (РНД) и радионуклидная терапия (РНТ). Развитие этих направлений обусловлено несомненными успехами как в методах получения радионуклидов, максимально отвечающих целям РНД и РНТ, так и в средствах их адресной доставки (белков, пептидов, остеотропных комплексов, моноклональных антител и т. д.).

Следует признать, что диапазон реально используемых радионуклидов в России относительно невелик. Для диагностики в основном используются нуклиды  $^{18}\text{F}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{131}\text{I}$ . Использование других радионуклидов в сочетании с различными носителями в клинической практике в Российской Федерации распространено крайне мало. Применение новых инновационных методов РНД и РНТ, кроме чисто технических аспектов, сталкивается и с юридическими сложностями. Для введения в клиническую практику новых радиофармпрепаратов (РФП) необходимо максимально точно оценить поглощенные дозы не только на целевую ткань – опухоль, но и на остальные органы и ткани пациента. К сожалению, подробные оценки поведения РФП, перспективных для целей РНД и РНТ и меченных новыми для медицинской практики радионуклидами, в научной литературе немногочисленны.

Радиофармацевтические препараты представляют собой вещества с радиоактивной меткой, содержащие один или несколько радионуклидов, пригодных для введения человеку. Химические и физические свойства радиофармпрепарата влияют на его локализацию в организме, а ядерно-физические свойства радионуклида определяют метод обнаружения и его диагностическую или терапевтическую применимость. Излучение диагностических радионуклидов используется для визуализации распределения меченого вещества в организме, а излучение терапевтических радионуклидов используется для доставки высокой дозы облучения к ткани-мишени [1].

Все радионуклиды, используемые в современной ядерной медицине, производятся искусственно либо в ядерном реакторе, либо на ускорителях частиц путем изменения ядерной структуры стабильного материала мишени. В настоящее время около 80 % медицинских радиоизотопов производится путем активации нейтронами в ядерном реакторе, а остальные изотопы производятся на ускорителях частиц, в основном на циклотронах. Это соотношение, по-видимому, будет меняться, поскольку циклотроны имеют ряд преимуществ перед ядерным реактором:

- объем радиоактивных отходов, производимых циклотронами, намного меньше и менее опасен;
- производство децентрализовано, поскольку циклотроны размещены на базе больниц, что обеспечивает более надежную доставку лекарственных средств пациентам и исключает риск транспортных аварий [1].

Радиофармпрепараты условно можно разделить на два широких класса: меченные радионуклидами «органической» природы и радионуклиды на основе металлов. Эти классы в первую очередь отличаются своей стратегией связи радионуклидов с молекулой-носителем. Радиофармацевтические препараты «органической» природы включают радионуклиды неметаллов (например,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{123}\text{I}$ ) путем образования ковалентной связи, часто заменяя один атом водорода, тогда как связь радиоактивных меток на основе металлов основана на методах ко-

ординационной химии. Короткий период полураспада и ограниченные характеристики распада большинства «органических» радионуклидов серьезно сдерживают их применение [2]. Среди радиофармацевтических препаратов на основе металлов существуют две важные группы:

- лекарственные средства, в которых радиоактивный металл имеет основополагающее значение для целевой доставки РФП к требуемому органу или ткани;
- неосновные металлы-метки, связанные с носителем, доставляющим радионуклид к цели, и теоретически имеющие независимое от природы металла поведение *in vivo* [2]. В принципе, природа метки-металла, как это будет показано в последующих разделах, может оказывать влияние на биораспределение радионуклида в органах и тканях, однако оно будет мало по сравнению с поведением металлов, непосредственно ответственных за целевую доставку РФП.

Для диагностических радиофармпрепаратов ключевым требованием является испускание гамма-квантов, которые детектируются для создания пространственных представлений о распределении лекарственного средства *in vivo*. Наиболее распространенными методами визуализации для этой цели являются однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Основными детекторами формирования изображения в ядерной медицине являются камеры ОФЭКТ и ПЭТ-сканеры. Практическое применение обнаружения радионуклидов, излучающих одиночные фотоны, получило развитие после появления сцинтилляционной камеры на основе NaI(Tl). Она состоит из сплошного кристалла NaI(Tl) большой площади и массива фотоэлектронных умножителей в сочетании с поглощающими коллиматорами. Такая конструкция детектора предоставляет пространственную информацию об отдельных взаимодействиях фотонов и позволяет создавать двумерные изображения распределения РФП. Плоскостная визуализация такого типа называется сцинтиграфией, а типичным примером этого метода является сцинтиграфия костей. Такие двумерные изображения, записанные под разными углами, реконструируются в трехмерное изображение распределения радиофармпрепаратов в ОФЭКТ [3].

Для планарной визуализации, а также для ОФЭКТ радионуклид, излучающий рентгеновское и  $\gamma$ -излучение с энергиями 100–200 кэВ с выходом 100 % (т. е. один рентгеновский или  $\gamma$ -квант, испускаемый за распад) и с отсутствием излучения частиц и рентгеновских и гамма-лучей более высоких энергий является идеальным, однако это не всегда реализуемо на практике. При средней длине свободного пробега в мягких тканях порядка 10 см и в NaI(Tl) менее 0,5 см фотоны с энергией от 100 до 200 кэВ обеспечивают хорошую проникающую способность через ткань, но имеют достаточно низкую энергию для реализации эффективной коллимации и, регистрируясь в относительно тонких сцинтилляционных и даже ионизационных детекторах, дают изображения оптимального качества при относительно низких дозах облучения. Отсутствие более высоких энергий рентгеновских и  $\gamma$ -квантов (т. е. с энергиями, превышающими несколько сотен кэВ) исключительно важно, поскольку такое излучение не может быть эффективно коллимировано и зарегистрировано. Более того, высокоэнергетическое излучение может рассеиваться в теле пациента и/или детектора и вносить свой вклад в ложные отсчеты в изображении даже при дискриминации по энергии [3].

Позитронная эмиссионная томография основана на обнаружении аннигиляционного совпадения двух коллинеарных (испускаемых под углом 180°) фотонов с энергией 511 кэВ, возникающих в результате взаимной аннигиляции позитрона и

электрона. Каждый зарегистрированный отдельный аннигиляционный фотон называется одиночным событием, а общая скорость счета отдельных аннигиляционных фотонов называется скоростью счета одиночных фотонов. Когда оба фотона от аннигиляции обнаруживаются одновременно (в совпадении), это запускает схему совпадений, и генерируется «событие истинного совпадения» («истина»). Важным преимуществом аннигиляционного совпадения является то, что не требуется коллимации, которая используется в гамма-камерах. В результате чувствительность ПЭТ на два-три порядка выше, чем у ОФЭКТ. В современных ПЭТ-сканерах обычно используется серия колец дискретных детекторов небольшой площади, окружающих объект [4].

Общее пространственное разрешение ПЭТ-сканеров является результатом сочетания физических и инструментальных факторов. Имеется ряд ограничений, налагаемых на пространственное разрешение физикой позитронно-электронной аннигиляции. Во-первых, для любого радионуклида позитроны испускаются в диапазоне начальных кинетических энергий от 0 до характерного максимума энергии  $E_{\max}$ , а соответствующая средняя энергия позитрона составляет примерно одну треть от  $E_{\max}$ . В результате испускаемые позитроны будут проходить конечное расстояние от распадающегося ядра в диапазоне от 0 до максимума, называемого экстраполированным диапазоном  $R_{\text{ext}}$ , соответствующего позитронам с самой высокой энергией. Для позитронных излучателей, используемых в ПЭТ, максимальные энергии  $E_{\max}$  варьируются от 0,58 до 3,7 МэВ, экстраполированные диапазоны  $R_{\text{ext}}$  от 2 до 20 мм, а среднеквадратичные значения пробегов от 0,2 до 3,3 мм. Хотя конечный пробег позитронов и приводит к размытию ПЭТ-изображений, т. е. к ухудшению пространственного разрешения, размытие, связанное с пробегом, смягчается спектральным распределением энергии позитронов для данного радиоизотопа, а также характеризуется извилистым путем движения позитронов. Таким образом, радиальное расстояние, которое проходит позитрон, значительно меньше, чем его фактическая длина пути. Вторым физическим ограничением производительности ПЭТ является неколлинеарность двух аннигиляционных фотонов: поскольку позитрон обычно имеет небольшой остаточный (ненулевой) импульс и кинетическую энергию в конце своего пробега, два аннигиляционных фотона не всегда испускаются точно под углом  $180^\circ$  друг от друга, но отклоняются от коллинеарности в среднем на  $0,25^\circ$  [4].

Следует отметить, что любые радионуклиды с идеальными характеристиками распада и самые современные методы визуализации оказываются бесполезными при отсутствии самого главного требования – адресной доставки радионуклида в исследуемый орган или ткань. Диапазон носителей, используемых для адресной доставки, настолько огромен, что одно его перечисление займет немало места. Для детального ознакомления с перечнем используемых носителей можно рекомендовать работы [1, 5–10]. Данная работа сосредоточена на построениях биокинетических моделей и дозиметрических оценках для диагностических радиофармпрепаратов на основе моноклональных антител (МАТ). В связи с этим другие РФП, представляющие не меньший интерес, в настоящей работе рассмотрены не будут.

Моноклональные антитела – это антитела, вырабатываемые иммунными клетками, принадлежащими к одному клеточному клону, т. е. произошедшими из одной клетки-предшественницы. Меченные радионуклидами моноклональные антитела, взаимодействующие с антигенами внутри или на поверхности злокачественных клеток, используются как в медицинских исследованиях, так и для диагностики и лечения рака. Антитела представляют собой иммуноглобулин, обычно IgG<sub>1</sub> или

IgG<sub>2a</sub>, и используются либо в виде интактной молекулы (молекулярная масса 150 кДа), либо в виде фрагментов F(ab')<sub>2</sub> (100 кДа) и F(ab') (50 кДа). Были получены и исследованы антитела против большого количества антигенов, ассоциированных с опухолью, но лишь некоторые из них регулярно используются в качестве коммерческих продуктов для диагностических целей. Имеются значительные различия в производстве антител, типах используемых клеток (мышинные, козы, человеческие и т. д.) и возможных генетических модификаций (химерные, гуманизированные). Также имеются различия в способе применения продукта по отношению количества вводимого вещества, возможной предварительной обработки немеченым антителом или другими модифицирующими веществами, путями введения (внутривенная инъекция или инфузия, подкожная или внутрибрюшинная инъекция и т. д.), типах радионуклида, использованных в качестве метки, и методах мечения.

Несмотря на эти различия, можно выделить некоторые общие черты в поведении антител. Непосредственно после внутривенного введения наибольшая активность наблюдается в органах с высокой сосудистой перфузией, таких как печень, селезенка, костный мозг и почки. Поглощение органом в основном зависит от размера молекулы, при этом интактная молекула поглощается в основном печенью и костным мозгом, в то время как более мелкие фрагменты в основном концентрируются в почках. Кроме того, скорость деструкции и элиминации в основном зависит от размера молекулы, для более мелких фрагментов она выше [5]. Интактные МАТ в организме человека пребывают в организме от нескольких дней до нескольких недель, что приводит к оптимальному их накоплению в опухоли по отношению к неопухолевому участку на 2–4 сут после инъекции [11–13].

В отличие от интактных МАТ, фрагменты МАТ гораздо быстрее выводятся из органов и тканей, что обусловлено меньшим размером их молекул. Антитела естественным образом вырабатываются нашим организмом и помогают иммунной системе распознавать микробы, вызывающие заболевания, такие как бактерии и вирусы, и помечать их для уничтожения. Моноклональные антитела обладают способностью распознавать уникальные сайты связывания (часть молекулы антигена, к которой прикрепляется антитело), обнаруженные на специфических антигенах. Моноклональные антитела присоединяются к рецепторам-мишеням или другим чужеродным белкам, присутствующим на поверхности нормальных и раковых клеток [14–16].

Как и собственные антитела нашего организма, моноклональные антитела распознают определенные цели. Многие моноклональные антитела используются для лечения рака, а также для диагностики. Они используются для таргетной терапии рака, что означает, что они предназначены для взаимодействия с конкретными мишенями [15]. Моноклональные антитела помогают стимулировать собственную иммунную систему и могут составлять основу радиофармпрепаратов для диагностики или терапии *in vivo*.

Важной задачей является устойчивое связывание радионуклидов с МАТ таким образом, чтобы этот комплекс оставался стабильным и неизменным в течение времени, необходимого для накопления активности в интересующей ткани – опухоли [17–19]. Как уже упоминалось, время накопления МАТ в опухолевой ткани может составлять несколько суток.

Некоторые радиоактивные металлы обладают внутренним сродством к определенным органам/тканям из-за их химических и физиологических свойств. Таким образом, они могут быть использованы в качестве радиофармпрепаратов путем

прямого введения их анионной или катионной соли (например,  $^{82}\text{Rb}^+$ ,  $^{89}\text{Sr}^{2+}$ ,  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ ,  $^{201}\text{Tl}^+$ ,  $^{223}\text{Ra}^{2+}$ ). Однако большинство радиоактивных металлов требуют их включения в более крупные молекулы. Существуют два метода, обычно используемых для разработки радиофармпрепаратов. В методе прямого мечения радионуклид является неотъемлемой частью биологически активной молекулы и непосредственно включается в нее. Этот метод преимущественно используется в радиофармпрепаратах, содержащих неметаллические радионуклиды, например,  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза,  $^{11}\text{C}$ -холин и т. д. В отличие от неметаллических радионуклидов, включение металлического радионуклида непосредственно в биологически активную молекулу может существенно повлиять на ее биологическое поведение *in vivo*. Следовательно, с точки зрения синтеза метод прямого мечения обычно является более сложным подходом к разработке радиофармпрепаратов на основе радиоактивных металлов [19].

В методе с использованием бифункциональных хелатов радиоактивный металл тесно координируется с подходящим бифункциональным хелатором, который ковалентно конъюгирован с биологическим вектором через линкер, как показано на рис. 1 [19]. Типичные линкеры создаются на основе полиэтиленгликоля, аминокислот, аминоксановой кислоты и т. д.

Доставка радионуклидов в специфические сайты осуществляется при помощи биологического вектора радиофармацевтического препарата. Биологические векторы с большей молекулярной массой обычно лучше подходят для метода с использованием бифункциональных хелатов, чем векторы-мишени меньшего размера [19]. Перечень хелатов, используемых для связывания радиоактивных металлов при мечении моноклональных антител, весьма разнообразен. Примеры хелатных соединений, используемых для создания радиофармпрепаратов, в том числе и на основе моноклональных антител, приведены на рис. 2 [2].

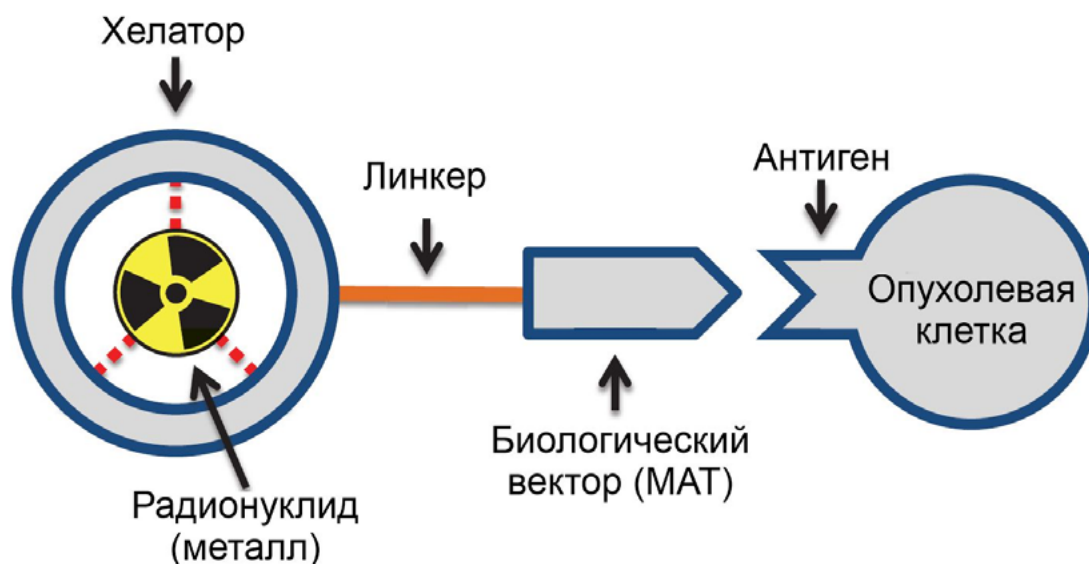


Рис. 1. Схема метода мечения моноклональных антител с использованием бифункциональных хелатов [19]

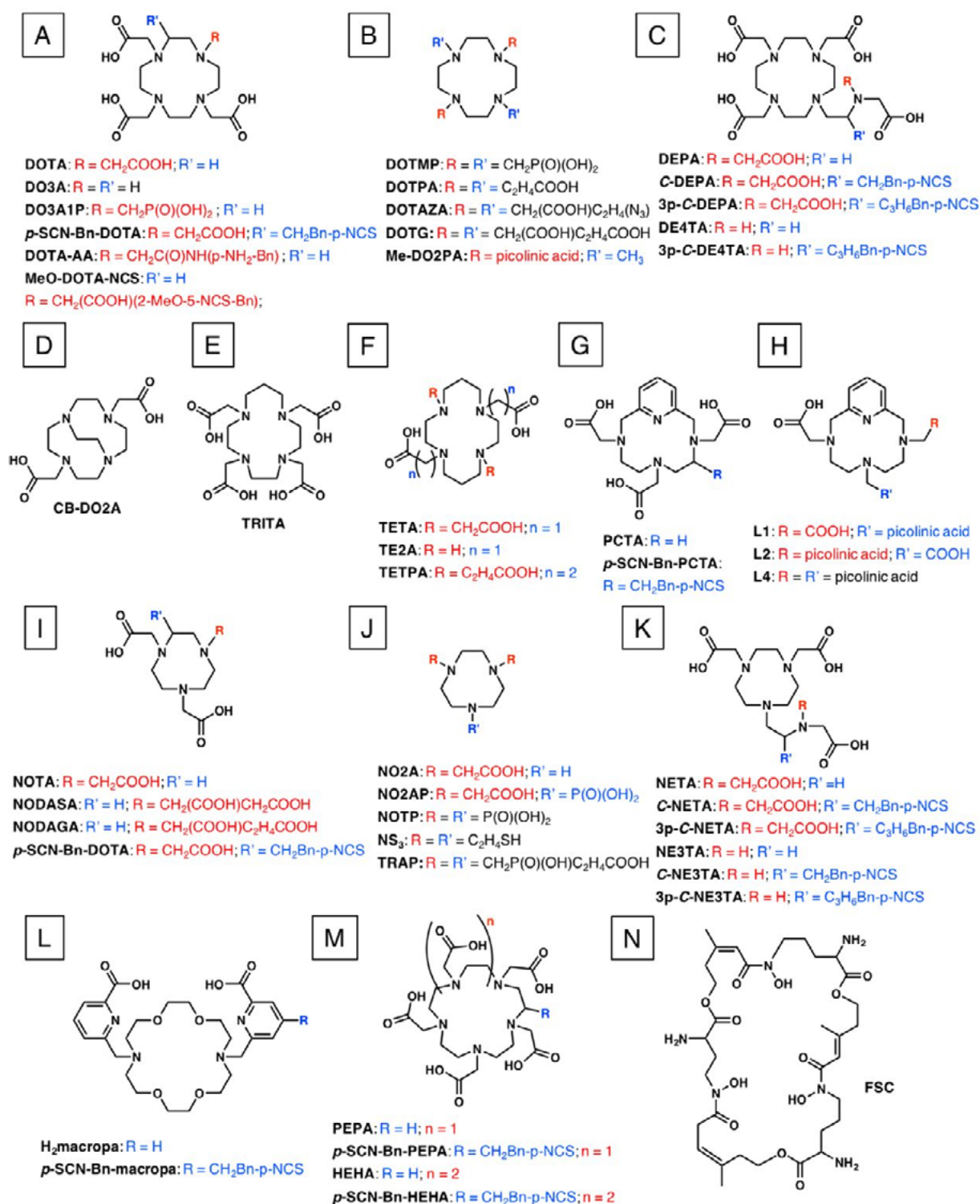


Рис. 2. Примеры хелатных соединений, используемых для создания радиофармпрепаратов, в том числе на основе моноклональных антител [2]

Необходимо принимать во внимание, что рассматриваемые РФП строятся по схеме: радионуклид → хелат → МАТ. При этом биокинетика РФП будет определяться звеном МАТ, а радиационное воздействие – звеном радионуклид. Это подтверждается тем, что в Публикации МКРЗ 128 [5], где предоставлены данные о динамике антител и их фрагментов, меченных радионуклидами <sup>99m</sup>Tc, <sup>111</sup>In, <sup>123</sup>I и <sup>131</sup>I,

все характеристики биораспределения имеют одинаковые численные значения. Для элементов, близких по химическим свойствам, замена одного нуклида другим не будет представлять существенной технической проблемы, а в результате может быть получен РФП с новыми уникальными свойствами.

В настоящее время развитие как радионуклидной диагностики, так и терапии ведется очень интенсивно. Для диагностики и терапии постоянно предлагаются новые носители (МАТ, пептиды, белки и т. д.) и радионуклиды. При этом далеко не всегда хорошо прорабатывается вопрос дозиметрической оценки влияния препарата на здоровые органы и ткани и оценки отдаленных последствий такого радиационного воздействия. Отсутствие обоснованных оценок дозовых коэффициентов на органы и ткани при использовании новых РФП является серьезным препятствием для их сертификации введения в практику использования в клиниках. Однако для ряда эффективных носителей, чье поведение в организме человека достаточно хорошо изучено, часто возможна замена традиционно используемого радионуклида, например  $^{99m}\text{Tc}$ , на новые радионуклиды, технология получения которых в радиохимически чистом виде только отрабатывается ( $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{169}\text{Er}$  и др.). При этом известные биокинетические модели в несколько модифицированном виде могут быть использованы для расчетов дозовых коэффициентов на органы и ткани для новых РФП.

Особенностью радионуклидной терапии является необходимость подбора активности вводимого РФП так, чтобы доза на опухолевую ткань соответствовала предписанному значению, а дозы на здоровые органы и ткани не превышали допустимых уровней, в первую очередь порога возникновения детерминированных эффектов. В течение последних нескольких лет сочетание диагностики (молекулярная визуализация) и терапии (молекулярное таргетное лечение) с использованием одного идентичного (или похожего) молекулярного нацеливающего вектора для одного и того же заболевания нашло отражение в термине «тераностика». Иными словами, это диагностическое тестирование, используемое для выбора подходящей терапии. Данный подход соответствует концепции персонализированной медицины, которая предлагает индивидуальную настройку здравоохранения с помощью медицинских решений, методов и/или продуктов, адаптированных к индивидуальному пациенту. С помощью адекватного диагностического РФП верифицируют заболевание и состояние болезни у конкретного пациента. Это позволяет оценить для данного пациента оптимальную вводимую активность РФП, соответствующую максимальной дозе облучения ткани-мишени и переносимой дозе на здоровые органы [6].

В связи с развитием комплексного тераностического подхода в круг рассматриваемых для диагностических целей радионуклидов вошли и те радионуклиды, которые по своим радиационно-физическим характеристикам (период полураспада, спектр испускаемых частиц и  $\gamma$ -квантов) не являются оптимальными, но имеют сходные физико-химические и биофизические характеристики с радионуклидами, используемыми в РФП терапевтического назначения.

Исходя из вышеизложенного, была сформулирована основная цель данной работы – теоретическое построение (на основе опубликованных клинических, биофизических и ядерно-физических данных) детальных биокинетических и дозиметрических моделей радиофармпрепаратов диагностического применения на основе МАТ, меченных как известными и уже применяемыми, так и перспективными радионуклидами.



## 2. Материалы и методы

### 2.1. Принципы построения биокинетических моделей

Для создания биокинетических моделей поведения РФП в организме человека были использованы различные источники информации, содержащие основные необходимые сведения:

- долю активности, переходящей из кровяного русла в органы и ткани;
- скорость общего клиренса активности из крови в органы и ткани;
- скорость обратного выведения радионуклидов из органов и тканей в кровь;
- скорость перехода радионуклида между органами и различными компартментами в пределах одного органа;
- скорость выведения радионуклида из крови в мочу через почки;
- параметры желудочно-кишечного тракта, описывающие миграцию радионуклида по его отделам с последующим выведением в кал.

При разработке биокинетических моделей были использованы источники информации, относящиеся исключительно к человеку. Многочисленные литературные данные, описывающие биокинетику моноклональных антител при их введении в организм лабораторных животных, в настоящей работе были сознательно исключены из рассмотрения. Для описания поведения МАТ в организме человека были использованы данные Публикации 128 МКРЗ [5], дополненные клиническими данными по прямому измерению динамики МАТ, меченных радионуклидом  $^{89}\text{Zr}$ , в органах и тканях пациентов [20, 21]. В случаях, когда возникала необходимость добавления в разрабатываемую биокинетическую модель переходов, характерных для поведения радионуклидов в ионной форме, были использованы наиболее современные данные, приведенные в Публикациях МКРЗ 134, 137, 141 и 151 [22–25].

При наличии всей необходимой информации по поведению радионуклида в организме человека появляется возможность построения биокинетической модели. Пример такой модели, созданной исключительно на основе данных Публикации 128 МКРЗ, представлен на рис. 3 [26].

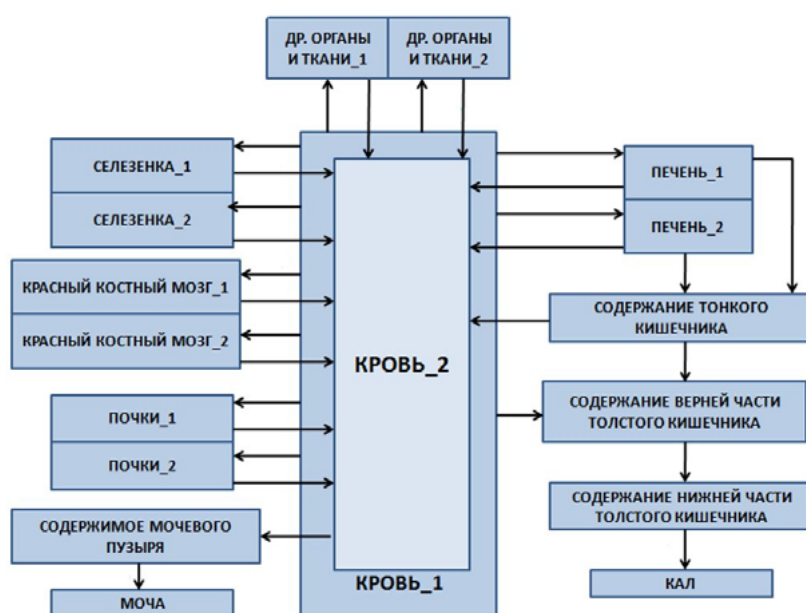


Рис. 3. Биокинетическая модель интактных МАТ, меченных  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ , или  $^{131}\text{I}$ , разработанная на основе Публикации 128 МКРЗ [5]

Представленная на рис. 3 модель была разработана на основании данных по динамике антител и их фрагментов, меченных радионуклидами  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{111}\text{In}$  и  $^{123}\text{I}$ , но поскольку все биокинетические параметры для этих нуклидов были одинаковы [5], то данная модель послужила в дальнейшем для создания более сложных биокинетических моделей МАТ, меченных  $^{89}\text{Zr}$ . Наличие в модели нескольких компартментов для одного и того же органа отражает то, что поступившая в орган активность может выводиться из него с различными скоростями.

В работе [26] и ряде последующих работ предполагалось, что при биодеструкции МАТ цирконий остается связанным с хелатом, поэтому для описания его выведения из организма была использована не схема, характерная для ионного циркония [22], а схема, характерная для поведения хелатных комплексов. Традиционно хелатные комплексы используются для выведения плутония из организма, чье выведение более изучено. Поэтому выведение из органов и тканей уже идет не в компартмент «Кровь\_1», а в «Кровь\_2». Отметим, что данные два компартмента – это не две разные кровеносные системы, а факт того, что поведение моноклональных антител, меченных радионуклидом, и хелатных комплексов, содержащих его, имеют разные закономерности поведения при введении и выведении. Константы выведения хелатного комплекса с мочой были взяты из работ [27, 28].

## 2.2. Расчет резидентного времени нахождения активности и поглощенных доз в органах и тканях

Изменение активности в органах и тканях будет обусловлено как биологическим перераспределением радионуклида (поступление или выведение), так и радиоактивным распадом. Для схемы, представленной на рис. 3, каждый прямоугольник-компартмент соответствует линейному дифференциальному уравнению первого порядка, описывающему динамику изменения активности нуклида, а стрелки соответствуют переходам радионуклида из компартмента в компартмент с заданной скоростью. В результате решения данной системы уравнений для каждого компартмента может быть получена функция изменения активности радионуклида во времени  $A(t)$ . На практике для оценки дозовых нагрузок на органы и ткани интерес представляет не текущее значение активности в органе, а интеграл по активности (кумулятивная активность)

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt. \quad (1)$$

Кумулятивная активность может быть использована напрямую для расчетов поглощенных доз в органах или тканях, однако на практике для расчетов дозовых коэффициентов большее применение нашло отношение кумулятивной активности к активности, поступившей в организм, называемое резидентным временем. Для решения системы дифференциальных уравнений, описывающих биокинетические модели, и нахождения значений резидентного времени в настоящей работе использовался программный пакет WinAct 1.0 [29]. Программный пакет WinAct является упрощенной версией программного модуля АСТАСАL, используемого в более сложной комплексной программе DCAL System v. 8.4 для расчета дозовых коэффициентов при ингаляционном, пероральном или инъекционном поступлении радионуклида. Так, в частности, пакет WinAct не поддерживает расчет радиоактивных цепочек, пользователь должен самостоятельно подготовить исходный файл для расчета. В нашем случае при рассмотрении динамики поведения РФП необходимость отдельного рассмотрения поведения продуктов распада отсутствовала.

Исходя из значений резидентного времени радионуклида в органах и тканях, могут быть рассчитаны поглощенные дозы как в органе, для которого рассчитано резидентное время (орган-источник), так и для соседних органов-мишеней, находящихся в поле влияния органа-источника. Данная задача была решена при помощи программного пакета IDAC-Dose 2.1 [30]. Входной информацией, используемой в этом пакете, являются значения резидентного времени радионуклида в органах и тканях, рассчитанные в программе WinAct 1.0, и ядерно-физические характеристики радионуклида, автоматически задаваемые при выборе соответствующего радиоактивного изотопа. Программа IDAC-Dose 2.1 позволяет выбрать необходимое количество органов-источников и задать для них резидентное время требуемого радионуклида. Расчет поглощенных доз ведется для стандартных мужского и женского фантомов. Для расчета доз на детей и подростков предусмотрена возможность выполнения расчетов в предыдущей версии программы IDAC-Dose 1.0. Также предусмотрен экспорт результатов расчетов в Excel.

### 3. Результаты

#### 3.1. Универсальная биокинетическая модель МАТ, меченных радиоактивными изотопами металлов

Биокинетическая модель МАТ, представленная на рис. 3 [26], не является достаточно подробной для детальной оценки дозовых нагрузок на органы и ткани при радионуклидной диагностике. Кроме того, при подробном анализе Публикации МКРЗ 128 [5] стало очевидно, что представленные в ней значения резидентного времени соответствуют мгновенному переходу активности, связанной с МАТ, в паренхиматозные органы (печень, почки, селезенка), красный костный мозг и мягкие ткани. Как уже упоминалось ранее, время жизни моноклональных антител в крови может составлять десятки часов [11–13]. Поэтому «мгновенный» переход радионуклида, связанного с МАТ, в органы и ткани, принятый в Публикации МКРЗ 128, нам показался неприемлемым.

В связи с этим в работах [31, 32] были разработаны и рассмотрены модифицированные модели моноклональных антител, меченных  $^{89}\text{Zr}$ . Для модели, построенной на основе [5] (рис. 3), был принят период уменьшения активности в крови вдвое, равный 50 ч. В качестве исходных данных для разработки модифицированных моделей были использованы данные работ [20, 21], в которых были проведены прямые измерения динамики активности в органах и тканях пациентов. Анализ данных этих работ показал, что активность в крови  $^{89}\text{Zr}$ , связанного с МАТ, уменьшается вдвое за 65 ч, что было близко к первоначальным экспертным оценкам. Результаты расчета дозовых коэффициентов, полученных по различным моделям, базирующихся на результатах работ [20, 21], были сопоставлены с результатами прямых дозиметрических оценок, выполненных в упомянутых работах по результатам прямых измерений с использованием программного пакета OLINDA 1.1 [31, 32]. Расчеты по трем различным биокинетическим моделям, созданным на основе данных [5, 20, 21], показали, что дозовые коэффициенты для органов и тканей достаточно близки, несмотря на то, что в работах [21, 21] были получены данные для различных МАТ, а в работе [5] были рассмотрены некие абстрактные МАТ без конкретной привязки. В связи с этим было принято решение объединить все три модели, представленные в [31], в единую универсальную модель. Преимуществом универсальной модели является то, что в ней учтено поведение радионуклидов в максимальном количестве органов и тканей, для которых имеется информация по

динамике активности РФП. В данной модели, как и в моделях, положенных в ее основу, было принято, что при биодеструкции МАТ в органе или ткани радионуклид остается связанным с хелатным комплексом и достаточно быстро выводится с мочой. Преимуществом данной модели является то, что она может быть применена для предварительной дозиметрической оценки любых радиоактивных меток-металлов. Однако информация о реальной химической форме высвобождаемого радионуклида отсутствует. Поэтому в настоящей работе параллельно с универсальной биокинетической моделью были рассмотрены нуклид-специфические биокинетические модели, учитывающие высвобождение радионуклида при биодеструкции МАТ в ионной форме. Схема универсальной биокинетической модели МАТ представлена на рис. 4, а ее параметры в табл. 1. Параметры биокинетики желудочно-кишечного тракта были взяты из Публикации МКРЗ 100 [33].

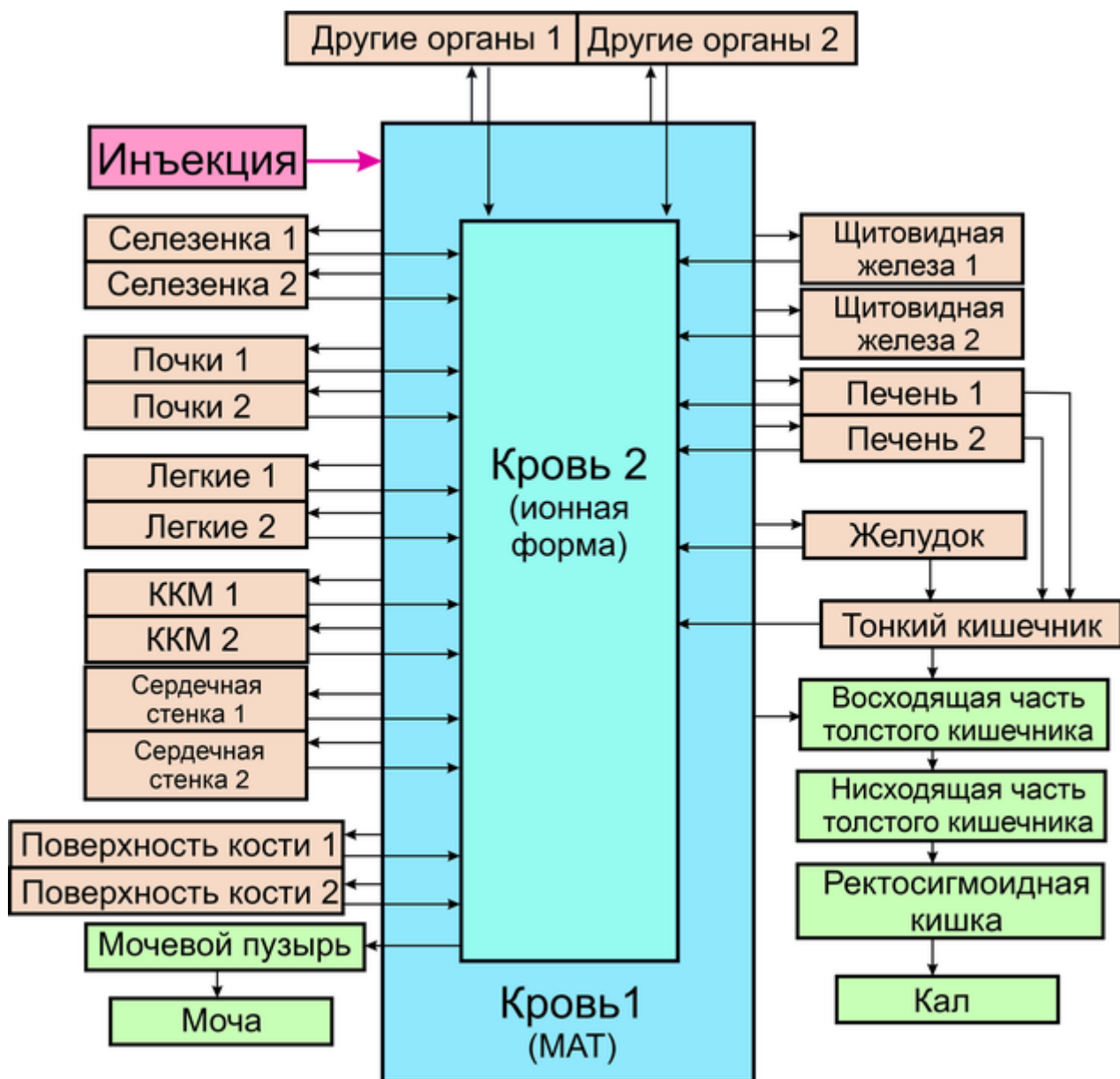


Рис. 4. Схема универсальной биокинетической модели МАТ, меченных радиоактивными изотопами металлов

Таблица 1. Коэффициенты перехода для универсальной биокинетической модели МАТ, меченных радиоактивными изотопами металлов

| Откуда       | Куда               | Коэффициент перехода, сут <sup>-1</sup> |
|--------------|--------------------|-----------------------------------------|
| 1            | 2                  | 3                                       |
| Кровь 1      | Почки 1            | 7,69E-04                                |
| Кровь 1      | Почки 2            | 7,69E-04                                |
| Кровь 1      | Печень 1           | 4,18E-02                                |
| Кровь 1      | Печень 2           | 4,18E-02                                |
| Кровь 1      | Селезенка 1        | 3,10E-03                                |
| Кровь 1      | Селезенка 2        | 3,10E-03                                |
| Кровь 1      | Желудок            | 1,50E-03                                |
| Кровь 1      | Легкие 1           | 7,39E-04                                |
| Кровь 1      | Легкие 2           | 7,39E-04                                |
| Кровь 1      | Пов. кости 1       | 6,65E-04                                |
| Кровь 1      | Пов. кости 2       | 6,65E-04                                |
| Кровь 1      | Сердечная стенка 1 | 2,56E-04                                |
| Кровь 1      | Сердечная стенка 2 | 2,56E-04                                |
| Кровь 1      | ККМ 1              | 3,33E-02                                |
| Кровь 1      | ККМ 2              | 3,33E-02                                |
| Кровь 1      | Щитов. железа 1    | 1,28E-04                                |
| Кровь 1      | Щитов. железа 2    | 1,28E-04                                |
| Кровь 1      | Др. органы 1       | 7,99E-02                                |
| Кровь 1      | Др. органы 2       | 7,99E-02                                |
| Почки 1      | Кровь 2            | 9,24E-01                                |
| Почки 2      | Кровь 2            | 1,21E-01                                |
| Печень 1     | Кровь 2            | 9,24E-01                                |
| Печень 2     | Кровь 2            | 1,21E-01                                |
| Селезенка 1  | Кровь 2            | 9,24E-01                                |
| Селезенка 2  | Кровь 2            | 1,21E-01                                |
| ККМ 1        | Кровь 2            | 6,90E-01                                |
| ККМ 2        | Кровь 2            | 1,73E-01                                |
| Желудок      | Кровь 2            | 1,04E+00                                |
| Легкие 1     | Кровь 2            | 9,24E-01                                |
| Легкие 2     | Кровь 2            | 1,21E-01                                |
| Пов. кости 1 | Кровь 2            | 9,24E-01                                |
| Пов. кости 2 | Кровь 2            | 1,21E-01                                |

| 1                      | 2                      | 3        |
|------------------------|------------------------|----------|
| Сердечная стенка 1     | Кровь 2                | 9,24E-01 |
| Сердечная стенка 2     | Кровь 2                | 1,21E-01 |
| Щитов. железа 1        | Кровь 2                | 9,93E-01 |
| Щитов. железа 2        | Кровь 2                | 1,16E-01 |
| Др. органы 1           | Кровь 2                | 9,24E-01 |
| Др. органы 2           | Кровь 2                | 1,21E-01 |
| Печень 1               | Тонкий кишечник        | 9,24E-04 |
| Печень 2               | Тонкий кишечник        | 9,24E-04 |
| Кровь 2                | Мочевой пузырь         | 5,33E+01 |
| Мочевой пузырь         | Моча                   | 1,20E+01 |
| Кровь 1                | Восх. толстый кишечник | 1,29E-02 |
| Желудок                | Тонкий кишечник        | 2,40E+01 |
| Тонкий кишечник        | Восх. толстый кишечник | 6,00E+00 |
| Тонкий кишечник        | Кровь 2                | 3,16E-01 |
| Восх. толстый кишечник | Нисх. толстый кишечник | 2,00E+00 |
| Нисх. толстый кишечник | Ректосигм. кишка       | 2,00E+00 |
| Ректосигм. кишка       | Кал                    | 2,00E+00 |

### 3.2. Верификация универсальной биокинетической модели меченых МАТ

#### 3.2.1. Технеций-99m

Для любой разработанной модели желательнее провести сопоставление результатов выполненных по ней расчетов с независимыми источниками информации. В работе [34] было проведено сопоставление расчетов для МАТ, меченных  $^{99m}\text{Tc}$ , выполненных по модели, представленной на рис. 3, со справочными данными, приведенными в [5], а также с расчетами, выполненными на основании данных [5], но с использованием более современной версии программы IDAC Dose 2.1. Результаты всех расчетов хорошо согласуются между собой. Между расчетами с использованием программ IDAC Dose 1.0 и IDAC 2.1 наблюдалась небольшая разница из-за различий в характеристиках фантомов, используемых в каждой версии. Тем не менее для настоящей работы было принято решение сопоставить данные расчетов по универсальной биокинетической модели МАТ с оценками поглощенных доз, приведенных в [5].

Продукт распада  $^{99}\text{Mo}$ – $^{99m}\text{Tc}$  является, наверное, самым распространенным изотопом в ядерной медицине для диагностической визуализации [5]. Радионуклид  $^{99m}\text{Tc}$  широко используется в ядерной медицине, поскольку он может быть химически включен в низкомолекулярные лиганды, белки и моноклональные антитела, которые концентрируются в определенных органах или тканях при введении в организм. Этот изотоп имеет период полураспада 6,015 ч и испускает фотоны с энергией 140 кэВ [35]. Такая энергия фотонов идеально подходит для эффективного обнаружения ОФЭКТ гамма-камерами [36].

Основным способом получения  $^{99m}\text{Tc}$  является его извлечение из генератора, содержащего материнский радионуклид  $^{99}\text{Mo}$ . Существует два основных процесса производства  $^{99}\text{Mo}$ : деление  $^{235}\text{U}$  и захват нейтронов изотопом  $^{98}\text{Mo}$ . При делении  $^{235}\text{U}$  образуется большое количество продуктов деления, в том числе  $^{99}\text{Mo}$ . Сечение деления  $^{235}\text{U}$  на тепловых нейтронах составляет примерно 600 барн. Из них примерно 6,1 %, или около 37 барн, приходится на образование  $^{99}\text{Mo}$ . Сечение реакции  $^{98}\text{Mo}(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$  составляет для тепловых нейтронов около 0,13 барн, что почти в 300 раз меньше, чем в процессе деления. Поэтому удельная активность  $^{99}\text{Mo}$ , образующегося при делении, на 2–4 порядка выше, чем при захвате нейтронов [36].

В научной литературе опубликован ряд подходов по производству  $^{99}\text{Mo}$ , а также по прямому производству  $^{99m}\text{Tc}$  на ускорителях. Один подход, основанный на использовании ускорителей, по существу, имитирует технологию производства на реакторе, в том смысле, что ускоритель является источником нейтронов, которые затем используются для обеспечения процесса деления в blankets  $^{235}\text{U}$ , окружающем источник нейтронов. Однако для того, чтобы конкурировать с нейтронными потоками, генерируемыми реактором в требуемой геометрии, мощностей существующих ускорителей явно недостаточно [36]. Другим подходом может быть использование электронных пучков для генерации фотонов с высокой энергией, которые, в свою очередь, будут использоваться для инициирования ядерной реакции  $^{100}\text{Mo}(g, n)^{99}\text{Mo}$  на обогащенном молибдене. Здесь, однако, имеют место те же проблемы, что и упоминались выше. Для того чтобы иметь возможность производить достаточные активности  $^{99}\text{Mo}$ , требуются очень интенсивные потоки, что трудно реализуемо технически.

Еще одной альтернативой производства  $^{99m}\text{Tc}$  является использование ускорителей протонов для реализации реакций  $^{100}\text{Mo}(p, pn)^{99}\text{Mo}$  и  $^{100}\text{Mo}(p, 2n)^{99m}\text{Tc}$ . Выход  $^{99m}\text{Tc}$  по реакции  $^{100}\text{Mo}(p, 2n)^{99m}\text{Tc}$  для толстой мишени при энергии протонов 24 МэВ и времени облучения 6 ч составляет 3,24 ГБк/мкА [37].

В табл. 2 представлены дозовые коэффициенты для моноклональных антител, меченных  $^{99m}\text{Tc}$  и рассчитанных по универсальной биокинетической модели, представленной на рис. 4. Для  $^{99m}\text{Tc}$ , поступающего в кровоток из органов и тканей за счет биодеструкции МАТ, принималась упрощенная схема выведения из организма с мочой без повторного поглощения в органах. С учетом малого периода полураспада  $^{99m}\text{Tc}$  и длительного периода удержания МАТ в органах и тканях такое допущение не влияло на оценку доз облучения. Для сопоставления в табл. 2 также представлены справочные данные, приведенные в Публикации МКРЗ 128 [5].

Как видно из приведенных в табл. 2 результатов расчета, подавляющее число дозовых коэффициентов для органов и тканей принципиально не отличается от дозовых коэффициентов, приведенных в Публикации МКРЗ 128. Причинами различий могут быть различия в параметрах модели и в фантомах, используемых при расчете доз в программах IDAC Dose 1.0 и IDAC Dose 2.1, используемых в Публикации МКРЗ и в настоящей работе соответственно. Значимые различия в дозовых коэффициентах наблюдались лишь для таких органов, как печень и селезенка, и в меньшей мере для почек. Это вызвано упомянутым ранее допущением, сделанным в Публикации 128 МКРЗ, о мгновенном перераспределении активности, связанной с МАТ между органами и тканями. Хорошее совпадение расчетных оценок дозовых коэффициентов по универсальной биокинетической модели МАТ, меченных радиоактивными изотопами металлов, со справочными данными МКРЗ позволяет судить о корректности данной модели.

Таблица 2. Дозовые коэффициенты для моноклональных антител, меченных  $^{99m}\text{Tc}$ , мГр/МБк

| Органы                     | Мужчины  | Женщины  | Данные МКРЗ 128 |
|----------------------------|----------|----------|-----------------|
| Надпочечники               | 1,07E-02 | 1,32E-02 | 1,00E-02        |
| Мозг                       | 2,07E-03 | 2,39E-03 | 1,40E-03        |
| Молочная железа            | 2,77E-03 | 2,81E-03 | 2,10E-03        |
| Толстый кишечник           | 8,24E-03 | 8,77E-03 | 8,90E-03        |
| Костная поверхность        | 6,54E-03 | 1,03E-02 | 1,20E-02        |
| Стенка желчного пузыря     | 4,46E-03 | 4,25E-03 | 1,50E-02        |
| Стенка сердца              | 1,69E-02 | 1,94E-02 | 5,50E-03        |
| Почки                      | 1,01E-02 | 1,21E-02 | 1,90E-02        |
| Печень                     | 1,27E-02 | 1,52E-02 | 4,50E-02        |
| Легкое                     | 1,26E-02 | 1,60E-02 | 4,90E-03        |
| Мышцы                      | 2,29E-03 | 2,87E-03 | 2,90E-03        |
| Пищевод                    | 1,13E-02 | 1,32E-02 | 2,50E-03        |
| Яичники                    | –        | 9,26E-03 | 4,00E-03        |
| Поджелудочная железа       | 1,13E-02 | 1,18E-02 | 1,10E-02        |
| Простата                   | 1,85E-03 | –        | –               |
| Ректосигмоидная кишка      | 6,57E-03 | 8,01E-03 | –               |
| Красный костный мозг       | 1,43E-02 | 2,33E-02 | 1,70E-02        |
| Слюнные железы             | 1,29E-03 | 1,37E-03 | 4,20E-03        |
| Кожа                       | 2,10E-03 | 2,86E-03 | 1,60E-03        |
| Тонкий кишечник            | 8,46E-03 | 9,95E-03 | 5,60E-03        |
| Селезенка                  | 1,12E-02 | 1,33E-02 | 6,00E-02        |
| Стенка желудка             | 1,10E-02 | 1,19E-02 | 8,40E-03        |
| Яички                      | 2,25E-03 | 0,00E+00 | 1,30E-03        |
| Тимус                      | 2,64E-03 | 2,67E-03 | 2,50E-03        |
| Щитовидная железа          | 6,14E-03 | 7,48E-03 | 4,00E-03        |
| Стенка мочевого пузыря     | 3,27E-03 | 2,94E-03 | 3,70E-03        |
| Матка/шейка матки          | –        | 2,09E-03 | 3,30E-03        |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 9,64E-03 | –        | 9,80E-03        |



### 3.2.2. Индий-111

Верификация расчетов с использованием  $^{99m}\text{Tc}$  имеет недостаток: данный радионуклид обладает малым периодом полураспада 6,015 ч. Для сопоставления дозовых коэффициентов, рассчитанных по предложенной модели, со справочными или литературными данными желательнее рассматривать радионуклид, имеющий период полураспада, сопоставимый с периодом полувыведения меченых МАТ из кровяного русла (20–100 ч). Для этих целей хорошо подходит радионуклид  $^{111}\text{In}$ , достаточно давно используемый для мечения МАТ [14]. Радионуклид  $^{111}\text{In}$  претерпевает электронный захват, имеет период полураспада 2,805 сут и испускает два  $\gamma$ -кванта с энергиями 171 (90,7 %) и 245 (94,1 %) кэВ [35]. Эти характеристики делают данный радионуклид весьма привлекательным для ОФЭКТ-визуализации при использовании МАТ, меченных  $^{111}\text{In}$ .

Радионуклид  $^{111}\text{In}$  обычно получают путем бомбардировки обогащенной или природной кадмиевой мишени протонами или дейтронами либо путем бомбардировки серебряной мишени  $\alpha$ -частицами [38]. На ранних этапах, в конце 1950-х гг., совместное производство радионуклида осуществлялось Санкт-Петербургским государственным университетом и Ок-Риджской национальной лабораторией (ORNL). Работа проводилась на циклотроне с фиксированной энергией, поэтому были доступны данные только для бомбардировки кадмиевой мишени дейтронами с энергией 15 МэВ с образованием  $^{111}\text{In}$ . Соответствующий выход толстой мишени был оценен как 666 кБк/мкА·ч с погрешностью ~66 %. В 1970-х гг.  $^{111}\text{In}$  получали при облучении протонами толстой мишени из обогащенного  $^{111}\text{CdO}$  ( $^{111}\text{Cd} > 96,5 \%$ ), при этом энергия бомбардирующих протонов на поверхности толстой мишени составила около 16 МэВ. Расчетный выход  $^{111}\text{In}$  для толстой мишени составил  $19,0 \pm \pm 2,2$  МБк/мкА·ч. Использование обогащенной мишени  $^{111}\text{Cd}$  свело к минимуму образование мешающего долгоживущего изотопа  $^{114m}\text{In}$  (49,51 сут). Помимо реакций, индуцированных протонами, в 1970-х гг. было предпринято несколько попыток получения  $^{111}\text{In}$  бомбардировкой мишеней из Cd или Ag  $\alpha$ -частицами. На медную пластину помещалась фольга из натурального серебра толщиной 0,05 мм, покрытая родием толщиной 0,012 мм. В качестве мишени использовалась вся сборка. Выход  $^{111}\text{In}$  составил 7,4 МБк/мкА·ч при бомбардировке  $\alpha$ -частицами с энергией 30 МэВ. В результате реакции  $^{107}\text{Ag}(\alpha, 2n)$  также образовалось большое количество  $^{109}\text{In}$ , поэтому перед химическим разделением мишень выдерживали в течение 36 ч [38].

Расчеты дозовых коэффициентов для МАТ, меченных  $^{111}\text{In}$ , производились как для хелатной формы высвобождения радионуклида при биодеструкции МАТ (универсальная модель), так и для ионной формы (нуклид-специфическая модель). Характерно, что в Публикации МКРЗ 128 [5] для МАТ, меченных  $^{111}\text{In}$ , рекомендовано рассматривать именно ионную форму. В связи с этим была специально разработана биокинетическая модель МАТ, меченных изотопами индия (рис. 5). Как для данной модели, так и для последующих скорости переходов между компартаментами для МАТ были взяты либо из универсальной модели (табл. 1), либо (для ионной формы высвобождения) из публикаций МКРЗ [22–25]. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{111}\text{In}$ , приведены в табл. 3.

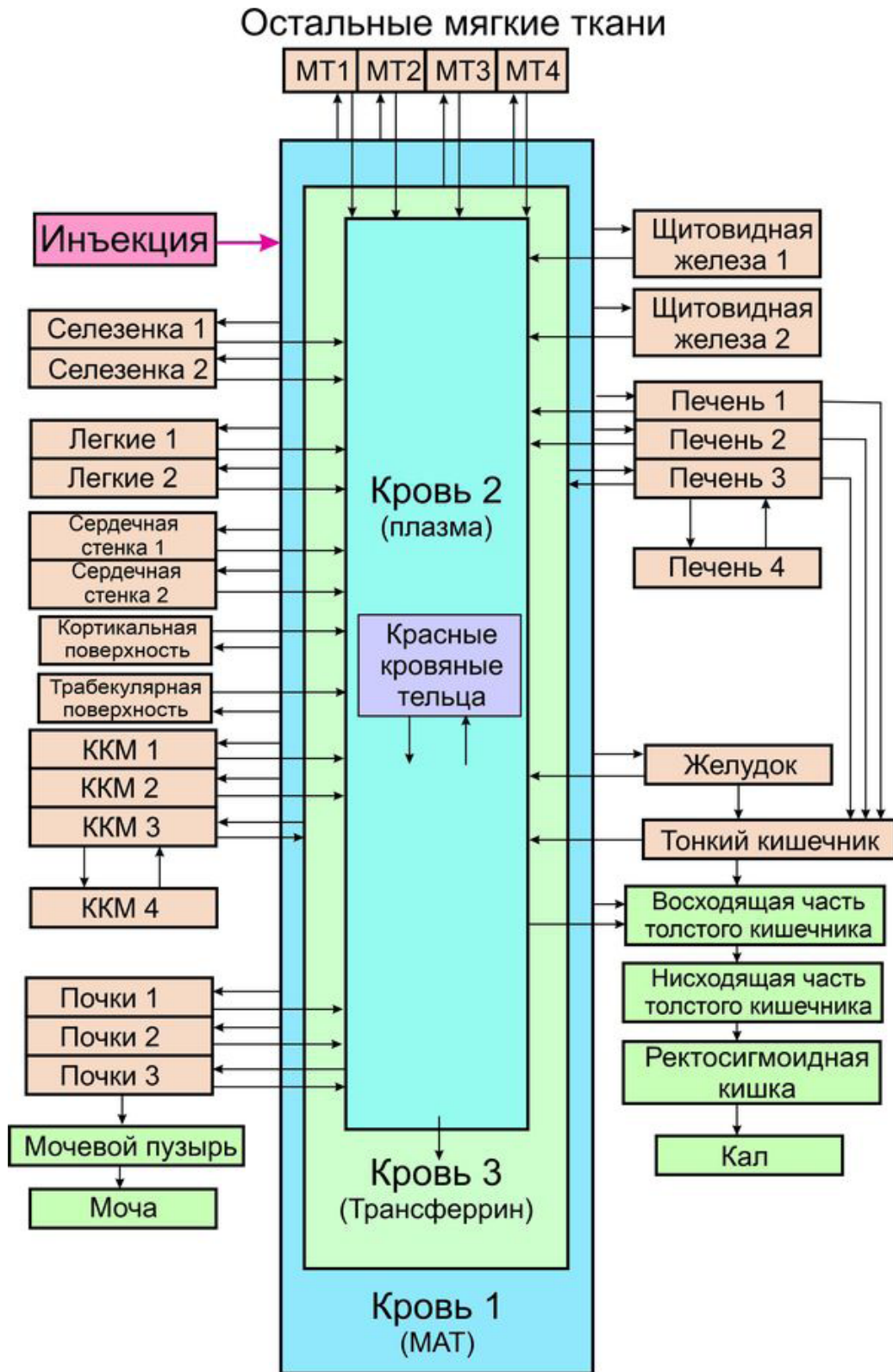


Рис. 5. Биокинетическая модель МАТ, меченных изотопами индия, учитывающая ионную форму высвобождения радионуклида при биодеструкции

Таблица 3. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{111}\text{In}$ , мГр/МБк

| Органы                     | Универсальная модель |          | Нуклид-специфическая модель |          | МКРЗ 128 |
|----------------------------|----------------------|----------|-----------------------------|----------|----------|
|                            | Мужч.                | Женщ.    | Мужч.                       | Женщ.    |          |
| Надпочечники               | 2,52E-01             | 3,28E-01 | 3,61E-01                    | 4,66E-01 | 3,10E-01 |
| Мозг                       | 5,20E-02             | 6,10E-02 | 8,30E-02                    | 9,60E-02 | 5,70E-02 |
| Молочная железа            | 7,10E-02             | 7,60E-02 | 1,05E-01                    | 1,14E-01 | 6,90E-02 |
| Толстый кишечник           | 1,76E-01             | 1,88E-01 | 2,37E-01                    | 2,52E-01 | 1,40E-01 |
| Костная поверхность        | 1,40E-01             | 2,09E-01 | 1,93E-01                    | 2,79E-01 | 3,20E-01 |
| Стенка желчного пузыря     | 2,02E-01             | 2,14E-01 | 3,16E-01                    | 3,45E-01 | 3,80E-01 |
| Стенка сердца              | 3,32E-01             | 3,86E-01 | 4,11E-01                    | 4,78E-01 | 1,60E-01 |
| Почки                      | 2,20E-01             | 2,64E-01 | 3,57E-01                    | 4,26E-01 | 8,00E-01 |
| Печень                     | 3,62E-01             | 4,35E-01 | 5,13E-01                    | 6,17E-01 | 1,10E+00 |
| Легкое                     | 2,43E-01             | 3,08E-01 | 3,11E-01                    | 3,92E-01 | 1,40E-01 |
| Мышцы                      | 6,10E-02             | 7,70E-02 | 9,50E-02                    | 1,19E-01 | 9,60E-02 |
| Пищевод                    | 2,30E-01             | 2,72E-01 | 3,03E-01                    | 3,56E-01 | 8,60E-02 |
| Яичники                    | –                    | 1,93E-01 | –                           | 2,55E-01 | 1,20E-01 |
| Поджелудочная железа       | 2,56E-01             | 2,66E-01 | 3,57E-01                    | 3,75E-01 | 2,90E-01 |
| Простата                   | 7,10E-02             | –        | 9,60E-02                    | –        | –        |
| Ректосигмоидная кишка      | 1,34E-01             | 1,63E-01 | 1,75E-01                    | 2,16E-01 | –        |
| Красный костный мозг       | 3,10E-01             | 4,78E-01 | 4,15E-01                    | 6,23E-01 | 4,10E-01 |
| Кожа                       | 4,90E-02             | 6,40E-02 | 7,30E-02                    | 9,30E-02 | 5,40E-02 |
| Тонкий кишечник            | 1,69E-01             | 2,07E-01 | 2,33E-01                    | 2,84E-01 | 1,50E-01 |
| Селезенка                  | 2,87E-01             | 3,40E-01 | 3,47E-01                    | 4,13E-01 | 1,10E+00 |
| Стенка желудка             | 2,28E-01             | 2,57E-01 | 3,05E-01                    | 3,46E-01 | 1,60E-01 |
| Яички                      | 5,50E-02             | –        | 8,60E-02                    | –        | 4,80E-02 |
| Тимус                      | 7,60E-02             | 8,40E-02 | 1,16E-01                    | 1,32E-01 | 8,60E-02 |
| Щитовидная железа          | 1,37E-01             | 1,67E-01 | 1,77E-01                    | 2,15E-01 | 6,60E-02 |
| Стенка мочевого пузыря     | 1,18E-01             | 1,15E-01 | 1,18E-01                    | 1,17E-01 | 7,80E-02 |
| Матка/шейка матки          | –                    | 8,30E-02 | –                           | 1,15E-01 | 1,10E-01 |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 2,12E-01             |          | 2,83E-01                    |          | 2,20E-01 |

Представленные в табл. 3 результаты расчетов показывают, что поглощенные дозы в органах и тканях, рассчитанные в предположении ионной формы высвобождения радионуклида  $^{111}\text{In}$  при биодеструкции (рис. 5), имеют более высокое значение, чем дозы, рассчитанные в предположении хелатной формы высвобождения радионуклида. Для ряда органов рассчитанные значения поглощенных доз несколько выше, чем значения, приведенные в Публикации 128 МКРЗ, для таких органов, как печень, почки и селезенка, расчетные значения, наоборот, в два раза ниже. Повышение расчетных доз по сравнению со справочными данными в первую очередь обусловлено облучением органов и тканей от такого компартмента, как кровь,

в котором радионуклид, связанный с МАТ, находится достаточно длительное время. Как и в случае с МАТ, меченных  $^{99m}\text{Tc}$ , повышенные значения дозовых коэффициентов на печень, почки и селезенку обусловлены принятыми в Публикации МКРЗ 128 допущениями о динамике перераспределения активности после инъекции радиофармпрепарата в кровь.

### 3.2.3. Цирконий-89

Приведенные выше примеры продемонстрировали, что предположение о практически мгновенном переходе активности, связанной с МАТ, из кровяного русла в органы и ткани приводит к более высоким оценкам поглощенных доз для паренхиматозных органов – печени, почек и селезенки. В связи с этим было принято решение сопоставить значения поглощенных доз, рассчитанных по универсальной биокинетической модели меченых МАТ и модели, учитывающей выведение радионуклида из органов в ионной форме, с результатами оценок, сделанных на основе прямых измерений динамики радионуклида  $^{89}\text{Zr}$  в органах человека [20, 21].

Радионуклид  $^{89}\text{Zr}$  распадается с периодом полураспада 78,41 ч посредством позитронной эмиссии и электронного захвата (ЭЗ). В промежуточном состоянии образуется  $^{89m}\text{Y}$ , который, в свою очередь, с периодом полураспада 15,7 с, распадается до стабильного  $^{89}\text{Y}$  с испусканием гамма-кванта с энергией 909 кэВ [35]. Относительно низкая средняя энергия излучаемых позитронов 395,5 кэВ (максимальная 0,900 МэВ) приводит к высокому разрешению ПЭТ-изображения, а разница энергий между фотонами гамма-излучения 511 кэВ, образующегося вследствие аннигиляции протона и электрона, и линией 909 кэВ позволяет надежно разделять гамма-кванты по энергии.

Производство  $^{89}\text{Zr}$  для ПЭТ-визуализации в течение последних десятилетий традиционно ведется на циклотронах по реакциям  $^{89}\text{Y}(p, n)^{89}\text{Zr}$  и  $^{89}\text{Y}(d, 2n)^{89}\text{Zr}$  [39–41]. Поскольку иттрий имеет только один стабильный изотоп, а продукт можно получить относительно чистым при низкой энергии протонов, реакция  $^{89}\text{Y}(p, n)^{89}\text{Zr}$  идеальна для производства  $^{89}\text{Zr}$ . При энергии протонов, равной 14 МэВ, и токе пучка 100 мкА в течение часа нарабатывалось 4,8 ГБк  $^{89}\text{Zr}$  [40]. Другой реакцией, используемой для производства  $^{89}\text{Zr}$  в циклотроне, является реакция  $^{89}\text{Y}(d, 2n)^{89}\text{Zr}$ . Обычно в этой реакции применяется мишень из иттрия, которую облучают пучком дейтронов с энергией 16 МэВ. Образующийся  $^{89}\text{Zr}$  очищается и отделяется от мишени с помощью ионообменной хроматографии. Однако в использовании обоих методов имеется одна проблема. Из полученного  $^{89}\text{Zr}$  необходимо исключить изотопную примесь  $^{88}\text{Zr}$  с периодом полураспада 83,4 сут и его дочерний изотоп  $^{88}\text{Y}$  с периодом полураспада 106,6 сут, которые образуются в результате реакций  $(p, 2n)$  или  $(d, 3n)$ .

В связи с этим возникает определенный интерес к производству  $^{89}\text{Zr}$  при помощи фотоядерных реакций. Рассматривалось получение при помощи тормозного излучения ускорителя электронов с энергией 55 МэВ по реакциям  $^{nat}\text{Nb}((\gamma, 4n) + (\gamma, p3n))^{89}\text{Nb} \rightarrow ^{89}\text{Zr}$ ,  $^{92}\text{Mo}((\gamma, 3n) + (\gamma, p2n))^{89}\text{Nb} \rightarrow ^{89}\text{Zr}$  и  $^{94}\text{Mo}(\gamma, \alpha n)^{89}\text{Zr}$  [42]. Было определено, что после облучения 1 г природной ниобиевой мишени током 1 мкА в течение 1 ч образовалось 300 кБк  $^{89}\text{Zr}$ . С практической точки зрения такой выход радионуклида достаточно мал. Однако следует обратить внимание на малый выход  $^{88}\text{Y}$ , дочернего изотопа  $^{88}\text{Zr}$ . В [42] было показано, что вклад  $^{88}\text{Zr}$  в активность мишени облученного ниобия составляет 10<sup>-</sup> от активности  $^{89}\text{Zr}$ , а активность  $^{88}\text{Zr}$  в мишени облученного молибдена составляет менее 4×10<sup>-4</sup> от активности  $^{89}\text{Zr}$ .

Расчеты дозовых коэффициентов для моноклональных антител, меченных  $^{89}\text{Zr}$ , как и в предыдущем случае, производились для двух вариантов биокинетиче-

ской модели – хелатной и ионной форм высвобождения радионуклида при биодеструкции МАТ. Схема биокинетической модели  $^{89}\text{Zr}$  для ионной формы высвобождения радионуклида представлена на рис. 6. Как показал дальнейший анализ, данная биокинетическая модель при использовании соответствующих коэффициентов перехода может быть использована для описания поведения МАТ, меченных изотопами ниобия и иттрия.

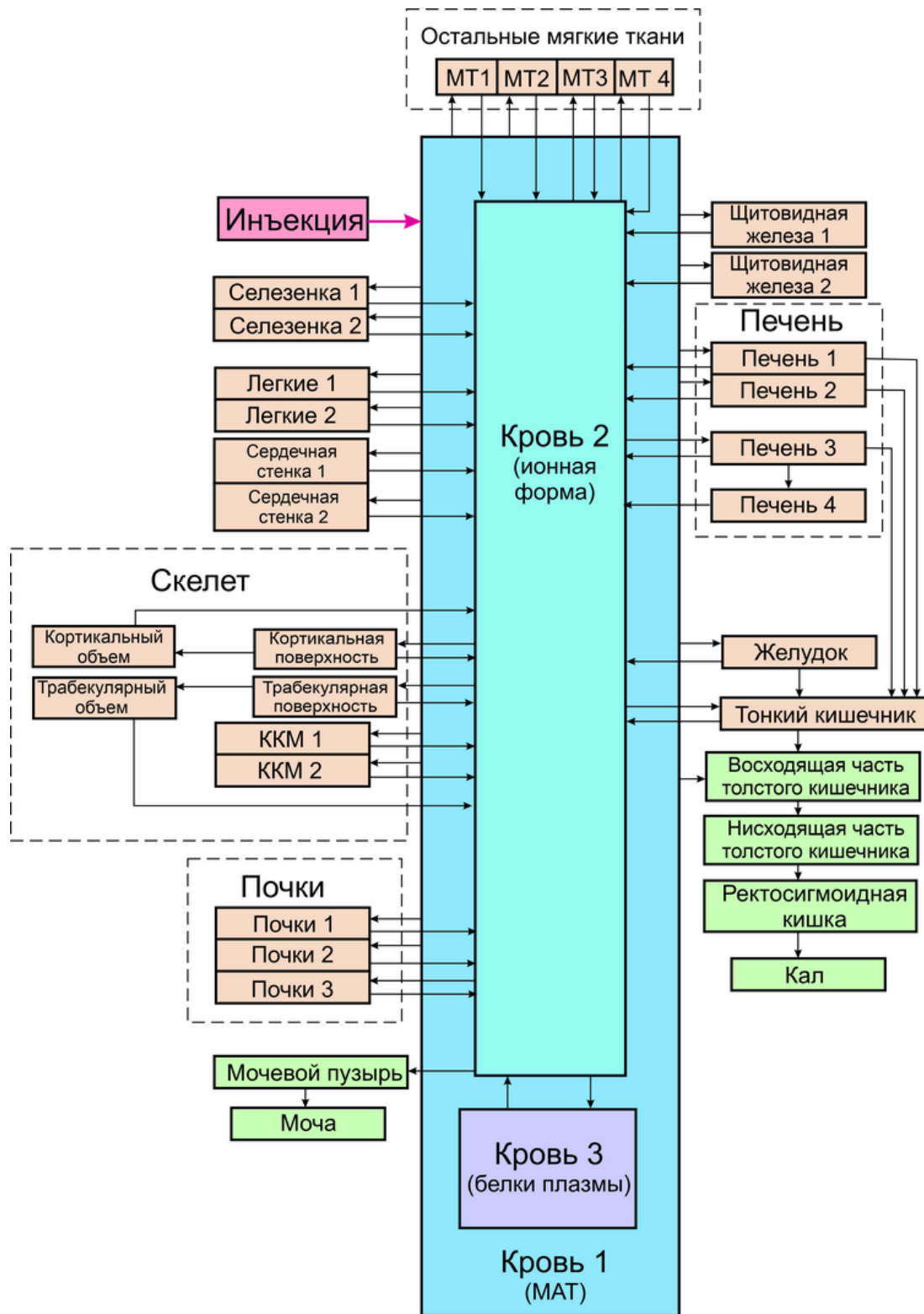


Рис. 6. Биокинетическая модель МАТ, меченных изотопами циркония, ниобия и иттрия, учитывающая ионную форму высвобождения радионуклида при биодеструкции

В работах [20, 21] на основе изучения динамики радионуклида  $^{89}\text{Zr}$  в организме пациентов, при помощи программного пакета OLINDA 1.1, были сделаны оценки поглощенных доз в отдельных органах и тканях. В табл. 4 представлено сопоставление результатов расчетов, сделанных в настоящей работе, с результатами независимой оценки поглощенных доз [20, 21].

Таблица 4. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{89}\text{Zr}$ , мГр/МБк

| Органы                 | Универсальная модель |          | Нуклид-специфическая модель |          | Данные [20] |          | Данные [21] |
|------------------------|----------------------|----------|-----------------------------|----------|-------------|----------|-------------|
|                        | Мужч.                | Женщ.    | Мужч.                       | Женщ.    | Мужч.       | Женщ.    |             |
| 1                      | 2                    | 3        | 4                           | 5        | 6           | 7        | 8           |
| Надпочечники           | 6,47E-01             | 8,65E-01 | 9,13E-01                    | 1,21E+00 | –           | –        | 3,77E-01    |
| Мозг                   | 1,48E-01             | 1,73E-01 | 2,72E-01                    | 3,38E-01 | –           | –        | 4,68E-02    |
| Молочная железа        | 2,20E-01             | 2,26E-01 | 3,27E-01                    | 3,44E-01 | –           | –        | –           |
| Толстый кишечник       | 4,59E-01             | 4,96E-01 | 6,48E-01                    | 7,05E-01 | –           | –        | –           |
| Костная поверхность    | 3,66E-01             | 5,43E-01 | 1,23E+00                    | 1,65E+00 | –           | –        | 1,26E-01    |
| Стенка желчного пузыря | 5,39E-01             | 5,81E-01 | 7,08E-01                    | 7,96E-01 | –           | –        | 6,15E-01    |
| Стенка сердца          | 9,41E-01             | 1,15E+00 | 1,29E+00                    | 1,57E+00 | –           | –        | 3,32E-01    |
| Почки                  | 5,70E-01             | 6,93E-01 | 8,33E-01                    | 1,01E+00 | 8,15E-01    | 1,18E+00 | 5,50E-01    |
| Нисх. толстый кишечник | 4,73E-01             | 5,18E-01 | 6,72E-01                    | 7,45E-01 | –           | –        | 2,32E-01    |
| Печень                 | 9,44E-01             | 1,14E+00 | 1,24E+00                    | 1,51E+00 | 1,25E+00    | 1,35E+00 | 1,94E+00    |
| Легкое                 | 6,39E-01             | 8,12E-01 | 9,03E-01                    | 1,14E+00 | 6,28E-01    | 9,44E-01 | 2,25E-01    |
| Мышцы                  | 1,73E-01             | 2,14E-01 | 2,90E-01                    | 3,55E-01 | –           | –        | 1,19E-01    |
| Пищевод                | 6,00E-01             | 7,16E-01 | 8,56E-01                    | 1,02E+00 | –           | –        | –           |
| Яичники                | –                    | 4,94E-01 | –                           | 7,36E-01 | –           | –        | 1,60E-01    |
| Поджелудочная железа   | 6,53E-01             | 6,95E-01 | 9,05E-01                    | 9,84E-01 | –           | –        | 3,71E-01    |
| Ректосигмоидная кишка  | 3,50E-01             | 4,25E-01 | 5,72E-01                    | 6,85E-01 | –           | –        | –           |

Окончание табл. 4

| 1                          | 2        | 3        | 4        | 5        | 6        | 7        | 8        |
|----------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Красный костный мозг       | 8,31E-01 | 1,28E+00 | 1,24E+00 | 1,86E+00 | 7,00E-02 | 9,00E-02 | 1,37E-01 |
| Восх. толстый кишечник     | 5,00E-01 | 5,08E-01 | 6,61E-01 | 6,76E-01 | –        | –        | 3,59E-01 |
| Кожа                       | 1,43E-01 | 1,82E-01 | 2,32E-01 | 2,89E-01 | –        | –        | 7,58E-02 |
| Стенка тонкой кишки        | 4,36E-01 | 5,38E-01 | 6,29E-01 | 7,71E-01 | –        | –        | 3,25E-01 |
| Селезенка                  | 7,48E-01 | 8,93E-01 | 9,91E-01 | 1,17E+00 | 6,72E-01 | 7,66E-01 | 1,21E+00 |
| Стенка желудка             | 5,85E-01 | 6,71E-01 | 8,14E-01 | 9,32E-01 | –        | –        | 2,57E-01 |
| Яички                      | 1,52E-01 | –        | 2,53E-01 | –        | –        | –        | 5,91E-02 |
| Тимус                      | 2,08E-01 | 2,31E-01 | 3,34E-01 | 3,76E-01 | –        | –        | 1,12E-01 |
| Щитовидная железа          | 3,68E-01 | 4,43E-01 | 5,27E-01 | 6,36E-01 | 9,15E-01 | 1,12E+00 | 6,58E-02 |
| Стенка мочевого пузыря     | 3,17E-01 | 3,17E-01 | 3,54E-01 | 3,52E-01 | –        | –        | 9,40E-02 |
| Матка/шейка матки          | –        | 2,23E-01 | –        | 3,42E-01 | –        | –        | 1,38E-01 |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 5,63E-01 |          | 8,11E-01 |          | 5,34E-01 | 6,63E-01 | 2,64E-01 |

При сопоставлении данных, представленных в табл. 4, необходимо учитывать, что результаты оценок дозовых коэффициентов, полученных в [20], основываются на данных по 20 пациентам (11 мужчин и 9 женщин), для каждого из которых было сделано по 4 измерения активности  $^{89}\text{Zr}$  в органах и тканях. Результаты работы [21] основаны на результатах обследования всего двух пациентов, для каждого из которых было сделано всего три сканирования. Поэтому результаты оценок дозовых коэффициентов, сделанных в [21], мы трактуем как оценочные, которые необходимо рассматривать только совместно с результатами работы [20]. В целом наблюдается хорошее согласие результатов расчетов по биокинетическим моделям с клиническими данными за исключением дозовых коэффициентов на красный костный мозг, которые различаются на порядок величины. Согласно данным [20], дозы на красный костный мозг были рассчитаны не на основе прямых измерений резидентного времени в органах и тканях, а с использованием неких теоретических подходов на основе данных по изменению активности в отобранных образцах крови. По-видимому, этим и объясняется наблюдаемое существенное различие.

Проведенная верификация универсальной биокинетической модели меченых моноклональных антител для двух вариантов модели – хелатной и ионной форм высвобождения радионуклида при биодеструкции МАТ – показала хорошее согласие выполненных по обоим вариантам расчетов со справочными данными, представленными в Публикации 128 МКРЗ, и данными прямых клинических исследований.

Поэтому эти подходы и модели были применены для оценки дозовых коэффициентов МАТ, меченных другими перспективными радионуклидами, пригодными для использования при ОФЭКТ- и ПЭТ-визуализации.

### 3.3. Моноклональные антитела, меченные ниобием-90

Изотоп  $^{90}\text{Nb}$  может представлять интерес в качестве метки для РФП на основе МАТ. Период полураспада  $^{90}\text{Nb}$  составляет 14,6 ч, что может быть рассмотрено как достаточно приемлемое, хотя и не оптимальное значение для меченых интактных МАТ, но вполне соответствующее для меченых фрагментов МАТ, имеющих более быструю биокинетику. Распад  $^{90}\text{Nb}$  идет с испусканием позитронов (53,7 %) или по схеме электронного захвата. Средняя энергия позитронов составляет 662 кэВ при максимальной энергии 1,50 МэВ. Кроме аннигиляционного излучения в спектре фотонного излучения  $^{90}\text{Nb}$  присутствуют кванты с энергиями 1,13 МэВ (выход 92,7 %), 2,19 МэВ (18,0 %) и 2,23 МэВ (82,0 %) [35]. Несмотря на столь интенсивное сопутствующее  $\gamma$ -излучение,  $^{90}\text{Nb}$  рассматривается как перспективный нуклид для визуализации и количественной оценки процессов со средней и медленной кинетикой, таких как накопление в опухоли антител, фрагментов антител, полимеров или наночастиц [43, 44].

На сегодняшний день количество публикаций о производстве  $^{90}\text{Nb}$  для ПЭТ ограничено. Наиболее изучен путь  $^{90}\text{Zr} (p, n)^{90}\text{Nb}$  (порог реакции 6,970 МэВ) при протонном облучении фольги природного циркония [43, 45]. Хотя природное содержание  $^{90}\text{Zr}$  составляет всего 51,45 %, сообщается о достижении радионуклидной чистоты более 97 % в конце бомбардировки. Второстепенные изотопные примеси составили:  $^{92\text{m}}\text{Nb} (T_{1/2} = 10,2 \text{ сут}) - 1,64 \%$ ;  $^{95}\text{Nb} (T_{1/2} = 35,0 \text{ сут}) - 0,08 \%$ ;  $^{95\text{m}}\text{Nb} (T_{1/2} = 3,6 \text{ сут}) - 0,29 \%$  и  $^{96}\text{Nb} (T_{1/2} = 23,35 \text{ ч}) - 0,88 \%$  [43, 45]. Использование изотопно-обогащенного  $^{90}\text{Zr}$  позволит уменьшить образование других радиоизотопов ниобия, но при этом потребуются более сложные методы изготовления мишеней. При энергии протонов 17,5 МэВ выход активности  $^{90}\text{Nb}$  при облучении в течение одного часа составил  $145 \pm 10 \text{ МБк/мкА} \cdot \text{ч}$  [43]. Для меченых МАТ ритуксимаб в качестве бифункционального хелатора успешно использовали десферриоксамин [43, 44].

Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{90}\text{Nb}$ , приведены в табл. 5.

Таблица 5. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{90}\text{Nb}$ , мГр/МБк

| Органы                 | Универсальная модель |          | Нуклид-специфическая модель |          |
|------------------------|----------------------|----------|-----------------------------|----------|
|                        | Мужч.                | Женщ.    | Мужч.                       | Женщ.    |
| 1                      | 2                    | 3        | 4                           | 5        |
| Надпочечники           | 6,09E-01             | 7,93E-01 | 6,47E-01                    | 8,35E-01 |
| Мозг                   | 1,37E-01             | 1,60E-01 | 1,44E-01                    | 1,69E-01 |
| Молочная железа        | 2,00E-01             | 1,99E-01 | 2,13E-01                    | 2,14E-01 |
| Толстый кишечник       | 4,54E-01             | 4,94E-01 | 4,74E-01                    | 5,14E-01 |
| Костная поверхность    | 3,57E-01             | 5,51E-01 | 3,72E-01                    | 5,73E-01 |
| Стенка желчного пузыря | 3,41E-01             | 3,50E-01 | 3,63E-01                    | 3,74E-01 |



Окончание табл. 5

| 1                          | 2        | 3        | 4        | 5        |
|----------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Стенка сердца              | 1,20E+00 | 1,51E+00 | 1,28E+00 | 1,61E+00 |
| Почки                      | 5,66E-01 | 6,87E-01 | 6,32E-01 | 7,63E-01 |
| Нисх. толстый кишечник     | 4,64E-01 | 5,02E-01 | 4,88E-01 | 5,24E-01 |
| Печень                     | 7,77E-01 | 9,42E-01 | 8,12E-01 | 9,84E-01 |
| Легкое                     | 7,16E-01 | 9,16E-01 | 7,46E-01 | 9,55E-01 |
| Мышцы                      | 1,55E-01 | 1,92E-01 | 1,65E-01 | 2,03E-01 |
| Пищевод                    | 6,27E-01 | 7,56E-01 | 6,57E-01 | 7,91E-01 |
| Яичники                    | –        | 5,19E-01 | –        | 5,31E-01 |
| Поджелудочная железа       | 6,27E-01 | 6,81E-01 | 6,58E-01 | 7,16E-01 |
| Простата                   | 1,32E-01 | –        | 1,22E-01 | –        |
| Ректосигмоидная кишка      | 3,49E-01 | 4,31E-01 | 3,54E-01 | 4,39E-01 |
| Красный костный мозг       | 8,46E-01 | 1,36E+00 | 8,71E-01 | 1,40E+00 |
| Восх. толстый кишечник     | 4,95E-01 | 5,18E-01 | 5,19E-01 | 5,42E-01 |
| Кожа                       | 1,36E-01 | 1,76E-01 | 1,44E-01 | 1,85E-01 |
| Тонкий кишечник            | 4,49E-01 | 5,46E-01 | 4,67E-01 | 5,68E-01 |
| Селезенка                  | 6,92E-01 | 8,27E-01 | 7,18E-01 | 8,59E-01 |
| Стенка желудка             | 5,88E-01 | 6,69E-01 | 6,16E-01 | 7,01E-01 |
| Яички                      | 1,43E-01 | –        | 1,52E-01 | –        |
| Тимус                      | 1,73E-01 | 1,82E-01 | 1,86E-01 | 1,97E-01 |
| Щитовидная железа          | 3,54E-01 | 4,33E-01 | 3,68E-01 | 4,49E-01 |
| Стенка мочевого пузыря     | 2,42E-01 | 2,38E-01 | 1,99E-01 | 1,92E-01 |
| Матка/шейка матки          | –        | 1,53E-01 | –        | 1,43E-01 |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 5,66E-01 |          | 5,88E-01 |          |

### 3.4. Моноклональные антитела, меченные иттрием-86 и иттрием-87

Радионуклид  $^{90}\text{Y}$  вместе с  $^{131}\text{I}$  и  $^{177}\text{Lu}$  являются наиболее широко используемыми изотопами для радионуклидной терапии. Различия ядерно-физических характеристик этих радионуклидов обуславливает их потенциальные преимущества и недостатки. Более длительные периоды полураспада  $^{131}\text{I}$  и  $^{177}\text{Lu}$  (8,02 и 6,7 сут соответственно) по сравнению с периодом полураспада  $^{90}\text{Y}$  (2,7 сут) могут улучшить соотношение доз облучения между мишенью (опухолью) и критическими органами и тканями, если удаление нуклида из в мишени происходит медленнее, чем из критических тканей. Более короткий пробег  $\beta$ -частиц  $^{177}\text{Lu}$  обеспечивает лучшее облучение небольших опухолей, тогда как более существенный пробег  $\beta$ -частиц  $^{90}\text{Y}$  обеспечивает более равномерное облучение больших опухолей. Однако антитела и пептиды, меченные  $^{90}\text{Y}$ , могут создавать проблемы при лечении, если дозы облучения превышают критический предел для таких органов, как костный мозг и почки [6, 46, 47]. Поскольку  $^{90}\text{Y}$  является чистым  $\beta$ -излучателем, его биораспределение не может быть отображено с достаточной точностью для индивидуальной дозиметрии пациента, что необходимо для планирования лечения и точной оценки поглощенной

дозы у конкретных пациентов для снижения радиационных рисков. Предпринятые попытки использовать тормозное излучение, образующееся при замедлении высокоэнергетических электронов в ткани, не дало удовлетворительных результатов из-за низкого выхода фотонов и сложной природы спектра тормозного излучения  $^{90}\text{Y}$ .

Изотопы  $^{111}\text{In}$  и  $^{89}\text{Zr}$  использовались в качестве суррогатных радионуклидов при использовании ОФЭКТ и ПЭТ для визуализации поведения меченных  $^{90}\text{Y}$  РФП [6, 46]. При этом, однако, наблюдались различия в биораспределении этих радионуклидов и меченных  $^{90}\text{Y}$  антител и пептидов.

В последние годы радионуклид  $^{86}\text{Y}$  все чаще рассматривается как привлекательный суррогат для изучения поведения РФП, меченных  $^{90}\text{Y}$ , из-за его периода полураспада (14,7 ч) и высокого выхода позитронов (~33 %  $\beta^+$ ), что позволяет проводить количественную визуализацию в течение 2–3 дней [6, 46, 47]. Поскольку химические свойства  $^{86}\text{Y}$  полностью аналогичны свойствам  $^{90}\text{Y}$ , антитела и пептиды, меченные  $^{86}\text{Y}$ , имеют идентичное биораспределение с антителами и пептидами, меченными  $^{90}\text{Y}$ , и, следовательно, должны обеспечивать более точные оценки поглощенной дозы для  $^{90}\text{Y}$ .

Радионуклид  $^{86}\text{Y}$  имеет период полураспада 14,74 ч и распадается с испусканием позитронов (31,9 %) и по схеме электронного захвата. Средняя энергия позитронов составляет 0,665 МэВ, максимальная – 3,14 МэВ. Одновременно происходит интенсивное испускание  $\gamma$ -квантов (3,83 квант/распад) в диапазоне энергий от 132 кэВ до 3,88 МэВ [35]. Часть этих квантов может рассеиваться в теле пациента или окружающей аппаратуре, образуя вторичные кванты, регистрируемые в окне дискриминации с энергией 511 кэВ. Поскольку рассеянный мгновенный  $\gamma$ -квант не испускается под углом  $180^\circ$  по отношению к другому зарегистрированному  $\gamma$ -кванту, эти так называемые ложные совпадения приводят к появлению проекционных линий, которые не пересекают место распада. Эти дополнительные совпадения, возникающие в результате одиночного распада, неотличимы от совпадений с энергией 511 кэВ и не могут быть удалены с помощью метода окна задержки. Без коррекции это приводит к значительному завышению оценки удержания нуклида и получению ложной картины его распределения.

Данное обстоятельство заставило обратить внимание на еще один изотоп иттрия –  $^{87}\text{Y}$ , до сих пор пока еще достаточно редко применяемый в радиофармацевтике [47, 48]. Радионуклид  $^{87}\text{Y}$  имеет период полураспада 79,9 ч, что очень близко к периоду полураспада  $^{90}\text{Y}$  (64,1 ч). Основной вид распада  $^{87}\text{Y}$  – электронный захват с пренебрежимо малой долей (~ 0,18 %) позитронного распада. При распаде испускается  $\gamma$ -квант с энергией 485 кэВ (89,8 %). Дочерний продукт распада  $^{87}\text{Y}$  – радионуклид  $^{87\text{m}}\text{Sr}$  с периодом полураспада 2,82 ч, распадающегося по схеме изомерного перехода с испусканием  $\gamma$ -кванта с энергией 388 кэВ (82,0 %) [35]. Как отмечается в работах [47, 48], регистрация  $\gamma$ -квантов  $^{90}\text{Y}$  с относительно высокой энергией уже не представляет технической проблемы для современных гамма-камер. Кроме того, коллиматоры для квантов высокой энергии, уже разработанные для энергии 511 кэВ в качестве недорогой альтернативы ПЭТ, рекомендуется использовать, чтобы избежать проникновения через защитный экран  $\gamma$ -квантов, испускаемых дочерним продуктом распада  $^{87\text{m}}\text{Sr}$ . Для того чтобы отличить  $^{87}\text{Y}$  от его короткоживущего продукта распада  $^{87\text{m}}\text{Sr}$ , рекомендуется использовать регистрацию излучения в окне, соответствующему пику полного поглощения 485 кэВ [48].

Радионуклид  $^{86}\text{Y}$  преимущественно производится в результате ядерной реакции  $^{86}\text{Sr}(p, n)^{86}\text{Y}$  с использованием малых медицинских циклотронов (пороговая энергия 6,093 МэВ) [45, 49]. В качестве исходного материала необходим высокообогащенный  $^{86}\text{Sr}$ , чтобы предотвратить совместное производство других долгожи-

вущих радионуклидов иттрия. Из них  $^{87}\text{Y}$  и  $^{88}\text{Y}$  являются наиболее критическими. Неизбежно при облучении параллельно образуется короткоживущий изотоп  $^{86\text{m}}\text{Y}$  ( $T_{1/2} = 47,4$  мин). Поэтому перед радиохимическим отделением иттрия от стронция необходимо учитывать распад этого радионуклида, который в результате увеличит общий выход  $^{86}\text{Y}$  за счет изомерного перехода. Металлический стронций не может быть использован для подготовки мишеней, поэтому в качестве стандартных мишеней используются карбонат или оксид стронция. Обычно порошок карбоната или оксида перед облучением уплотняют с помощью гидравлического пресса в углублении в подложке мишени. Для предотвращения потерь материала мишени перед мишенью часто помещают тонкую защитную фольгу. Карбонат имеет тенденцию разлагаться в объеме с выделением  $\text{CO}_2$ , что приводит к разрушению мишени из-за изменений в кристаллической структуре, а это приводит к потере механической прочности уплотненной структуры. Таким образом, использование оксида стронция является более предпочтительным. Тем не менее выход продукции остается весьма ограниченным, поскольку эти мишени редко выдерживают ток пучка выше 20 мкА. По данным публикации МАГАТЭ [49], выход радионуклида по реакции  $^{86}\text{Sr}(p, n)^{86}\text{Y}$  для энергий протонов 14–16 МэВ составляет, в зависимости от условий облучения, 140–370 МБк/мкА·ч.

Радионуклид  $^{87}\text{Y}$  может быть получен на циклотроне по реакции  $^{87}\text{Sr}(p, n)^{87}\text{Y}$  в циклотроне. Сечение реакции  $^{87}\text{Sr}(p, n)^{87}\text{Y}$  имеет максимум при энергии протонов 12,5 МэВ и составляет около 1 барн. Выход реакции  $^{87}\text{Sr}(p, n)^{87}\text{Y}$  для толстой мишени при энергии протонов 14 МэВ равен 104 МБк/мкА·ч [50].

Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных изотопами  $^{86}\text{Y}$  и  $^{87}\text{Y}$ , приведены в табл. 6 и 7.

Таблица 6. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{86}\text{Y}$ , мГр/МБк

| Органы                 | Универсальная модель |          | Нуклид-специфическая модель |          |
|------------------------|----------------------|----------|-----------------------------|----------|
|                        | Мужч.                | Женщ.    | Мужч.                       | Женщ.    |
| 1                      | 2                    | 3        | 4                           | 5        |
| Надпочечники           | 5,16E-01             | 6,76E-01 | 5,37E-01                    | 7,04E-01 |
| Мозг                   | 1,12E-01             | 1,31E-01 | 1,21E-01                    | 1,45E-01 |
| Молочная железа        | 1,70E-01             | 1,70E-01 | 1,78E-01                    | 1,79E-01 |
| Толстый кишечник       | 3,60E-01             | 3,91E-01 | 3,71E-01                    | 4,01E-01 |
| Костная поверхность    | 3,02E-01             | 4,72E-01 | 3,88E-01                    | 5,80E-01 |
| Стенка желчного пузыря | 2,97E-01             | 3,04E-01 | 3,23E-01                    | 3,35E-01 |
| Стенка сердца          | 9,94E-01             | 1,22E+00 | 1,01E+00                    | 1,24E+00 |
| Почки                  | 4,55E-01             | 5,53E-01 | 4,76E-01                    | 5,79E-01 |
| Нисх. толстый кишечник | 3,69E-01             | 3,97E-01 | 3,81E-01                    | 4,09E-01 |
| Печень                 | 6,29E-01             | 7,54E-01 | 6,59E-01                    | 7,90E-01 |
| Легкое                 | 5,71E-01             | 7,37E-01 | 5,84E-01                    | 7,53E-01 |
| Мышцы                  | 1,33E-01             | 1,64E-01 | 1,41E-01                    | 1,74E-01 |
| Пищевод                | 5,23E-01             | 6,33E-01 | 5,38E-01                    | 6,50E-01 |

Окончание табл. 6

| 1                          | 2        | 3        | 4        | 5        |
|----------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Яичники                    | –        | 4,30E-01 | –        | 4,33E-01 |
| Поджелудочная железа       | 5,29E-01 | 5,68E-01 | 5,48E-01 | 5,89E-01 |
| Простата                   | 1,08E-01 | –        | 1,01E-01 | –        |
| Ректосигмоидная кишка      | 2,68E-01 | 3,34E-01 | 2,68E-01 | 3,35E-01 |
| Красный костный мозг       | 7,18E-01 | 1,17E+00 | 7,40E-01 | 1,20E+00 |
| Восх. толстый кишечник     | 3,98E-01 | 4,13E-01 | 4,13E-01 | 4,27E-01 |
| Кожа                       | 1,13E-01 | 1,46E-01 | 1,19E-01 | 1,53E-01 |
| Тонкий кишечник            | 3,57E-01 | 4,38E-01 | 3,66E-01 | 4,49E-01 |
| Селезенка                  | 5,34E-01 | 6,36E-01 | 5,46E-01 | 6,49E-01 |
| Стенка желудка             | 4,90E-01 | 5,54E-01 | 5,04E-01 | 5,71E-01 |
| Яички                      | 1,14E-01 | –        | 1,21E-01 | –        |
| Тимус                      | 1,46E-01 | 1,54E-01 | 1,56E-01 | 1,66E-01 |
| Щитовидная железа          | 2,83E-01 | 3,45E-01 | 2,92E-01 | 3,57E-01 |
| Стенка мочевого пузыря     | 2,11E-01 | 2,02E-01 | 1,73E-01 | 1,62E-01 |
| Матка/шейка матки          | –        | 1,29E-01 | –        | 1,20E-01 |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 4,67E-01 |          | 4,80E-01 |          |

Таблица 7. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{87}\text{Y}$ , мГр/МБк

| Органы                 | Универсальная модель |          | Нуклид-специфическая модель |          |
|------------------------|----------------------|----------|-----------------------------|----------|
|                        | Мужч.                | Женщ.    | Мужч.                       | Женщ.    |
| 1                      | 2                    | 3        | 4                           | 5        |
| Надпочечники           | 2,58E-01             | 3,43E-01 | 3,41E-01                    | 4,60E-01 |
| Мозг                   | 5,31E-02             | 6,18E-02 | 9,72E-02                    | 1,28E-01 |
| Молочная железа        | 8,19E-02             | 8,58E-02 | 1,10E-01                    | 1,18E-01 |
| Толстый кишечник       | 1,65E-01             | 1,77E-01 | 2,09E-01                    | 2,25E-01 |
| Костная поверхность    | 1,30E-01             | 1,98E-01 | 6,42E-01                    | 8,40E-01 |
| Стенка желчного пузыря | 2,22E-01             | 2,39E-01 | 3,24E-01                    | 3,64E-01 |
| Стенка сердца          | 3,35E-01             | 3,84E-01 | 3,82E-01                    | 4,36E-01 |
| Почки                  | 2,08E-01             | 2,53E-01 | 2,91E-01                    | 3,55E-01 |
| Нисх. толстый кишечник | 1,70E-01             | 1,85E-01 | 2,12E-01                    | 2,36E-01 |
| Печень                 | 3,33E-01             | 3,95E-01 | 4,40E-01                    | 5,20E-01 |
| Легкое                 | 2,25E-01             | 2,85E-01 | 2,74E-01                    | 3,40E-01 |
| Мышцы                  | 6,63E-02             | 8,23E-02 | 1,02E-01                    | 1,26E-01 |
| Пищевод                | 2,27E-01             | 2,72E-01 | 2,85E-01                    | 3,40E-01 |
| Яичники                | –                    | 1,88E-01 | –                           | 2,31E-01 |

Окончание табл. 7

| 1                          | 2        | 3        | 4        | 5        |
|----------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Поджелудочная железа       | 2,57E-01 | 2,67E-01 | 3,28E-01 | 3,48E-01 |
| Простата                   | 7,40E-02 | –        | 1,02E-01 | –        |
| Ректосигмоидная кишка      | 1,20E-01 | 1,48E-01 | 1,52E-01 | 1,82E-01 |
| Красный костный мозг       | 3,05E-01 | 4,80E-01 | 4,02E-01 | 5,97E-01 |
| Восх. толстый кишечник     | 1,83E-01 | 1,82E-01 | 2,35E-01 | 2,34E-01 |
| Кожа                       | 5,15E-02 | 6,61E-02 | 7,52E-02 | 9,36E-02 |
| Тонкий кишечник            | 1,57E-01 | 1,95E-01 | 1,98E-01 | 2,47E-01 |
| Селезенка                  | 2,43E-01 | 2,89E-01 | 2,87E-01 | 3,37E-01 |
| Стенка желудка             | 2,24E-01 | 2,55E-01 | 2,76E-01 | 3,16E-01 |
| Яички                      | 5,39E-02 | –        | 7,71E-02 | –        |
| Тимус                      | 8,01E-02 | 8,96E-02 | 1,22E-01 | 1,40E-01 |
| Щитовидная железа          | 1,27E-01 | 1,54E-01 | 1,65E-01 | 2,00E-01 |
| Стенка мочевого пузыря     | 1,28E-01 | 1,23E-01 | 1,43E-01 | 1,41E-01 |
| Матка/шейка матки          | –        | 8,84E-02 | –        | 1,18E-01 |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 2,07E-01 |          | 2,68E-01 |          |

### 3.5. Моноклональные антитела, меченные изотопами редкоземельных элементов (РЗЭ)

#### 3.5.1. Биокинетическая модель МАТ, меченных изотопами РЗЭ

Среди редкоземельных элементов (РЗЭ) имеется достаточно большое количество радиоактивных изотопов, которые в основном рассматриваются как перспективные радионуклиды для терапевтического применения:  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  [2]. Вместе с тем имеется ряд радиоактивных изотопов РЗЭ, которые могут применяться как для мечения МАТ при создании диагностических препаратов, так и радиофармпрепаратов, имеющих, как правило, специфическое применение. Для расчета кинетики радионуклидов РЗЭ в предположении тесной связи нуклида с хелатным комплексом может быть использована универсальная биокинетическая модель (рис. 4). Для расчетов в предположении об ионном характере высвобождения радионуклидов была создана биокинетическая модель, представленная на рис. 7. Особенностью данной модели является то, что скорости перехода радионуклидов в ионной форме из крови в печень, мочевой пузырь и поверхности кортикальной и трабекулярной кости различны для различных лантаноидов [24]. Биокинетическая модель МАТ, меченных изотопами РЗЭ, учитывающая ионную форму высвобождения радионуклида при биодеструкции, представлена на рис. 7.

#### 3.5.2. *In vivo* ПЭТ генераторы на основе церия-134 и неодима-140

В ядерной медицине, в особенности в области радионуклидной терапии, в последнее время все большее внимание уделяется целевой доставке в опухоли  $\alpha$ -излучающих радионуклидов, таких как  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и др. Эти изотопы испускают высокоэнергетические  $\alpha$ -частицы ( $E_{\alpha} \sim 6$  МэВ), которые имеют короткую длину пробега в биологических тканях. Следовательно, целевые злокачественные клетки

могут быть избирательно уничтожены испускаемыми  $\alpha$ -частицами, в то время как соседние здоровые ткани остаются неповрежденными.

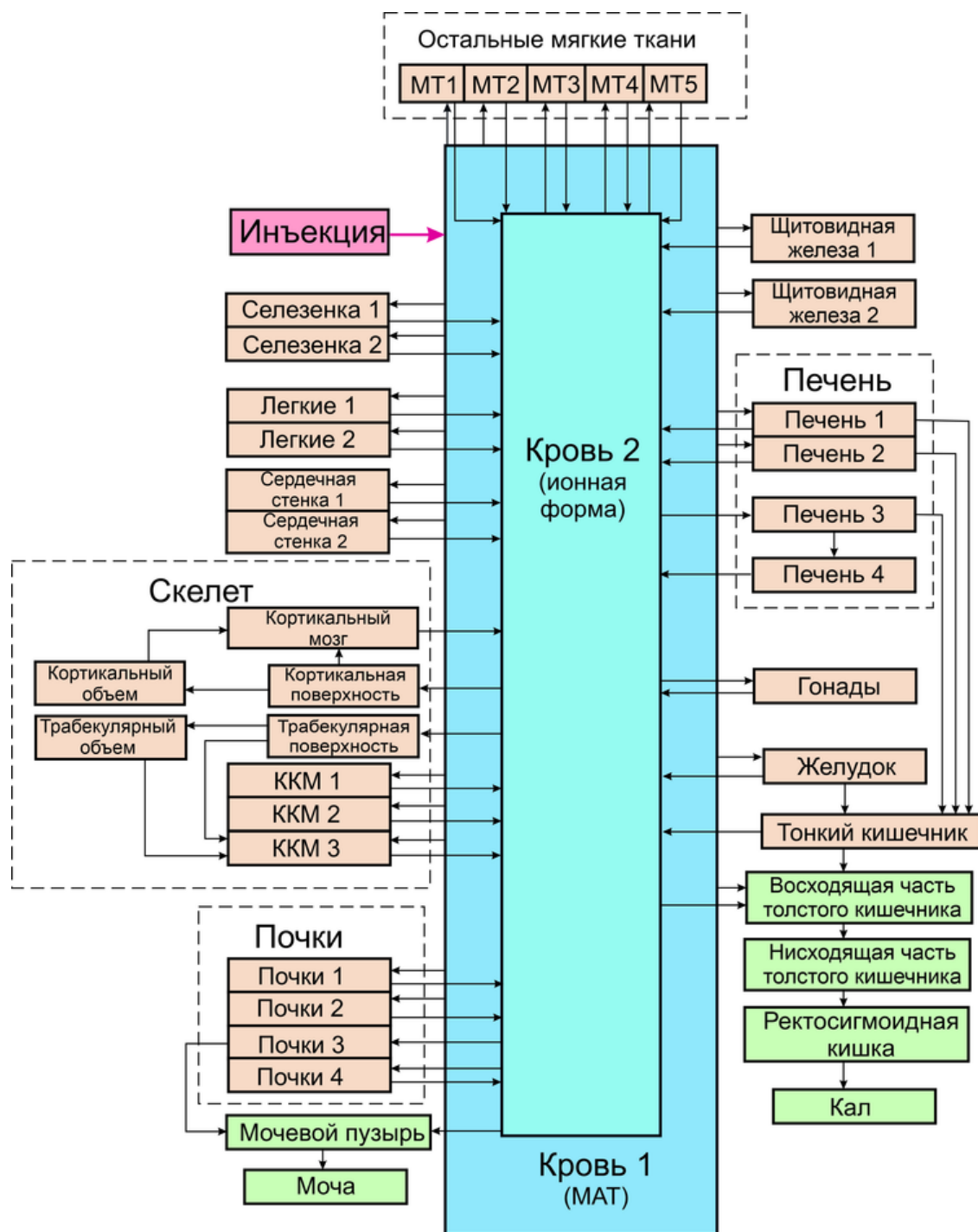


Рис. 7. Биокинетическая модель МАТ, меченных изотопами РЗЭ, учитывающая ионную форму высвобождения радионуклида при биодеструкции

Одно серьезное препятствие, стоящее перед внедрением  $^{225}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  направленной  $\alpha$ -терапии, связано с их характеристиками и поведением *in vivo*. Для направленной альфа-радиотерапии с использованием  $^{225}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  существует дополнительная проблема, связанная с возможностью перераспределения дочерних радиоактивных элементов после вызванного отдачей смещения дочернего радионуклида после первоначального распада. Было показано, что в случаях, когда молекула-мишень, несущая  $^{225}\text{Ac}$ , интернализуется, последующий продукт распада

да остается локализованным, тогда как перераспределение дочерних продуктов распада, когда молекула-вектор не интернализуется, приводит к тому, что таргетная терапия становится менее эффективной. В современных доклинических и клинических исследованиях методы лечения  $^{225}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  обычно контролируются с помощью визуализации позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), которая, возможно, является одним из самых мощных методов диагностики *in vivo*. К сожалению, прямая ПЭТ-визуализация  $^{225}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  невозможна, так как оба этих изотопа несовместимы с методикой (они не испускают позитроны) [51, 52].

Генераторы радионуклидов *in vivo* делают сложные комбинации физических и химических свойств доступными для медицинской диагностики и терапии [53]. Термин «генератор *in vivo*» впервые появился в работе [54], где обсуждалось использование МАТ, меченных долгоживущими родительскими радионуклидами, которые распадаются на короткоживущие дочерние радионуклиды. Идея заключалась в том, чтобы совместить длительный период полураспада родительского элемента с высокой энергией распада дочернего для достижения высокодозной целенаправленной лучевой терапии. Внедрение генераторов *in vivo* позволяло преодолеть физическое ограничение радионуклидной терапии, когда нуклиды с высокой энергией распада, как правило, имеют слишком короткий период полураспада для целенаправленной системной терапии.

В связи с растущим спросом на таргетную терапию важно иметь инструменты, которые могут точно прогнозировать дозиметрию и оценивать последствия нестабильности хелатного вектора, вызванные химическими взаимодействиями или радиоактивным распадом.

Радионуклиды церий-134 ( $^{134}\text{Ce}$ ,  $T_{1/2} = 3,16$  сут, ЭЗ) и неодим-140 ( $^{140}\text{Nd}$ ,  $T_{1/2} = 3,37$  сут, ЭЗ) [35] дают интересную возможность для изучения поведения долгоживущих и короткоживущих дочерних радионуклидов *in vivo*. По своему периоду полураспада эти радионуклиды идеально подходят для мечения ими моноклональных антител. Оба этих относительно долгоживущих лантаноида распадаются на короткоживущие дочерние позитрон-излучающие: лантан-134 ( $T_{1/2} = 6,45$  мин, 64 %  $\beta^+$ ) и празеодим-140 ( $^{140}\text{Pr}$ ,  $T_{1/2} = 3,39$  мин, 51 %  $\beta^+$ ) соответственно [35]. Важно отметить, что для обеих цепочек распада исходный распад по схеме электронного захвата является локально разрушительным и приводит к отделению дочернего радионуклида от носителей-радиокоъюгатов практически со 100 %-й эффективностью [52]. Отмечается, что при связывании  $^{140}\text{Nd}$  с неинтернализирующей молекулой, после распада по схеме электронного захвата, высвобождается свободно циркулирующий ион  $^{140}\text{Pr}$ . Циркуляция не связанного с лигандом  $^{140}\text{Pr}$  при ПЭТ-сканировании в доклинических исследованиях на мышах привела к результату нерепрезентативному для ожидаемого биораспределения DOTA-LM3, а скорее, соответствующему распределению несвязанного металла [52].

Примечательно, что  $^{134}\text{Ce}$  признан заменителем  $^{225}\text{Ac}$  для визуализации из-за сходных валентных конфигураций и ионного радиуса ионов  $3+$ , и это сходство послужило мотивом для обширных исследований применимости  $^{134}\text{Ce}$  и  $^{225}\text{Ac}$  в качестве согласованной пары.

При рассмотрении  $^{134}\text{Ce}$  и  $^{140}\text{Nd}$  в качестве тераностически согласованных пар для других  $3+$  радиоактивных металлов данные подтверждают, что при использовании интернализирующих векторов нарушение равновесия между материнским и дочерним нуклидом оказывает минимальное влияние на качественную визуализацию [52]. Однако при дозиметрии на основе изображений важно понимать, что для некоторых тканей распределение исходного индикатора может значительно отличаться от того, что показывает ПЭТ-изображение *in vivo*.

В работе [52] показано, что происходит с радиоактивными лантанидами, когда они высвобождаются из вектора-мишени после инъекции. Был сделан вывод о том, что, когда радиоактивный лантанид высвобождается из МАТ, находясь в кровотоке, его перераспределение будет напоминать перераспределение свободно введенного радиоактивного металла в физиологическом растворе. Однако при интернализирующем векторе радиоактивные металлы, высвобождаемые после накопления в месте опухоли, остаются на месте. Представленные в [52] результаты показали перспективность дальнейших исследований по использованию  $^{134}\text{Ce}$  и  $^{140}\text{Nd}$  в качестве диагностических аналогов терапевтических радионуклидов, таких как  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{161}\text{Tb}$  и  $^{225}\text{Ac}$ .

К сожалению, методы производства  $^{134}\text{Ce}$  и  $^{140}\text{Nd}$  достаточно сложны и требуют использования ускорителей тяжелых заряженных частиц с высокими энергиями. Так, в работе [51] облучение природного La проводилось на заводе по производству изотопов в Лос-Аламосской национальной лаборатории (LANL) путем непрерывного сканирования протонным пучком с энергией 100 МэВ (100 мкА). К концу 30 ч облучения образовалось более 3 Ки (111 ГБк)  $^{134}\text{Ce}$ . В работе [52]  $^{134}\text{Ce}$  и  $^{140}\text{Nd}$  были получены в ISOLDE-CERN путем облучения протонами с энергией 1,4 ГэВ мишеней из танталовой фольги с последующим выделением соответствующих радионуклидов. Меньшие энергии потребуются, если проводить облучение мишеней более тяжелыми частицами. Например, в [55] описано получение  $^{140}\text{Nd}$  по реакции  $^{140}\text{Ce} (^4\text{He}, 4n)^{140}\text{Nd}$  облучением таблеток из высокочистого оксида церия при энергии  $\alpha$ -частиц 36 МэВ. Наиболее интересной с практической точки зрения является реакция  $^{141}\text{Pr} (p, 2n)^{140}\text{Nd}$ , имеющая сечение 1300 мбарн при энергии протонов 20 МэВ [56]. Параллельно рассматривалось получение  $^{140}\text{Nd}$  по реакции  $^{nat}\text{Ce} (^3\text{He}, xn)^{140}\text{Nd}$  при энергии ионов  $^3\text{He}$  в диапазоне 15–35 МэВ. По реакции  $^{141}\text{Pr} (p, 2n)^{140}\text{Nd}$  выход составил 211 МБк/мкА·ч при  $E_p = 30$  МэВ (потери энергии в мишени до 15 МэВ), по реакции  $^{nat}\text{Ce} (^3\text{He}, xn)^{140}\text{Nd}$  выход составил 12 МБк/мкА·ч при  $E_{\text{He-3}} = 35$  МэВ (потери энергии в мишени до 20 МэВ). Изотопные примеси при обоих методах получения пренебрежимо малы, так как к моменту химического выделения  $^{140}\text{Nd}$  (обычно более суток) даже самая долгоживущая примесь  $^{139m}\text{Nd}$  практически полностью распадается [56].

Расчеты для дозовых коэффициентов МАТ, меченных  $^{134}\text{Ce}$  и  $^{140}\text{Nd}$ , производились в предположении, что короткоживущие продукты распада остаются в тех же органах, где произошел распад материнского нуклида. Создаваемые материнским и дочерним радионуклидами поглощенные дозы в органах и тканях впоследствии складывались. Результаты расчетов представлены в табл. 8 и 9.

Таблица 8. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{134}\text{Ce}$ , мГр/МБк

| Органы          | Универсальная модель |          | Нуклид-специфическая модель |          |
|-----------------|----------------------|----------|-----------------------------|----------|
|                 | Мужч.                | Женщ.    | Мужч.                       | Женщ.    |
| 1               | 2                    | 3        | 4                           | 5        |
| Надпочечники    | 1,09E+00             | 1,48E+00 | 1,65E+00                    | 2,40E+00 |
| Мозг            | 3,31E-01             | 3,86E-01 | 4,48E-01                    | 5,49E-01 |
| Молочная железа | 3,49E-01             | 3,79E-01 | 4,96E-01                    | 5,32E-01 |



Окончание табл. 8

| 1                          | 2        | 3        | 4        | 5        |
|----------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Толстый кишечник           | 9,67E-01 | 1,08E+00 | 1,08E+00 | 1,16E+00 |
| Костная поверхность        | 7,41E-01 | 1,02E+00 | 1,61E+00 | 2,14E+00 |
| Стенка желчного пузыря     | 1,03E+00 | 1,12E+00 | 2,77E+00 | 3,06E+00 |
| Стенка сердца              | 3,95E+00 | 5,71E+00 | 4,13E+00 | 5,94E+00 |
| Почки                      | 1,29E+00 | 1,57E+00 | 2,04E+00 | 2,52E+00 |
| Нисх. толстый кишечник     | 1,03E+00 | 1,16E+00 | 1,00E+00 | 1,10E+00 |
| Печень                     | 2,54E+00 | 3,23E+00 | 6,14E+00 | 7,83E+00 |
| Легкое                     | 1,75E+00 | 2,21E+00 | 1,95E+00 | 2,44E+00 |
| Мышцы                      | 2,98E-01 | 3,78E-01 | 4,19E-01 | 5,30E-01 |
| Пищевод                    | 1,12E+00 | 1,43E+00 | 1,33E+00 | 1,72E+00 |
| Яичники                    | –        | 1,00E+00 | –        | 1,08E+00 |
| Поджелудочная железа       | 1,14E+00 | 1,32E+00 | 1,53E+00 | 1,73E+00 |
| Простата                   | 3,49E-01 | –        | 4,02E-01 | –        |
| Ректосигмоидная кишка      | 7,97E-01 | 9,84E-01 | 8,57E-01 | 1,04E+00 |
| Красный костный мозг       | 1,60E+00 | 2,29E+00 | 2,08E+00 | 2,91E+00 |
| Восх. толстый кишечник     | 9,91E-01 | 1,05E+00 | 1,28E+00 | 1,28E+00 |
| Кожа                       | 2,44E-01 | 3,03E-01 | 3,21E-01 | 3,93E-01 |
| Тонкий кишечник            | 9,00E-01 | 1,13E+00 | 1,02E+00 | 1,30E+00 |
| Селезенка                  | 2,30E+00 | 2,78E+00 | 2,40E+00 | 2,92E+00 |
| Стенка желудка             | 1,00E+00 | 1,28E+00 | 1,29E+00 | 1,75E+00 |
| Яички                      | 3,55E-01 | 0,00E+00 | 4,11E-01 | 0,00E+00 |
| Тимус                      | 3,88E-01 | 4,37E-01 | 5,23E-01 | 5,97E-01 |
| Щитовидная железа          | 9,06E-01 | 1,10E+00 | 9,72E-01 | 1,18E+00 |
| Стенка мочевого пузыря     | 6,36E-01 | 7,96E-01 | 3,69E-01 | 4,94E-01 |
| Матка/шейка матки          | –        | 3,90E-01 | –        | 4,56E-01 |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 1,24E+00 |          | 1,63E+00 |          |

Таблица 9. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{140}\text{Nd}$ , мГр/МБк

| Органы       | Универсальная модель |          | Нуклид-специфическая модель |          |
|--------------|----------------------|----------|-----------------------------|----------|
|              | Мужч.                | Женщ.    | Мужч.                       | Женщ.    |
| 1            | 2                    | 3        | 4                           | 5        |
| Надпочечники | 8,41E-01             | 1,14E+00 | 1,04E+00                    | 1,39E+00 |
| Мозг         | 2,54E-01             | 2,97E-01 | 3,99E-01                    | 5,03E-01 |

| 1                          | 2        | 3        | 4        | 5        |
|----------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Молочная железа            | 2,73E-01 | 2,94E-01 | 3,57E-01 | 3,94E-01 |
| Толстый кишечник           | 7,65E-01 | 8,54E-01 | 8,49E-01 | 9,52E-01 |
| Костная поверхность        | 5,83E-01 | 8,03E-01 | 1,99E+00 | 2,62E+00 |
| Стенка желчного пузыря     | 7,79E-01 | 8,62E-01 | 9,94E-01 | 1,14E+00 |
| Стенка сердца              | 2,74E+00 | 3,96E+00 | 2,82E+00 | 4,05E+00 |
| Почки                      | 9,88E-01 | 1,20E+00 | 1,51E+00 | 1,83E+00 |
| Нисх. толстый кишечник     | 8,01E-01 | 9,06E-01 | 8,98E-01 | 1,02E+00 |
| Печень                     | 1,97E+00 | 2,51E+00 | 2,32E+00 | 2,95E+00 |
| Легкое                     | 1,32E+00 | 1,66E+00 | 1,42E+00 | 1,79E+00 |
| Мышцы                      | 2,30E-01 | 2,92E-01 | 3,51E-01 | 4,40E-01 |
| Пищевод                    | 8,66E-01 | 1,09E+00 | 9,87E-01 | 1,25E+00 |
| Яичники                    | –        | 7,78E-01 | –        | 8,63E-01 |
| Яички                      | 2,74E-01 | –        | 3,54E-01 | –        |
| Поджелудочная железа       | 8,78E-01 | 1,02E+00 | 1,01E+00 | 1,17E+00 |
| Простата                   | 2,75E-01 | –        | 3,56E-01 | –        |
| Ректосигмоидная кишка      | 7,87E-01 | 9,45E-01 | 7,00E-01 | 8,47E-01 |
| Красный костный мозг       | 1,26E+00 | 1,80E+00 | 1,94E+00 | 2,63E+00 |
| Восх. толстый кишечник     | 7,17E-01 | 7,57E-01 | 8,75E-01 | 9,39E-01 |
| Кожа                       | 1,93E-01 | 2,40E-01 | 2,65E-01 | 3,23E-01 |
| Тонкий кишечник            | 7,05E-01 | 8,80E-01 | 7,92E-01 | 9,88E-01 |
| Селезенка                  | 1,78E+00 | 2,15E+00 | 1,85E+00 | 2,23E+00 |
| Стенка желудка             | 7,86E-01 | 9,88E-01 | 8,82E-01 | 1,11E+00 |
| Тимус                      | 2,99E-01 | 3,34E-01 | 4,28E-01 | 4,90E-01 |
| Щитовидная железа          | 7,07E-01 | 8,55E-01 | 7,49E-01 | 9,09E-01 |
| Стенка мочевого пузыря     | 4,86E-01 | 6,07E-01 | 3,67E-01 | 4,75E-01 |
| Матка/шейка матки          | –        | 3,23E-01 | –        | 3,98E-01 |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 9,54E-01 |          | 1,16E+00 |          |

### 3.5.3. Тербий-152 и тербий-155

Рассматриваемые изотопы  $^{152}\text{Tb}$  и  $^{155}\text{Tb}$  представляют интерес, так как являются полными химическими аналогами других изотопов тербия –  $^{149}\text{Tb}$  и  $^{161}\text{Tb}$ , рассматриваемых как перспективные радиоактивные изотопы для радионуклидной терапии [57]. Радионуклид  $^{152}\text{Tb}$  имеет период полураспада 17,5 ч. Он распадается по схеме электронного захвата и позитронного распада (19,6 %). Средняя энергия позитронов составляет 1,125 МэВ, максимальная 2,970 МэВ [35]. Радионуклид  $^{152}\text{Tb}$  может быть использован в тераностическом подходе для ПЭТ в сочетании с другими терапевтическими радиоизотопами, прежде всего  $^{149}\text{Tb}$  и  $^{161}\text{Tb}$ . В принципе,  $^{152}\text{Tb}$

является потенциальным кандидатом и для ОФЭКТ из-за большого количества гамма-линий. Однако сопутствующее интенсивное гамма-излучение в широком диапазоне энергий является недостатком при использовании его в качестве изотопа ПЭТ из-за повышенной радиационной нагрузки [57].

Радионуклид  $^{155}\text{Tb}$  имеет период полураспада 5,32 сут, что делает его весьма привлекательным для мечения МАТ с точки зрения периода полураспада. Основными линиями гамма-излучения являются линии 86,6 (32 %) и 105 кэВ (25,1 %). Остальные линии гамма-излучения в диапазоне 149–367 кэВ имеют квантовый выход на уровне 2,5–7,8 % [35]. Данный радионуклид может являться потенциальным кандидатом для ОФЭКТ-визуализации. При подобранной паре с  $^{161}\text{Tb}$  изотоп  $^{155}\text{Tb}$  может быть использован для предварительной визуализации и дозиметрических оценок перед таргетной терапией радионуклидом  $^{161}\text{Tb}$ .

Производство изотопов тербия может вестись различными методами. Широкий набор изотопов высокой степени чистоты может быть получен путем облучения танталовой фольги протонами с энергией порядка 1,4 ГэВ [57]. Однако данный метод слишком дорог и сложен для широкого применения, а количество ускорительных установок такого класса очень ограничено. Получение  $^{155}\text{Tb}$  в количестве и качестве, подходящем для медицинского применения, является открытым вопросом, и его производство с помощью медицинских циклотронов по ядерным реакциям  $^{155}\text{Gd}(p, n)^{155}\text{Tb}$  и  $^{156}\text{Gd}(p, 2n)^{155}\text{Tb}$  представляет собой возможное, но сложное решение. В работе [58] были исследованы сечения реакций получения изотопа  $^{155}\text{Tb}$  на медицинском циклотроне с энергией протонов 18 МэВ. Выход радионуклида по реакции  $^{156}\text{Gd}(p, 2n)^{155}\text{Tb}$  составил 12,7–14,3 МБк/мкА·ч, по реакции  $^{155}\text{Gd}(p, n)^{155}\text{Tb}$  – 3,0–3,6 МБк/мкА·ч. В силу того, что при облучении мишеней наблюдались параллельно идущие ядерные реакции, то радиохимическая чистота полученного  $^{155}\text{Tb}$  сразу после облучения составляла порядка 50 %. После выдержки в течение 96 ч радиохимическая чистота  $^{155}\text{Tb}$ , полученного по реакциям  $^{155}\text{Gd}(p, n)^{155}\text{Tb}$  и  $^{156}\text{Gd}(p, 2n)^{155}\text{Tb}$ , составляла 93 и 88 % соответственно. В обоих случаях единственной значимой примесью был  $^{156}\text{Tb}$  с периодом полураспада 5,35 сут, радионуклид, распадающийся по схеме электронного захвата и испускающий значительное количество  $\gamma$ -квантов с энергиями от 43 кэВ до 2,01 МэВ, что может существенно исказить результаты использования  $^{155}\text{Tb}$  в качестве нуклида для ОФЭКТ.

Способ получения  $^{155}\text{Tb}$  из гадолиния естественного природного изотопного состава описан в [59]. Мишени из оксида гадолиния природного изотопного состава облучали пучком альфа-частиц с энергией 60 МэВ на циклотроне У-150 НИЦ «Курчатовский институт». Изотопы Gd, Tb и Dy разделяли методом экстракционной хроматографии. Выделенную фракцию диспрозия хранили в течение суток и тем же методом выделяли образовавшийся в результате распада  $^{155}\text{Dy}$  радионуклид  $^{155}\text{Tb}$ . Выход  $^{155}\text{Dy}$  на толстой мишени при энергии частиц 60 МэВ составил 35 МБк/мкА·ч, что позволяет получить 1 ГБк  $^{155}\text{Tb}$  в результате 12-часового облучения с током пучка 50 мкА. Экстракционная хроматография на сорбенте LN Resin в азотной кислоте позволила быстро и эффективно разделить Gd, Tb и Dy. Радиохимический выход Dy составил 95 %, для Tb > 95 %. Основной радионуклидной примесью являлся  $^{153}\text{Tb}$  ( $T_{1/2} = 2,34$  сут) с долей активности менее 5,4 % по отношению к  $^{155}\text{Tb}$ . Отмечается, что использование в качестве мишени изотопов  $^{155}\text{Gd}$  или  $^{156}\text{Gd}$  позволит не только уменьшить количество примесей, но и увеличить выход  $^{155}\text{Tb}$  [59].

Радионуклид  $^{152}\text{Tb}$  для ПЭТ-визуализации может быть получен по реакции  $^{152}\text{Gd}(p, n)^{152}\text{Tb}$  при относительно низких энергиях протонов. Для вышеуказанной реакции наблюдалось поперечное сечение около 101 мбарн при энергии протонов 8 МэВ. Однако, наряду с  $^{152}\text{Tb}$ , в результате реакции  $^{152}\text{Gd}(p, g)^{153}\text{Tb}$  с сечением

4 мбарн при 8 МэВ будет образовываться  $^{153}\text{Tb}$ . При производстве  $^{152}\text{Tb}$  путем облучения уникальной ионно-имплантированной мишени  $^{152}\text{Gd}$  (обогащение более 99 %) протонами с энергией 8 и 12 МэВ было продемонстрировано, что энергия протонов 12 МэВ подходит для производства  $^{152}\text{Tb}$  с загрязнением  $^{153}\text{Tb} < 1 \%$ . Радиоизотопную чистоту  $^{152}\text{Tb}$  можно еще улучшить, подбирая толщину мишени и уменьшая энергию протонного пучка до 10 или 11 МэВ [57]. Самую большую сложность представляет то, что природное содержание  $^{152}\text{Gd}$  составляет всего 0,2 %, а в настоящее время возможен типичный уровень обогащения около 30 %. Из-за неполного обогащения могут протекать ядерные реакции на других изотопах Gd, и конечный продукт может быть загрязнен другими более долгоживущими изотопами тербия и редкоземельных элементов.

Результаты расчетов дозовых коэффициентов при инъекционном введении моноклональных антител, меченных  $^{152}\text{Tb}$  и  $^{155}\text{Tb}$ , приведены в табл. 10 и 11.

Таблица 10. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{152}\text{Tb}$ , мГр/МБк

| Органы                 | Универсальная модель |          | Нуклид-специфическая модель |          |
|------------------------|----------------------|----------|-----------------------------|----------|
|                        | Мужч.                | Женщ.    | Мужч.                       | Женщ.    |
| 1                      | 2                    | 3        | 4                           | 5        |
| Надпочечники           | 2,61E-01             | 3,32E-01 | 2,70E-01                    | 3,43E-01 |
| Мозг                   | 6,41E-02             | 7,40E-02 | 6,96E-02                    | 8,19E-02 |
| Грудь                  | 7,55E-02             | 7,73E-02 | 7,93E-02                    | 8,17E-02 |
| Толстый кишечник       | 2,34E-01             | 2,58E-01 | 2,42E-01                    | 2,67E-01 |
| Костная поверхность    | 1,48E-01             | 2,17E-01 | 2,14E-01                    | 3,02E-01 |
| Стенка желчного пузыря | 1,44E-01             | 1,49E-01 | 1,54E-01                    | 1,60E-01 |
| Стенка сердца          | 6,83E-01             | 9,37E-01 | 6,86E-01                    | 9,41E-01 |
| Почки                  | 2,93E-01             | 3,53E-01 | 3,14E-01                    | 3,78E-01 |
| Нисх. толстый кишечник | 2,40E-01             | 2,64E-01 | 2,49E-01                    | 2,75E-01 |
| Печень                 | 4,13E-01             | 5,18E-01 | 4,26E-01                    | 5,34E-01 |
| Легкое                 | 3,86E-01             | 4,88E-01 | 3,91E-01                    | 4,93E-01 |
| Мышцы                  | 5,93E-02             | 7,47E-02 | 6,41E-02                    | 8,04E-02 |
| Пищевод                | 2,83E-01             | 3,44E-01 | 2,88E-01                    | 3,51E-01 |
| Яичники                | –                    | 2,36E-01 | –                           | 2,33E-01 |
| Поджелудочная железа   | 2,76E-01             | 3,10E-01 | 2,83E-01                    | 3,18E-01 |
| Простата               | 6,35E-02             | –        | 6,25E-02                    | –        |
| Ректосигмоидная кишка  | 2,00E-01             | 2,40E-01 | 2,01E-01                    | 2,41E-01 |
| Красный костный мозг   | 3,46E-01             | 5,23E-01 | 3,65E-01                    | 5,47E-01 |
| Восх. толстый кишечник | 2,45E-01             | 2,61E-01 | 2,55E-01                    | 2,71E-01 |
| Кожа                   | 5,71E-02             | 7,48E-02 | 6,04E-02                    | 7,85E-02 |

Окончание табл. 10

| 1                          | 2        | 3        | 4        | 5        |
|----------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Тонкий кишечник            | 2,29E-01 | 2,78E-01 | 2,34E-01 | 2,83E-01 |
| Селезенка                  | 4,13E-01 | 4,98E-01 | 4,17E-01 | 5,02E-01 |
| Стенка желудка             | 2,62E-01 | 3,06E-01 | 2,67E-01 | 3,12E-01 |
| Яички                      | 7,18E-02 | –        | 6,98E-02 | –        |
| Тимус                      | 7,60E-02 | 7,98E-02 | 8,11E-02 | 8,60E-02 |
| Щитовидная железа          | 1,81E-01 | 2,20E-01 | 1,84E-01 | 2,23E-01 |
| Стенка мочевого пузыря     | 9,49E-02 | 1,08E-01 | 7,27E-02 | 8,38E-02 |
| Матка/шейка матки          | –        | 6,98E-02 | –        | 6,89E-02 |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 2,66E-01 |          | 2,73E-01 |          |

Таблица 11. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{155}\text{Tb}$ , мГр/МБк

| Органы                 | Универсальная модель |          | Нуклид-специфическая модель |          |
|------------------------|----------------------|----------|-----------------------------|----------|
|                        | Мужч.                | Женщ.    | Мужч.                       | Женщ.    |
| 1                      | 2                    | 3        | 4                           | 5        |
| Надпочечники           | 2,15E-01             | 2,72E-01 | 2,89E-01                    | 3,70E-01 |
| Мозг                   | 4,87E-02             | 5,64E-02 | 9,69E-02                    | 1,28E-01 |
| Грудь                  | 5,70E-02             | 6,20E-02 | 7,99E-02                    | 8,91E-02 |
| Толстый кишечник       | 1,62E-01             | 1,73E-01 | 2,10E-01                    | 2,29E-01 |
| Костная поверхность    | 1,37E-01             | 1,99E-01 | 1,16E+00                    | 1,51E+00 |
| Стенка желчного пузыря | 1,82E-01             | 1,91E-01 | 2,61E-01                    | 2,88E-01 |
| Стенка сердца          | 2,51E-01             | 2,95E-01 | 2,85E-01                    | 3,34E-01 |
| Почки                  | 2,03E-01             | 2,43E-01 | 3,41E-01                    | 4,06E-01 |
| Нисх. толстый кишечник | 1,64E-01             | 1,78E-01 | 2,14E-01                    | 2,40E-01 |
| Печень                 | 3,84E-01             | 4,72E-01 | 4,96E-01                    | 6,06E-01 |
| Легкое                 | 2,16E-01             | 2,71E-01 | 2,61E-01                    | 3,22E-01 |
| Мышцы                  | 5,18E-02             | 6,57E-02 | 8,89E-02                    | 1,12E-01 |
| Пищевод                | 1,95E-01             | 2,27E-01 | 2,45E-01                    | 2,89E-01 |
| Яичники                | –                    | 1,65E-01 | –                           | 2,16E-01 |
| Поджелудочная железа   | 2,21E-01             | 2,30E-01 | 2,83E-01                    | 3,02E-01 |
| Простата               | 6,60E-02             | –        | 1,01E-01                    | –        |
| Ректосигмоидная кишка  | 1,32E-01             | 1,59E-01 | 1,67E-01                    | 1,99E-01 |
| Красный костный мозг   | 3,01E-01             | 4,40E-01 | 4,53E-01                    | 6,29E-01 |

Окончание табл. 11

| 1                          | 2        | 3        | 4        | 5        |
|----------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Восх. толстый кишечник     | 1,75E-01 | 1,75E-01 | 2,27E-01 | 2,32E-01 |
| Кожа                       | 4,39E-02 | 5,82E-02 | 6,79E-02 | 8,63E-02 |
| Тонкий кишечник            | 1,57E-01 | 1,90E-01 | 1,98E-01 | 2,44E-01 |
| Селезенка                  | 3,10E-01 | 3,72E-01 | 3,49E-01 | 4,12E-01 |
| Стенка желудка             | 2,01E-01 | 2,27E-01 | 2,47E-01 | 2,78E-01 |
| Яички                      | 5,24E-02 | –        | 8,27E-02 | –        |
| Тимус                      | 6,51E-02 | 7,35E-02 | 1,06E-01 | 1,25E-01 |
| Щитовидная железа          | 1,40E-01 | 1,71E-01 | 1,73E-01 | 2,13E-01 |
| Стенка мочевого пузыря     | 9,72E-02 | 9,65E-02 | 1,16E-01 | 1,17E-01 |
| Матка/шейка матки          | –        | 7,54E-02 | –        | 1,13E-01 |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 1,93E-01 |          | 2,68E-01 |          |

### 3.5.4. Тулий-167

В последнее время все большее внимание уделяется возможности терапевтического применения радионуклидов, испускающих Оже-электроны с низкими энергиями. Оже-электроны могут быть высокорadioтоксичными, когда происходит распад вблизи ДНК в ядре клетки, что делает их привлекательными для лучевой терапии. Более того, недавние исследования показали, что Оже-электроны могут также убивать раковые клетки-мишени, повреждая клеточную мембрану, или клетки, не являющиеся мишенями, за счет локального эффекта перекрестной дозы или эффекта свидетеля. Благодаря сходным химическим характеристикам радиолантаноиды обладают большим потенциалом для проведения основных доклинических сравнительных исследований для улучшения понимания терапии с помощью Оже-электронов. Радионуклид  $^{167}\text{Tm}$  ( $T_{1/2} = 9,25$  сут) является потенциальным радионуклидом как для медицинской диагностики, так и для терапии из-за его гамма-излучения  $E_{\gamma} = 207,8$  кэВ, (42 %) для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и испускания Оже-электронов и электронов внутренней конверсии с энергиями 5–100 кэВ, (120 %) [35]. Дозиметрические расчеты показали высокое отношение мощности поглощенной дозы в опухоли к нормальной ткани [60].

Достаточно длительный период полураспада  $^{167}\text{Tm}$  ( $T_{1/2} = 9,25$  сут) делает интересным рассмотрение данного радионуклида для меченых моноклональных антител как в диагностических, так и в терапевтических целях. В данной работе будут рассмотрены дозиметрические характеристики МАТ, меченных  $^{167}\text{Tm}$ , при их использовании для диагностики при помощи ОФЭКТ.

Радионуклид  $^{167}\text{Tm}$  может быть получен несколькими путями с помощью реакций, индуцированных заряженными частицами. Отмечается, что партии радионуклидно и химически чистого  $^{167}\text{Tm}$  для обширных исследований могут быть получены путем сочетания как химического разделения, так и разделения по массе ядра [60, 61]. Вместе с тем в работе [62] показано, что с достаточной для практического применения радиохимической чистотой изотоп  $^{167}\text{Tm}$  может быть извлечен методом экстракционной хроматографии из мишени природного эрбия, облученного  $\alpha$ -частицами с энергией 60 МэВ.

Результаты расчетов дозовых коэффициентов при инъекционном введении моноклональных антител, меченных  $^{167}\text{Tm}$ , приведены в табл. 12.

Таблица 12. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{167}\text{Tm}$ , мГр/МБк

| Органы                     | Универсальная модель |          | Нуклид-специфическая модель |          |
|----------------------------|----------------------|----------|-----------------------------|----------|
|                            | Мужч.                | Женщ.    | Мужч.                       | Женщ.    |
| 1                          | 2                    | 3        | 4                           | 5        |
| Надпочечники               | 3,52E-01             | 4,40E-01 | 5,07E-01                    | 6,45E-01 |
| Мозг                       | 1,11E-01             | 1,28E-01 | 2,27E-01                    | 2,94E-01 |
| Грудь                      | 1,14E-01             | 1,22E-01 | 1,90E-01                    | 2,12E-01 |
| Толстый кишечник           | 3,25E-01             | 3,55E-01 | 4,28E-01                    | 4,78E-01 |
| Костная поверхность        | 3,48E-01             | 4,72E-01 | 3,21E+00                    | 4,20E+00 |
| Стенка желчного пузыря     | 2,62E-01             | 2,85E-01 | 4,36E-01                    | 5,03E-01 |
| Стенка сердца              | 3,86E-01             | 4,91E-01 | 6,20E-01                    | 7,90E-01 |
| Почки                      | 3,97E-01             | 4,73E-01 | 8,96E-01                    | 1,07E+00 |
| Нисх. толстый кишечник     | 3,26E-01             | 3,60E-01 | 4,29E-01                    | 4,89E-01 |
| Печень                     | 9,02E-01             | 1,15E+00 | 1,31E+00                    | 1,66E+00 |
| Легкое                     | 4,35E-01             | 5,38E-01 | 5,40E-01                    | 6,58E-01 |
| Мышцы                      | 1,00E-01             | 1,25E-01 | 1,99E-01                    | 2,45E-01 |
| Пищевод                    | 3,51E-01             | 4,07E-01 | 4,69E-01                    | 5,51E-01 |
| Яичники                    | –                    | 3,00E-01 | –                           | 4,64E-01 |
| Поджелудочная железа       | 3,58E-01             | 3,96E-01 | 4,91E-01                    | 5,53E-01 |
| Простата                   | 1,26E-01             | –        | 2,28E-01                    | –        |
| Ректосигмоидная кишка      | 2,96E-01             | 3,44E-01 | 3,87E-01                    | 4,49E-01 |
| Красный костный мозг       | 6,54E-01             | 8,92E-01 | 1,33E+00                    | 1,73E+00 |
| Восх. толстый кишечник     | 3,38E-01             | 3,56E-01 | 4,47E-01                    | 4,81E-01 |
| Кожа                       | 9,96E-02             | 1,30E-01 | 1,74E-01                    | 2,16E-01 |
| Тонкий кишечник            | 3,16E-01             | 3,75E-01 | 4,10E-01                    | 4,96E-01 |
| Селезенка                  | 7,96E-01             | 9,63E-01 | 8,62E-01                    | 1,03E+00 |
| Стенка желудка             | 3,48E-01             | 3,99E-01 | 4,49E-01                    | 5,17E-01 |
| Яички                      | 1,16E-01             | –        | 2,48E-01                    | –        |
| Тимус                      | 1,27E-01             | 1,39E-01 | 2,35E-01                    | 2,73E-01 |
| Щитовидная железа          | 3,42E-01             | 4,11E-01 | 3,99E-01                    | 4,84E-01 |
| Стенка мочевого пузыря     | 1,50E-01             | 1,63E-01 | 2,30E-01                    | 2,49E-01 |
| Матка/шейка матки          | –                    | 1,40E-01 | –                           | 2,52E-01 |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 3,89E-01             |          | 6,28E-01                    |          |

### 3.6. Моноклональные антитела, меченные изотопами меди-64 и меди-67

Радионуклид  $^{64}\text{Cu}$  ( $T_{1/2} = 12,7$  ч) распадается по сложной схеме: 38,4 % всех распадов приходится на  $\beta^-$  распад (средняя энергия 190 кэВ, максимальная 579 кэВ), 17,8 % – на  $\beta^+$  распад (средняя энергия 278 кэВ, максимальная 653 кэВ) и 43,8 % – на электронный захват [35]. Такая схема распада позволяет проводить как визуализацию с помощью позитронно-эмиссионной томографии, так и целенаправленную лучевую терапию рака. Хорошо зарекомендовавшая себя координационная химия меди позволяет вступать в реакцию с широким спектром хелаторных систем, которые потенциально могут быть связаны с пептидами и другими биологически значимыми малыми молекулами, антителами, белками и наночастицами. С практической точки зрения радионуклид или  $^{64}\text{Cu}$ -радиофармпрепарат можно легко доставить для ПЭТ-визуализации в места, удаленные от места производства [64]. Особое внимание радионуклид  $^{64}\text{Cu}$  привлекает в связи с возможностью его использования совместно с радионуклидом  $^{67}\text{Cu}$  как тераностической пары.

С другой стороны, радионуклид  $^{67}\text{Cu}$  сам по себе представляет интерес не только с точки зрения его терапевтического применения, но и с точки зрения ОФЭКТ-визуализации при использовании МАТ, меченных данным радионуклидом [65]. В первую очередь этому способствуют ядерно-физические характеристики данного радионуклида. Радионуклид  $^{67}\text{Cu}$  имеет период полураспада 61,83 ч, что делает его весьма перспективным с точки зрения мечения МАТ. Радионуклид является  $\beta$ -излучателем со средней энергией  $\beta$ -частиц 136 кэВ и максимальной энергией 562 кэВ. Основными линиями  $\gamma$ -излучения являются линии 93,3 кэВ (16,1 %) и 185 кэВ (48,7 %) [35]. Данная энергия  $\gamma$ -квантов является практически оптимальной для ОФЭКТ-визуализации [3].

В настоящее время наиболее распространенным методом получения  $^{64}\text{Cu}$  является реакция  $^{64}\text{Ni}(p, n)^{64}\text{Cu}$ , которая состоит в облучении обогащенного  $^{64}\text{Ni}$ , нанесенного гальванопокрытием на золотую или родиевую подложку [45, 64].

Радионуклид  $^{67}\text{Cu}$  может быть получен на ускорителях заряженных частиц по реакциям:  $^{64}\text{Ni}(\alpha, p)^{67}\text{Cu}$ ,  $^{70}\text{Zn}(p, \alpha)^{67}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Zn}(p, 2p)^{67}\text{Cu}$ ,  $^{70}\text{Zn}(d, \alpha n)^{67}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Zn}(d, ^3\text{He})^{67}\text{Cu}$  и др. [66]. Отмечается, что реакции  $^{70}\text{Zn}(p, \alpha)^{67}\text{Cu}$  и  $^{70}\text{Zn}(d, \alpha n)^{67}\text{Cu}$  при обогащении изотопом  $^{70}\text{Zn}$  до 95 % обеспечивают наибольшую чистоту получаемого продукта. При энергии протонов на входе в мишень, равной 25 МэВ, и замедлении до 5 МэВ (порог реакции) выход активности при токе пучка 1 мкА, длительности облучения 72 ч и выдержке 72 ч составляет 119 МБк. При этом активность других изотопов меди не превышает 0,72 % [66].

Биокинетическая модель МАТ, меченных изотопами меди, учитывающая ионную форму высвобождения радионуклида [25], представлена на рис. 8. Результаты расчетов дозовых коэффициентов при инъекционном введении моноклональных антител, меченных  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{67}\text{Cu}$ , приведены в табл. 13 и 14.



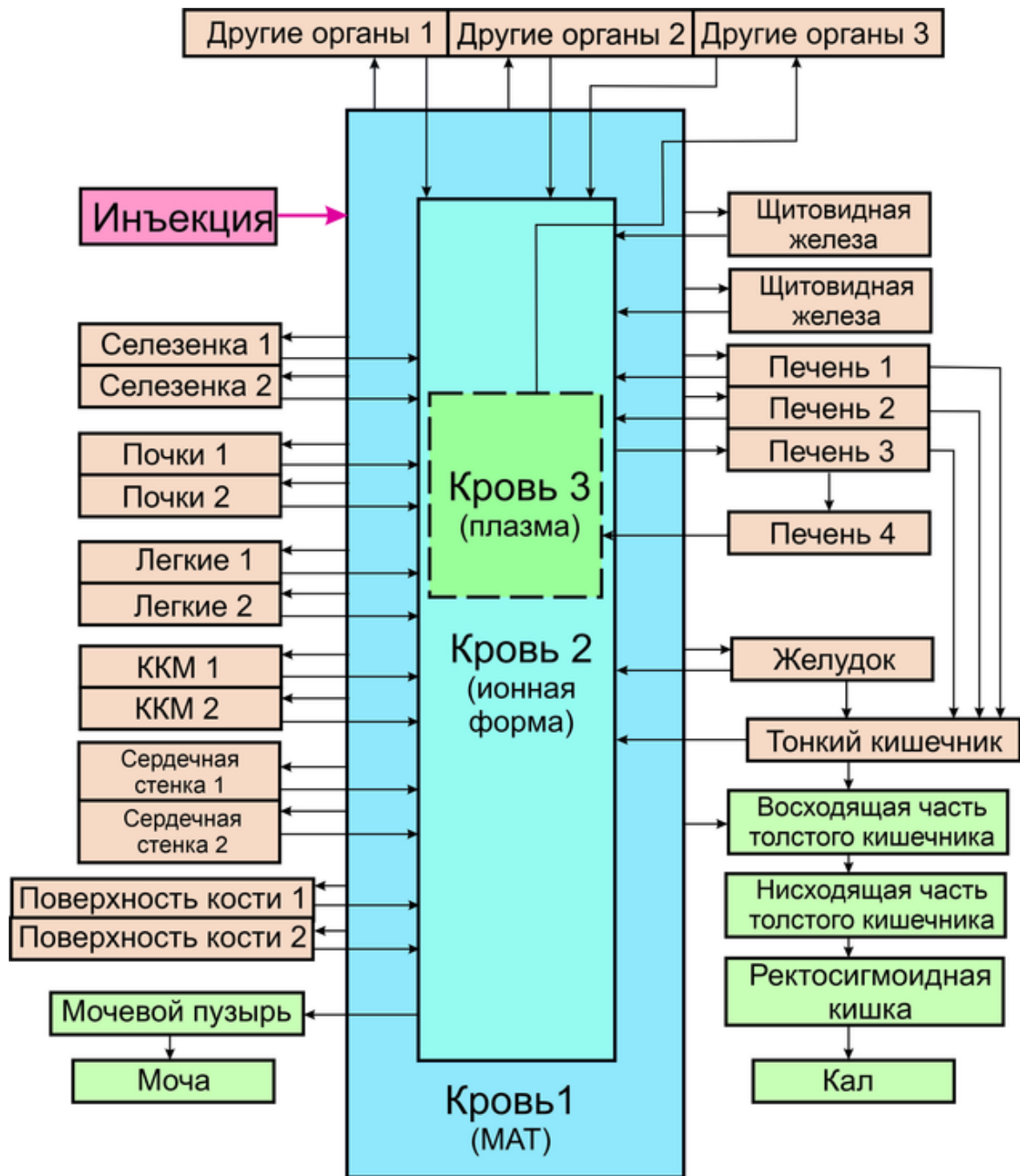


Рис. 8. Биокинетическая модель МАТ, меченных изотопами меди, учитывающая ионную форму высвобождения радионуклида при биодеструкции

Таблица 13. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{64}\text{Cu}$ , мГр/МБк

| Органы                     | Универсальная модель |          | Нуклид-специфическая модель |          |
|----------------------------|----------------------|----------|-----------------------------|----------|
|                            | Мужч.                | Женщ.    | Мужч.                       | Женщ.    |
| 1                          | 2                    | 3        | 4                           | 5        |
| Надпочечники               | 6,21E-02             | 7,35E-02 | 6,45E-02                    | 7,72E-02 |
| Мозг                       | 1,45E-02             | 1,67E-02 | 1,50E-02                    | 1,74E-02 |
| Молочные железы            | 1,76E-02             | 1,73E-02 | 1,86E-02                    | 1,84E-02 |
| Толстый кишечник           | 6,07E-02             | 6,62E-02 | 6,24E-02                    | 6,79E-02 |
| Костная поверхность        | 3,43E-02             | 4,87E-02 | 3,49E-02                    | 4,94E-02 |
| Стенка желчного пузыря     | 2,48E-02             | 2,58E-02 | 2,99E-02                    | 3,13E-02 |
| Стенка сердца              | 9,35E-02             | 1,25E-01 | 9,50E-02                    | 1,27E-01 |
| Почки                      | 7,11E-02             | 8,53E-02 | 7,28E-02                    | 8,73E-02 |
| Нисх. толстый кишечник     | 6,22E-02             | 6,69E-02 | 6,40E-02                    | 6,87E-02 |
| Печень                     | 9,14E-02             | 1,16E-01 | 1,08E-01                    | 1,37E-01 |
| Легкое                     | 9,34E-02             | 1,16E-01 | 9,49E-02                    | 1,18E-01 |
| Мышцы                      | 1,26E-02             | 1,56E-02 | 1,32E-02                    | 1,64E-02 |
| Пищевод                    | 6,70E-02             | 7,83E-02 | 6,85E-02                    | 7,99E-02 |
| Яичники                    | –                    | 5,28E-02 | –                           | 5,33E-02 |
| Поджелудочная железа       | 6,13E-02             | 7,03E-02 | 6,40E-02                    | 7,30E-02 |
| Простата                   | 1,41E-02             | –        | 1,37E-02                    | –        |
| Ректосигмоидная кишка      | 5,47E-02             | 6,34E-02 | 5,50E-02                    | 6,38E-02 |
| Красный костный мозг       | 7,84E-02             | 1,14E-01 | 7,93E-02                    | 1,16E-01 |
| Восх. толстый кишечник     | 6,22E-02             | 6,70E-02 | 6,45E-02                    | 6,90E-02 |
| Кожа                       | 1,47E-02             | 1,97E-02 | 1,53E-02                    | 2,04E-02 |
| Тонкий кишечник            | 5,98E-02             | 7,01E-02 | 6,12E-02                    | 7,18E-02 |
| Селезенка                  | 2,60E-01             | 3,14E-01 | 2,61E-01                    | 3,16E-01 |
| Стенка желудка             | 6,51E-02             | 7,64E-02 | 6,71E-02                    | 7,87E-02 |
| Яички                      | 1,71E-02             | –        | 1,77E-02                    | –        |
| Тимус                      | 1,68E-02             | 1,70E-02 | 1,76E-02                    | 1,79E-02 |
| Щитовидная железа          | 4,45E-02             | 5,28E-02 | 4,50E-02                    | 5,34E-02 |
| Стенка мочевого пузыря     | 1,61E-02             | 1,76E-02 | 1,33E-02                    | 1,47E-02 |
| Матка/шейка матки          | –                    | 1,48E-02 | –                           | 1,46E-02 |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 6,32E-02             |          | 6,51E-02                    |          |

Таблица 14. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{67}\text{Cu}$ , мГр/МБк

| Органы                     | Универсальная модель |          | Нуклид-специфическая модель |          |
|----------------------------|----------------------|----------|-----------------------------|----------|
|                            | Мужч.                | Женщ.    | Мужч.                       | Женщ.    |
| 1                          | 2                    | 3        | 4                           | 5        |
| Надпочечники               | 1,86E-01             | 2,25E-01 | 2,29E-01                    | 2,85E-01 |
| Мозг                       | 5,29E-02             | 6,11E-02 | 7,82E-02                    | 9,13E-02 |
| Молочные железы            | 5,86E-02             | 5,99E-02 | 8,70E-02                    | 9,26E-02 |
| Толстый кишечник           | 1,96E-01             | 2,16E-01 | 2,33E-01                    | 2,56E-01 |
| Костная поверхность        | 1,36E-01             | 1,84E-01 | 1,54E-01                    | 2,04E-01 |
| Стенка желчного пузыря     | 9,91E-02             | 1,05E-01 | 1,73E-01                    | 1,86E-01 |
| Стенка сердца              | 2,25E-01             | 2,99E-01 | 2,42E-01                    | 3,19E-01 |
| Почки                      | 2,29E-01             | 2,72E-01 | 2,50E-01                    | 2,97E-01 |
| Нисх. толстый кишечник     | 1,98E-01             | 2,18E-01 | 2,37E-01                    | 2,63E-01 |
| Печень                     | 4,20E-01             | 5,38E-01 | 7,07E-01                    | 9,03E-01 |
| Легкое                     | 2,67E-01             | 3,30E-01 | 2,97E-01                    | 3,64E-01 |
| Мышцы                      | 4,54E-02             | 5,61E-02 | 7,23E-02                    | 8,87E-02 |
| Пищевод                    | 2,01E-01             | 2,32E-01 | 2,32E-01                    | 2,68E-01 |
| Яичники                    | –                    | 1,67E-01 | –                           | 2,00E-01 |
| Поджелудочная железа       | 1,91E-01             | 2,17E-01 | 2,38E-01                    | 2,67E-01 |
| Простата                   | 5,76E-02             | –        | 8,10E-02                    | –        |
| Ректосигмоидная кишка      | 1,83E-01             | 2,10E-01 | 2,06E-01                    | 2,40E-01 |
| Красный костный мозг       | 3,20E-01             | 4,38E-01 | 3,38E-01                    | 4,59E-01 |
| Восх. толстый кишечник     | 2,00E-01             | 2,16E-01 | 2,41E-01                    | 2,58E-01 |
| Кожа                       | 5,24E-02             | 6,94E-02 | 7,62E-02                    | 9,79E-02 |
| Тонкий кишечник            | 1,92E-01             | 2,24E-01 | 2,23E-01                    | 2,62E-01 |
| Селезенка                  | 4,14E-01             | 5,03E-01 | 4,29E-01                    | 5,20E-01 |
| Стенка желудка             | 1,98E-01             | 2,26E-01 | 2,34E-01                    | 2,68E-01 |
| Яички                      | 6,19E-02             | –        | 8,78E-02                    | –        |
| Тимус                      | 5,95E-02             | 6,23E-02 | 8,65E-02                    | 9,47E-02 |
| Щитовидная железа          | 1,75E-01             | 2,09E-01 | 1,83E-01                    | 2,18E-01 |
| Стенка мочевого пузыря     | 6,12E-02             | 6,91E-02 | 7,34E-02                    | 8,48E-02 |
| Матка/шейка матки          | –                    | 6,18E-02 | –                           | 9,10E-02 |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 2,08E-01             |          | 2,50E-01                    |          |

### 3.7. Моноклональные антитела, меченные изотопом галлия-67

Галлий-67 используется в ядерной медицине уже более 50 лет. Однако огромный интерес к визуализации галлия в тераностике в последнее время был сосредоточен исключительно на ПЭТ радионуклиде  $^{68}\text{Ga}$  [1, 2]. Предполагается, что радионуклид  $^{67}\text{Ga}$ , который имеет желаемые характеристики для получения изображений с помощью гамма-камеры и достаточно длительный период полураспада, чтобы соответствовать биологическим шкалам времени для поглощения и оборота лекарств, был упущен из виду, в частности, для планирования радионуклидной терапии. Галлий-67 также может позволить учреждениям, не использующим ПЭТ, участвовать в тераностической визуализации как до начала лечения, так и для мониторинга отклика после терапии. Галлий-67 может сыграть нишевую роль в будущем развитии персонализированной медицины с тераностикой [67].

Радионуклид  $^{67}\text{Ga}$  распадается по схеме электронного захвата и имеет период полураспада 3,26 сут, идеально подходящий для мечения МАТ. При распаде испускаются  $\gamma$ -кванты с энергиями 93,3 кэВ (39,2 %), 185 кэВ (21,2 %), 300 кэВ (16,8 %) и 394 кэВ (4,7 %) [35]. Данный спектр излучения позволяет получить изображение хорошего качества на современной ОФЭКТ аппаратуре.

Существует несколько возможных путей получения  $^{67}\text{Ga}$  с использованием пучков протонов, дейтронов или  $\alpha$ -частиц. Наиболее часто используемый метод – облучение протонами твердых мишеней из обогащенного или природного цинка, вызывающее реакции  $^{68}\text{Zn}(p, 2n)^{67}\text{Ga}$  (порог реакции 10,3 МэВ) и  $^{67}\text{Zn}(p, n)^{67}\text{Ga}$  (порог реакции 1,8 МэВ) [68]. Для реализации реакции  $^{68}\text{Zn}(p, 2n)^{67}\text{Ga}$  необходимо использование циклотрона с более высокой энергией, поскольку пик сечения реакции составляет около 21 МэВ. Это неизбежно приведет к совместному образованию большого количества  $^{68}\text{Ga}$ , что приведет к необходимости выдержки, пока уровень этой примеси не снизится до допустимых пределов. Поскольку  $^{67}\text{Ga}$  является наиболее долгоживущим из радионуклидов галлия и для удаления радиоактивных примесей применяется выдержка, то, используя обе реакции, можно применять мишени из природного цинка, что значительно снижает затраты [68]. Такой метод представлен в работе [69], где авторы исследовали новый метод очистки  $^{67}\text{Ga}$ , в результате чего выход радионуклидно чистого (99,9 %)  $^{67}\text{Ga}$  составил 40 МБк/мкАч на конец облучения в течение 1 ч с использованием пучка протонов 26 МэВ на твердой мишени из природного цинка. При этом необходимо учитывать неизбежные потери, связанные с эффективностью радиохимического извлечения (72 %) и распада за время предварительной выдержки 3 сут.

Биокинетическая модель МАТ, меченных изотопами галлия, учитывающая ионную форму высвобождения радионуклида [25], представлена на рис. 9. Результаты расчетов дозовых коэффициентов при инъекционном введении моноклональных антител, меченных  $^{67}\text{Ga}$ , приведены в табл. 15.

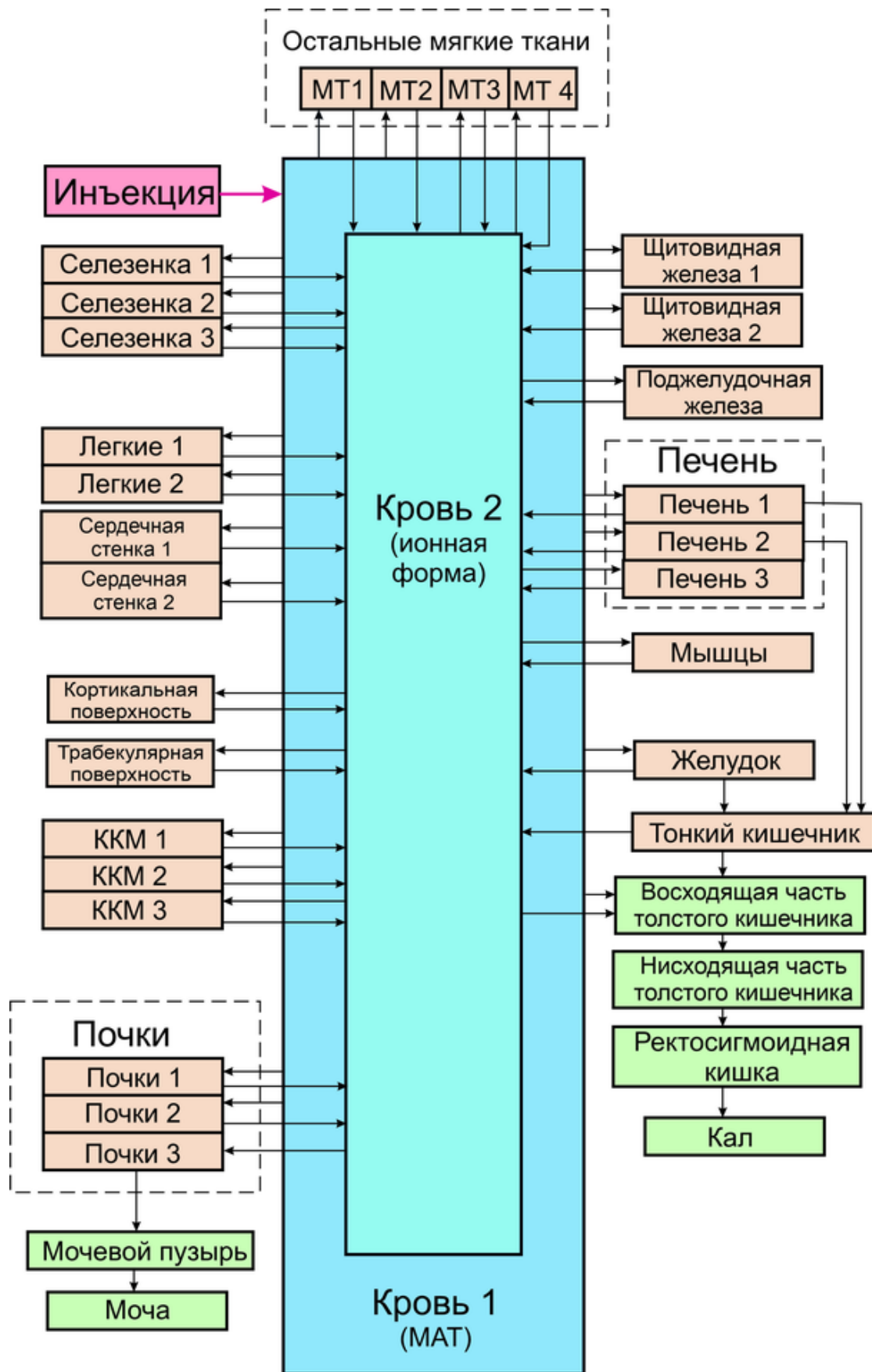


Рис. 9. Биокинетическая модель МАТ, меченных изотопами галлия, учитывающая ионную форму высвобождения радионуклида при биодеструкции

Таблица 15. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{67}\text{Ga}$ , мГр/МБк

| Органы                     | Универсальная модель |          | Нуклид-специфическая модель |          |
|----------------------------|----------------------|----------|-----------------------------|----------|
|                            | Мужч.                | Женщ.    | Мужч.                       | Женщ.    |
| 1                          | 2                    | 3        | 4                           | 5        |
| Надпочечники               | 1,36E-01             | 1,73E-01 | 1,84E-01                    | 2,24E-01 |
| Мозг                       | 3,15E-02             | 3,65E-02 | 6,31E-02                    | 6,67E-02 |
| Молочные железы            | 4,06E-02             | 4,23E-02 | 6,45E-02                    | 6,57E-02 |
| Толстый кишечник           | 1,09E-01             | 1,18E-01 | 1,41E-01                    | 1,47E-01 |
| Костная поверхность        | 8,68E-02             | 1,25E-01 | 2,16E-01                    | 2,86E-01 |
| Стенка желчного пузыря     | 9,57E-02             | 1,01E-01 | 1,46E-01                    | 1,55E-01 |
| Стенка сердца              | 1,60E-01             | 1,88E-01 | 1,76E-01                    | 2,04E-01 |
| Почки                      | 1,34E-01             | 1,60E-01 | 2,17E-01                    | 2,55E-01 |
| Нисх. толстый кишечник     | 1,08E-01             | 1,16E-01 | 1,40E-01                    | 1,46E-01 |
| Печень                     | 2,30E-01             | 2,83E-01 | 2,91E-01                    | 3,57E-01 |
| Легкое                     | 1,48E-01             | 1,85E-01 | 1,73E-01                    | 2,09E-01 |
| Мышцы                      | 3,34E-02             | 4,15E-02 | 3,77E-02                    | 4,80E-02 |
| Пищевод                    | 1,32E-01             | 1,53E-01 | 1,62E-01                    | 1,82E-01 |
| Яичники                    | –                    | 1,11E-01 | –                           | 1,38E-01 |
| Поджелудочная железа       | 1,39E-01             | 1,48E-01 | 1,71E-01                    | 1,80E-01 |
| Простата                   | 3,95E-02             | –        | 6,32E-02                    | –        |
| Ректосигмоидная кишка      | 9,73E-02             | 1,15E-01 | 1,24E-01                    | 1,42E-01 |
| Красный костный мозг       | 1,99E-01             | 2,92E-01 | 2,49E-01                    | 3,51E-01 |
| Восх. толстый кишечник     | 1,17E-01             | 1,20E-01 | 1,51E-01                    | 1,51E-01 |
| Кожа                       | 3,07E-02             | 4,05E-02 | 5,10E-02                    | 5,99E-02 |
| Тонкий кишечник            | 1,08E-01             | 1,29E-01 | 1,38E-01                    | 1,59E-01 |
| Селезенка                  | 1,99E-01             | 2,40E-01 | 2,81E-01                    | 3,35E-01 |
| Стенка желудка             | 1,31E-01             | 1,48E-01 | 1,65E-01                    | 1,83E-01 |
| Яички                      | 3,43E-02             | –        | 5,67E-02                    | –        |
| Тимус                      | 4,15E-02             | 4,51E-02 | 6,99E-02                    | 7,26E-02 |
| Щитовидная железа          | 9,19E-02             | 1,11E-01 | 1,03E-01                    | 1,22E-01 |
| Стенка мочевого пузыря     | 5,52E-02             | 5,50E-02 | 7,26E-02                    | 6,94E-02 |
| Матка/шейка матки          | –                    | 4,69E-02 | –                           | 7,20E-02 |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 1,27E-01             |          | 1,61E-01                    |          |

### 3.8. Моноклональные антитела, меченные изотопами мышьяка-71 и мышьяка-72

У мышьяка имеется целый ряд радиоактивных изотопов, которые могут найти свое применение как при разработке диагностических, так и терапевтических РФП.

В качестве потенциальных нуклидов для использования ПЭТ-визуализации с применением меченых МАТ можно рассмотреть два изотопа:  $^{71}\text{As}$  и  $^{72}\text{As}$ . Радионуклид  $^{71}\text{As}$  имеет период полураспада 65,28 ч, распадается с испусканием позитронов (28,3 %) и по схеме электронного захвата. Средняя энергия позитронов 350 кэВ, максимальная – 816 кэВ. Основными линиями  $\gamma$ -излучения, кроме аннигиляционных квантов, являются линии 175 кэВ (82,0 %), 327 кэВ (3,0 %), 500 кэВ (3,6 %) и 1,10 МэВ (4,1 %) [35]. При распаде  $^{71}\text{As}$  образуется дочерний радионуклид  $^{71}\text{Ge}$  с периодом полураспада 11,43 сут. Данный радионуклид распадается по схеме электронного захвата с испусканием  $\gamma$ -квантов с энергиями около 9,2–10,2 кэВ (43,5 %) и Оже-электронов с энергиями 1–10 кэВ (169 %) [35]. Очевидно, что образование  $^{71}\text{Ge}$  должно учитываться при расчете поглощенных доз на органы и ткани, хотя можно ожидать, что вклад данного нуклида в общую дозу облучения будет относительно невелик. Радионуклид  $^{72}\text{As}$  имеет период полураспада 26,0 ч, распадается с испусканием позитронов (87,9 %) и по схеме электронного захвата. Средняя энергия позитронов 1,17 МэВ, максимальная – 3,33 МэВ. Основными линиями  $\gamma$ -излучения, кроме аннигиляционных квантов, являются линии 630 кэВ (7,9 %), 834 кэВ (79,5 %) и 1,46 МэВ (1,1%) [35].

Несмотря на привлекательные характеристики  $^{71}\text{As}$  как потенциального радионуклида для ПЭТ-визуализации, в научной литературе большее внимание уделяется изотопу  $^{72}\text{As}$  [70–73].

Радионуклид  $^{72}\text{As}$  может быть получен непосредственно на циклотронах средней энергии по реакциям  $^{72}\text{Ge}(p, n)^{72}\text{As}$ ,  $^{72}\text{Ge}(d, 2n)^{72}\text{As}$ ,  $^{69}\text{Ga}(a, n)^{71}\text{Ga}(a, 3n)^{72}\text{As}$  и  $^{71}\text{Ga}(^3\text{He}, 2n)^{72}\text{As}$ . Косвенно он может образовываться как дочерний радионуклид относительно долгоживущего  $^{72}\text{Se}$  ( $T_{1/2} = 8,5$  сут). Изотоп  $^{72}\text{Se}$  может быть получен на компактном циклотроне в результате ядерной реакции ( $^3\text{He}, 3n$ ) на природном германии. При облучении частицами  $^3\text{He}$  с энергией 36 МэВ при токе пучка 5 мкА в течение 12 ч получается выход около 185 МБк [70]. Радиохимический метод выделения  $^{72}\text{Se}$  (без носителя) из облученных природных германиевых мишеней основан на образовании летучего  $\text{GeCl}_4$ , который перегоняется при температуре выше 130 °С и осаждается в холодной 20 %-й  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в виде  $\text{GeO}_2$ . Во время этой процедуры  $^{72}\text{Se}$  без носителя находился в нелетучем состоянии окисления. Суммарный радиохимический выход  $^{72}\text{Se}$  составлял  $90 \pm 4$  % [70].

Селен-72 также можно получить путем бомбардировки природной мишени  $\text{NaBr}$  пучком протонов высокой энергии на ускорителе в результате ядерных реакций  $^{79, 81}\text{Br}(p, x)^{72}\text{Se}$ . Производство  $^{72}\text{Se}$  из мишени  $\text{NaBr}$  имеет преимущества быстрого растворения мишени из-за ее природы и низкой стоимости за счет использования природного  $\text{NaBr}$  [71]. К сожалению, при облучении природного германия протонами практически невозможно получить какой-то один изотоп мышьяка. В работе [73] показано, что при облучении протонами с энергией 25,5 МэВ толстой мишени из оксида германия выход радионуклидов  $^{71}\text{As}$  и  $^{72}\text{As}$  составляет 23 и 79,2 МБк/мкА·ч, это примерно 80 % от теоретического выхода. В данной работе отмечается, что для лучшего производства изотопа  $^{72}\text{As}$  была бы целесообразнее высокообогащенная мишень  $^{72}\text{Ge}$ . При ее использовании выход  $^{72}\text{As}$  значительно увеличится, а количество примесей, соответственно, уменьшится.

С другой стороны, одновременное наличие радионуклидов  $^{71}\text{As}$  и  $^{72}\text{As}$  при изготовлении РФП на основе МАТ не может служить препятствием для их применения. По мере распада более короткоживущего  $^{72}\text{As}$  можно будет получать диагностическую информацию за счет  $^{71}\text{As}$ , сохраняющего свою активность в течение более длительного времени.

Биокинетическая модель МАТ, меченных изотопами мышьяка, учитывающая ионную форму высвобождения радионуклида [25], представлена на рис. 10. Результаты расчетов дозовых коэффициентов при инъекционном введении моноклональных антител, меченных  $^{71}\text{As}$  и  $^{72}\text{As}$ , приведены в табл. 16 и 17. При расчетах не было учтено радиационное воздействие от дочернего продукта распада  $^{71}\text{As}$  –  $^{71}\text{Ge}$ . Учет влияния данного радионуклида на поглощенные дозы в органах и тканях будет сделан в последующих работах.

Биокинетическая модель МАТ, меченных изотопами галлия, учитывающая ионную форму высвобождения радионуклида [25], представлена на рис. 10. Результаты расчетов дозовых коэффициентов при инъекционном введении моноклональных антител, меченных  $^{71}\text{As}$  и  $^{72}\text{As}$ , приведены в табл. 16 и 17.

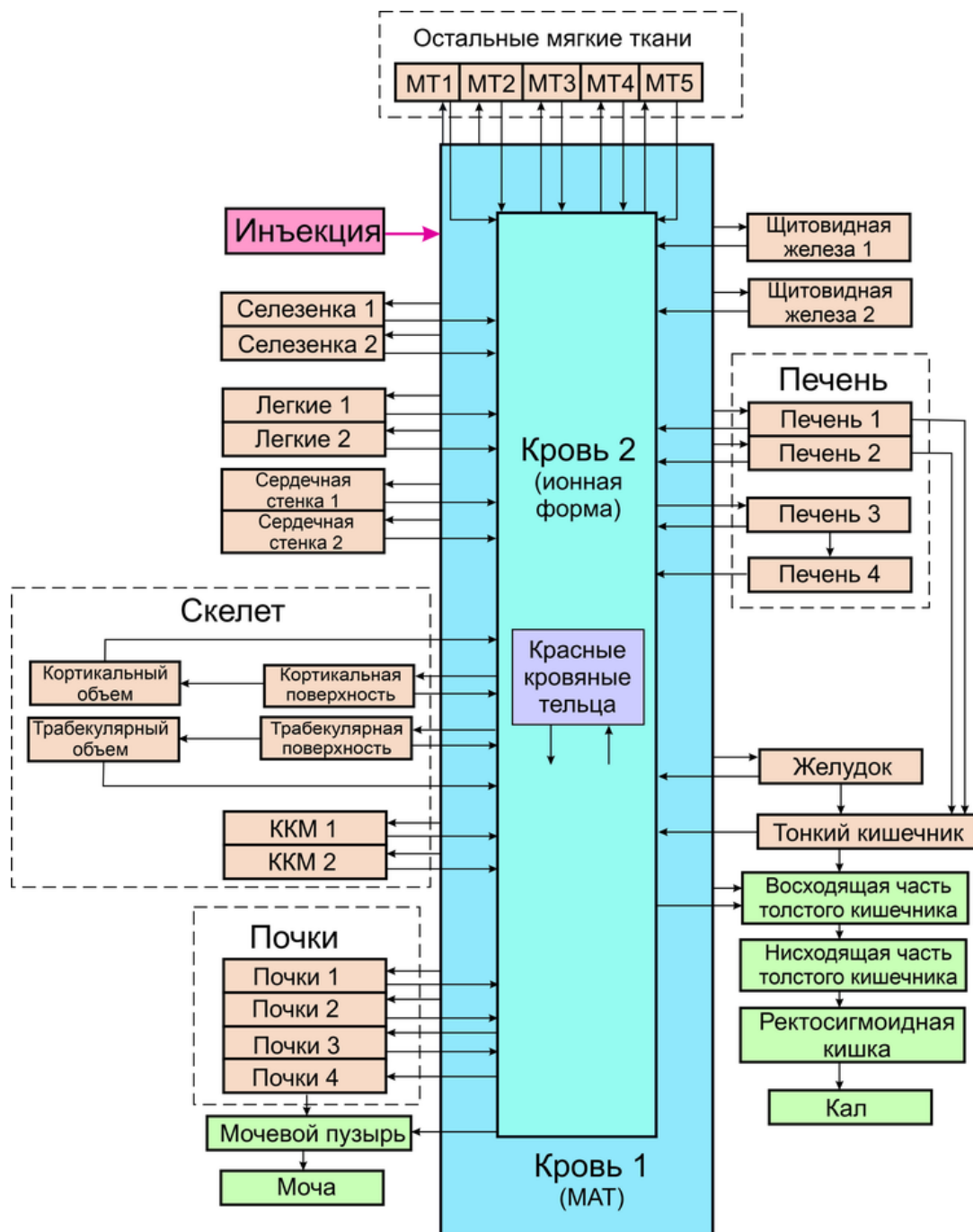


Рис. 10. Биокинетическая модель МАТ, меченных изотопами мышьяка, учитывающая ионную форму высвобождения радионуклида при биодеструкции



Таблица 16. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{71}\text{As}$ , мГр/МБк

| Органы                     | Универсальная модель |          | Нуклид-специфическая модель |          |
|----------------------------|----------------------|----------|-----------------------------|----------|
|                            | Мужч.                | Женщ.    | Мужч.                       | Женщ.    |
| 1                          | 2                    | 3        | 4                           | 5        |
| Надпочечники               | 1,31E+00             | 8,01E-01 | 1,54E+00                    | 1,35E+00 |
| Мозг                       | 9,50E-02             | 1,06E-01 | 1,26E-01                    | 1,42E-01 |
| Молочные железы            | 4,48E-01             | 1,72E-01 | 4,71E-01                    | 2,49E-01 |
| Толстый кишечник           | 7,44E+00             | 9,49E+00 | 1,02E+01                    | 1,24E+01 |
| Костная поверхность        | 3,72E-01             | 6,42E-01 | 5,24E-01                    | 8,70E-01 |
| Стенка желчного пузыря     | 1,10E+00             | 6,99E-01 | 7,65E+00                    | 1,53E+00 |
| Стенка сердца              | 1,01E+00             | 7,71E-01 | 9,43E-01                    | 8,59E-01 |
| Почки                      | 1,64E+00             | 1,11E+00 | 2,60E+00                    | 2,62E+00 |
| Нисх. толстый кишечник     | 1,72E+01             | 2,17E+01 | 1,67E+00                    | 2,10E+00 |
| Печень                     | 1,22E+00             | 9,75E-01 | 3,18E+00                    | 1,68E+00 |
| Легкое                     | 6,99E-01             | 5,76E-01 | 7,20E-01                    | 6,75E-01 |
| Мышцы                      | 2,85E-01             | 4,92E-01 | 4,66E-01                    | 7,43E-01 |
| Пищевод                    | 6,41E-01             | 4,86E-01 | 6,81E-01                    | 5,75E-01 |
| Яичники                    | –                    | 8,34E-01 | –                           | 1,17E+00 |
| Поджелудочная железа       | 2,64E+00             | 1,19E+00 | 4,47E+00                    | 2,59E+00 |
| Простата                   | 1,67E-01             | –        | 2,91E-01                    | –        |
| Ректосигмоидная кишка      | 4,23E-01             | 1,09E+00 | 5,66E-01                    | 1,09E+00 |
| Красный костный мозг       | 8,50E-01             | 1,37E+00 | 1,12E+00                    | 1,79E+00 |
| Восх. толстый кишечник     | 1,23E+00             | 1,43E+00 | 2,37E+01                    | 2,83E+01 |
| Кожа                       | 2,32E-01             | 2,64E-01 | 3,16E-01                    | 3,84E-01 |
| Тонкий кишечник            | 2,09E+00             | 3,32E+00 | 2,89E+00                    | 3,88E+00 |
| Селезенка                  | 2,31E+00             | 9,13E-01 | 8,75E-01                    | 9,04E-01 |
| Стенка желудка             | 3,83E+00             | 1,04E+00 | 1,62E+00                    | 1,04E+00 |
| Яички                      | 1,09E-01             | –        | 1,65E-01                    | –        |
| Тимус                      | 2,16E-01             | 1,53E-01 | 2,65E-01                    | 2,21E-01 |
| Щитовидная железа          | 3,03E-01             | 3,09E-01 | 3,31E-01                    | 3,50E-01 |
| Стенка мочевого пузыря     | 2,74E-01             | 9,77E-01 | 4,72E-01                    | 1,21E+00 |
| Матка/шейка матки          | –                    | 7,58E-01 | –                           | 9,55E-01 |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 1,82E+00             |          | 2,25E+00                    |          |

Таблица 17. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{72}\text{As}$ , мГр/МБк

| Органы                     | Универсальная модель |          | Нуклид-специфическая модель |          |
|----------------------------|----------------------|----------|-----------------------------|----------|
|                            | Мужч.                | Женщ.    | Мужч.                       | Женщ.    |
| 1                          | 2                    | 3        | 4                           | 5        |
| Надпочечники               | 8,69E-01             | 1,16E+00 | 9,34E-01                    | 1,23E+00 |
| Мозг                       | 2,35E-01             | 2,73E-01 | 2,69E-01                    | 3,12E-01 |
| Молочные железы            | 2,70E-01             | 2,81E-01 | 3,05E-01                    | 3,23E-01 |
| Толстый кишечник           | 7,61E-01             | 8,50E-01 | 8,07E-01                    | 9,02E-01 |
| Костная поверхность        | 5,12E-01             | 7,37E-01 | 5,32E-01                    | 7,62E-01 |
| Стенка желчного пузыря     | 6,07E-01             | 6,50E-01 | 6,61E-01                    | 7,10E-01 |
| Стенка сердца              | 3,22E+00             | 4,58E+00 | 3,27E+00                    | 4,65E+00 |
| Почки                      | 1,01E+00             | 1,23E+00 | 1,14E+00                    | 1,38E+00 |
| Нисх. толстый кишечник     | 7,65E-01             | 8,61E-01 | 8,11E-01                    | 9,12E-01 |
| Печень                     | 1,55E+00             | 1,96E+00 | 1,63E+00                    | 2,06E+00 |
| Легкое                     | 1,41E+00             | 1,78E+00 | 1,45E+00                    | 1,83E+00 |
| Мышцы                      | 2,17E-01             | 2,74E-01 | 2,52E-01                    | 3,16E-01 |
| Пищевод                    | 9,39E-01             | 1,19E+00 | 9,76E-01                    | 1,23E+00 |
| Яичники                    | –                    | 8,18E-01 | –                           | 8,65E-01 |
| Поджелудочная железа       | 9,30E-01             | 1,07E+00 | 9,81E-01                    | 1,13E+00 |
| Простата                   | 2,35E-01             | –        | 2,58E-01                    | –        |
| Ректосигмоидная кишка      | 7,02E-01             | 8,54E-01 | 7,44E-01                    | 9,04E-01 |
| Красный костный мозг       | 1,17E+00             | 1,75E+00 | 1,19E+00                    | 1,79E+00 |
| Восх. толстый кишечник     | 7,86E-01             | 8,38E-01 | 8,34E-01                    | 8,91E-01 |
| Кожа                       | 1,86E-01             | 2,34E-01 | 2,12E-01                    | 2,64E-01 |
| Тонкий кишечник            | 7,28E-01             | 9,07E-01 | 7,65E-01                    | 9,50E-01 |
| Селезенка                  | 1,50E+00             | 1,81E+00 | 1,53E+00                    | 1,85E+00 |
| Стенка желудка             | 8,26E-01             | 1,02E+00 | 8,67E-01                    | 1,06E+00 |
| Яички                      | 2,56E-01             | –        | 2,95E-01                    | –        |
| Тимус                      | 2,79E-01             | 3,02E-01 | 3,12E-01                    | 3,41E-01 |
| Щитовидная железа          | 6,28E-01             | 7,62E-01 | 6,49E-01                    | 7,87E-01 |
| Стенка мочевого пузыря     | 4,04E-01             | 4,98E-01 | 8,22E-01                    | 9,48E-01 |
| Матка/шейка матки          | –                    | 2,71E-01 | –                           | 3,32E-01 |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 9,39E-01             |          | 9,98E-01                    |          |

### 3.9. Моноклональные антитела, меченные соединениями галогенов

Среди радиоактивных изотопов галогенов, представляющих интерес с точки зрения диагностики с использованием РФП на основе меченых МАТ, можно выделить две группы радионуклидов. Одна из них – это РФП, меченные радиоактивным изотопом брома  $^{76}\text{Br}$ . Другой потенциально используемый изотоп брома –  $^{75}\text{Br}$  – имеет слишком малый период полураспада (96,7 мин) для реального использования с МАТ. Другая группа радиоактивных изотопов галогенов – это изотопы йода  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ . Далее мы рассмотрим особенности поведения РФП, меченных данными радионуклидами.

#### 3.9.1. Моноклональные антитела, меченные бромом-76

При определении эффективности радиоактивного брома в качестве биологической диагностической и/или терапевтической метки необходимо провести его сравнение с другими радиоактивными галогенами. Реакционная способность брома выше, чем у йода, но слабее, чем у фтора. Хотя прочность связи  $\text{Br}-\text{C}$  вдвое меньше, чем у связи  $\text{F}-\text{C}$ , она прочнее, чем связь  $\text{I}-\text{C}$ . Это придает большую стабильность бромированным соединениям *in vivo*, иными словами, происходит меньше дегалогенирования по сравнению с йодом. Поэтому с химической точки зрения бром обладает более привлекательными свойствами по сравнению с йодом. Радиохимическое сравнение бромида с йодидом *in vivo* имеет определенное преимущество. В отличие от метаболизма йодида *in vivo*, который попадает в щитовидную железу, бромид там не накапливается, а относительно равномерно распределяется по организму [74]. Интерес к радионуклиду  $^{76}\text{Br}$  в первую очередь связан с возможностью его использования в качестве тераностической пары совместно с радионуклидом  $^{77}\text{Br}$ .

Радионуклид  $^{76}\text{Br}$  имеет период полураспада 16,2 ч, распадается с испусканием позитронов (55,0 %) и по схеме электронного захвата. Средняя энергия позитронов 1,17 МэВ, максимальная – 3,94 МэВ. Основными линиями  $\gamma$ -излучения, кроме аннигиляционных квантов, являются линии 559 кэВ (55,9 %), 657 кэВ (15,9 %), 1,85 МэВ (14,7 %), 2,79 МэВ (53,6 %) и 2,95 МэВ (7,4 %), а также целый ряд линий  $\gamma$ -излучения меньшей интенсивности в диапазоне 1,13–3,6 МэВ [35]. Столь жесткий спектр излучения как позитронов, так и  $\gamma$ -квантов неизбежно будет вносить искажения в получаемое при помощи  $^{76}\text{Br}$  ПЭТ-изображения.

В работе [75] описано получение  $^{76}\text{Br}$  при облучении селенида меди, обогащенного  $^{76}\text{Se}$ , по реакции  $^{76}\text{Se}(p, n)^{76}\text{Br}$  при облучении протонами с энергией 16 МэВ. Производительность циклотрона для наработки  $^{76}\text{Br}$  составила  $103 \pm 10$  МБк/мкА·ч. В более ранней работе [76] при облучении в аналогичных условиях током 10–15 мкА в течение 2 ч были получены суммарные активности  $^{76}\text{Br}$  150–300 МБк, что существенно меньше, чем было оценено в работе [75]. По-видимому, наблюдаемые различия обусловлены улучшением условий эксперимента как при облучении, так и при выделении нуклида.

При разработке биокинетической модели МАТ, меченных изотопами брома, учитывалось, что при высвобождении брома он, наиболее вероятно, будет иметь ионную форму. В связи с этим для МАТ, меченных  $^{76}\text{Br}$ , универсальная модель в отдельности не рассматривалась, а была разработана модель, учитывающая как динамику МАТ, так и ионную форму брома (рис. 11). Результаты расчетов дозовых коэффициентов при инъекционном введении моноклональных антител, меченных  $^{76}\text{Br}$ , приведены в табл. 18.

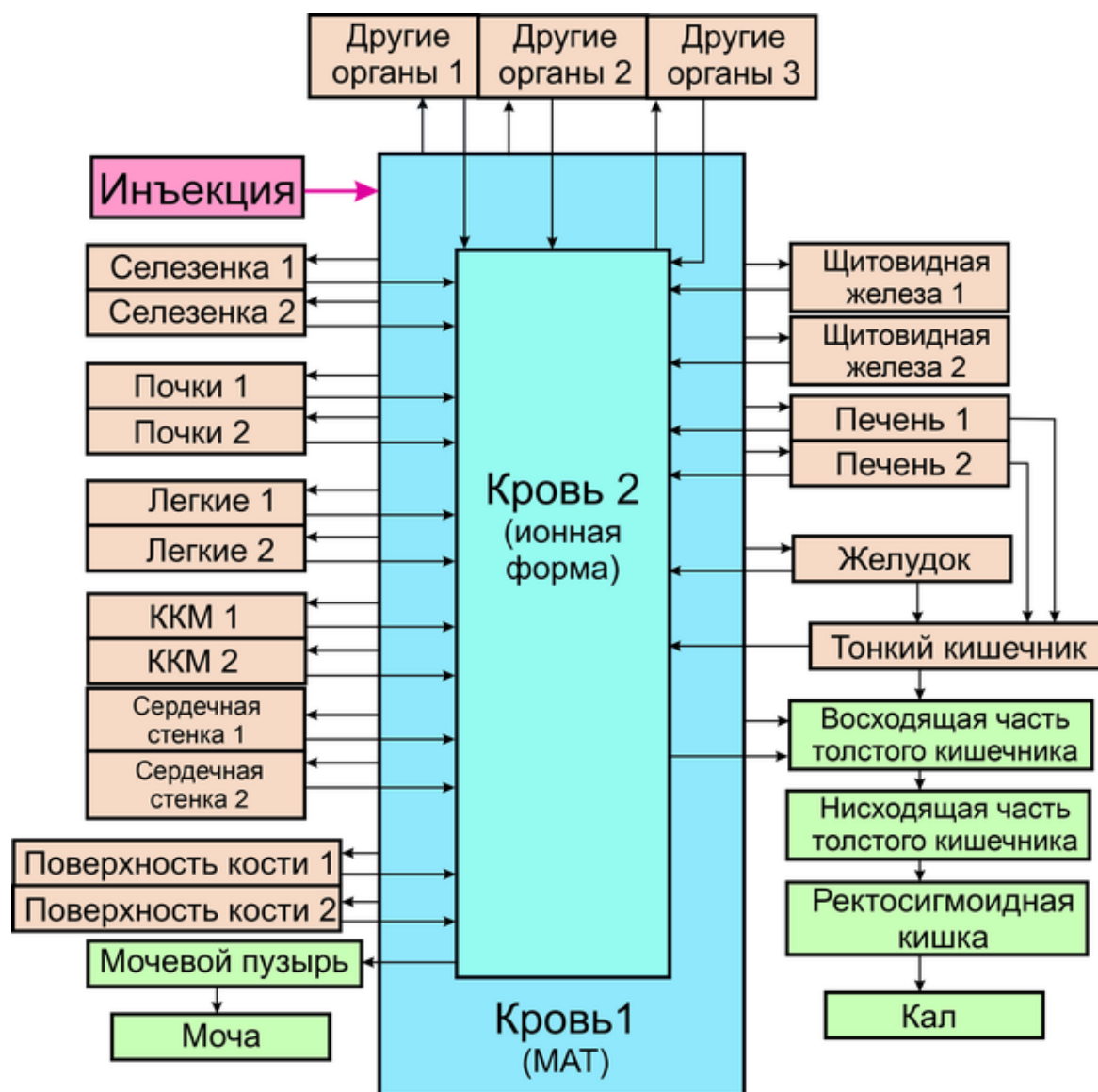


Рис. 11. Биокинетическая модель МАТ, меченных изотопами брома, учитывающая ионную форму высвобождения радионуклида при биодеструкции

Таблица 18. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{76}\text{Br}$ , мГр/МБк

| Органы           | Нуклид-специфическая модель |          |
|------------------|-----------------------------|----------|
|                  | Мужч.                       | Женщ.    |
| 1                | 2                           | 3        |
| Надпочечники     | 5,89E-01                    | 7.78E-01 |
| Мозг             | 1,57E-01                    | 1.83E-01 |
| Молочные железы  | 1,94E-01                    | 2.02E-01 |
| Толстый кишечник | 4,57E-01                    | 5.07E-01 |

| 1                          | 2        | 3        |
|----------------------------|----------|----------|
| Костная поверхность        | 3,37E-01 | 5.05E-01 |
| Стенка желчного пузыря     | 3,61E-01 | 3.79E-01 |
| Стенка сердца              | 1,89E+00 | 2.59E+00 |
| Почки                      | 6,01E-01 | 7.32E-01 |
| Нисх. толстый кишечник     | 4,63E-01 | 5.13E-01 |
| Печень                     | 8,42E-01 | 1.04E+00 |
| Легкое                     | 8,26E-01 | 1.06E+00 |
| Мышцы                      | 1,61E-01 | 2.00E-01 |
| Пищевод                    | 6,21E-01 | 7.79E-01 |
| Яичники                    | –        | 5.37E-01 |
| Поджелудочная железа       | 6,21E-01 | 6.98E-01 |
| Простата                   | 1,35E-01 | –        |
| Ректосигмоидная кишка      | 3,86E-01 | 4.76E-01 |
| Красный костный мозг       | 7,79E-01 | 1.22E+00 |
| Восх. толстый кишечник     | 4,87E-01 | 5.16E-01 |
| Кожа                       | 1,33E-01 | 1.68E-01 |
| Тонкий кишечник            | 4,49E-01 | 5.57E-01 |
| Селезенка                  | 7,89E-01 | 9.46E-01 |
| Стенка желудка             | 5,53E-01 | 6.59E-01 |
| Яички                      | 1,65E-01 | –        |
| Тимус                      | 1,88E-01 | 2.03E-01 |
| Щитовидная железа          | 3,34E-01 | 4.10E-01 |
| Стенка мочевого пузыря     | 1,77E-01 | 2.00E-01 |
| Матка/шейка матки          | –        | 1.60E-01 |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 5,82E-01 |          |

### 3.9.2. Моноклональные антитела, меченные изотопами йода

Изотопы йода  $^{123}\text{I}$  ( $T_{1/2} = 13,27$  ч, ЭЗ,  $E_{\gamma} = 159$  кэВ) и  $^{131}\text{I}$  ( $T_{1/2} = 8,02$  сут,  $\beta$ -распад,  $E_{\gamma} = 364$  кэВ, средняя энергия  $\beta$ -частиц 182 кэВ, максимальная – 807 кэВ) достаточно давно используются в качестве меток для радиофармпрепаратов, в том числе и моноклональных антител [77, 78]. В последние годы с развитием ПЭТ-визуализации все больший интерес проявляется к изотопу  $^{124}\text{I}$ , имеющему период полураспада  $T_{1/2} = 4,18$  сут (ЭЗ 77,1 %,  $\beta^+$  распад 22,86 %, средняя энергия  $\beta^+$  частиц 819 кэВ, максимальная – 2,138 МэВ) [35]. Период полураспада  $^{124}\text{I}$  идеально подходит для мечения им моноклональных антител, однако высокая энергия позитронов может приводить к ухудшению качества ПЭТ-визуализации [4] по сравнению с радионуклидами, испускающими позитроны меньших энергий (например,  $^{89}\text{Zr}$ ).

Одним из наиболее распространенных источников получения  $^{131}\text{I}$  является деление  $^{235}\text{U}$  [79–81]. Мишени для производства радионуклида  $^{131}\text{I}$  те же, что и для  $^{99}\text{Mo}$ , а именно, уран-алюминиевый сплав, содержащий U, с обогащением до 45 %  $^{235}\text{U}$ , плакированный алюминием. Он содержит 4,2 г  $^{235}\text{U}$  в мишени размером 200 × × 45 мм. Допускаются только очень низкие уровни примесей, которые могут действовать как нейтронные яды [79]. После облучения пластины-мишени выдерживаются в бассейне реактора до 24 ч, чтобы обеспечить распад короткоживущих продуктов деления. После экстракции  $^{99}\text{Mo}$  нуклиды йода выдерживаются на ионообменной колонне не менее 10 сут. Наибольшая активность  $^{131}\text{I}$  для максимальных условий облучения составляет  $3,3 \cdot 10^6$  МБк [79].

Еще одной реакцией образования является  $^{131}\text{I}$  захват нейтронов в реакторе мишенью  $^{130}\text{Te}$  [79, 81]. Реакция образования  $^{131}\text{I}$  идет по схеме  $^{130}\text{Te}(n, \gamma)^{131}\text{Te} \rightarrow \rightarrow ^{131}\text{I}$ . Радиохимическое выделение может идти по различным технологическим схемам, достаточно подробно описанным в [79–81].

Радионуклид  $^{123}\text{I}$  производится на ускорителях с использованием двух основных реакций  $^{123}\text{Te}(p, n)^{123}\text{I}$  и  $^{124}\text{Te}(p, 2n)^{123}\text{I}$ . Для повышения выхода радионуклида используются мишени, обогащенные соответствующими нуклидами теллура [78, 82, 83].

Радионуклиды йода широко используются в ядерной медицине для мечения моноклональных антител, рецепторов и других радиофармацевтических препаратов, особенно в диагностических и терапевтических целях, где необходима количественная визуализация в течение нескольких дней. К сожалению, наиболее часто используемые нуклиды, т. е.  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ , имеют определенные ограничения. Йод-123 имеет относительно короткий период полураспада, учитывая тот факт, что активность радиофармпрепарата необходимо отслеживать в течение нескольких дней. Для  $^{125}\text{I}$  энергия фотонов (27,5 кэВ) слишком мала для получения оптимальных изображений, а период его полураспада (61,1 сут) слишком велик. Наоборот, для  $^{131}\text{I}$ , наиболее широко используемого из трех изотопов, энергия фотонов слишком высока для получения оптимальных изображений. Кроме того, ОФЭКТ не позволяет строго корректировать ослабление, хотя иногда может быть достигнута удовлетворительная эмпирическая коррекция [84]. Радионуклид  $^{124}\text{I}$  имеет большой потенциал для использования в ядерной медицине, а в качестве излучателя позитронов он обеспечивает более высокое качество обнаружения по сравнению с другими излучателями позитронов. Его применение варьируется от простой визуализации щитовидной и паращитовидной желез до моноклональных антител для изучения рака. Целый ряд областей молекулярной визуализации может использовать преимущества этого радиоизотопа. Однако, учитывая его относительно длительный период полураспада (4,18 сут), он наиболее востребован для иммуно-ПЭТ, поскольку позволяет проводить количественную визуализацию в течение нескольких дней. Однако в ряде специфических случаев некоторые характеристики  $^{124}\text{I}$  можно отнести к недостаткам. Этот радионуклид имеет относительно низкий выход позитронов на распад (около 23 %), относительно сложную схему распада, включающую высокоэнергетическое гамма-излучение (максимальная энергия около 1,69 МэВ, выход 10,9 %). И все же, несмотря на эти факты,  $^{124}\text{I}$  по-прежнему считается подходящим радиоизотопом для применения в ПЭТ.

Существует несколько реакций, которые можно использовать для получения  $^{124}\text{I}$  в зависимости от типа циклотрона, частиц и энергии, доступной для проведения облучения. Радионуклид  $^{124}\text{I}$  в основном получали с использованием обогащенного теллура-124 по реакции  $^{124}\text{Te}(d, 2n)^{124}\text{I}$ . В последние годы все чаще используется реакция  $^{124}\text{Te}(p, n)^{124}\text{I}$ . Несмотря на небольшое снижение выхода, отмеченное в ре-

акции  $^{124}\text{Te}(p, n)^{124}\text{I}$ , эта реакция может дать возможность получения  $^{124}\text{I}$  наивысшего уровня чистоты на время введения. Кроме того, его можно производить на малогабаритных циклотронах, производящих традиционные изотопы для ПЭТ, такие как  $^{18}\text{F}$  и  $^{11}\text{C}$ . По этой причине в последние годы использование реакции  $^{124}\text{Te}(p, n)^{124}\text{I}$  увеличилось. За исключением некоторых отличий в оптимальной энергии падающего пучка, методы производства  $^{123}\text{I}$  и  $^{124}\text{I}$  с использованием обогащенного теллура основаны практически на одной и той же технологической схеме [84, 85].

При использовании радиофармпрепаратов, не направленных на исследование или терапию щитовидной железы, но содержащих радиоактивный йод, пациенту дополнительно дают препараты стабильного йода [86]. Поэтому в Публикации 128 МКРЗ [5] рекомендовано рассматривать поведение высвобождаемого йода с учетом блокирования его поступления в щитовидную железу. При этом для высвобождаемого йода рекомендовано использовать данные Публикации 53 МКРЗ [87] для йодида, но с нулевым поступлением в щитовидную железу. В Публикации 53 отмечается, что в этом случае в организме не происходит образования органически связанного йода и период полувыведения йода из всего организма в целом составляет 8 ч. Эта величина соответствует данным для достаточно простой биокинетической модели для йода, используемой в Публикации 56 МКРЗ [88]. В настоящее время биокинетическая модель, описывающая поведение радиоактивного йода в организме, существенно усложнена [23]. В связи с этим, как и в случае меченя МАТ радиоактивными металлами, было принято решение рассмотреть два варианта универсальной биокинетической модели МАТ, меченных радиоактивными изотопами йода. Первая модель соответствует модели, представленной на рис. 4 с параметрами модели (см. в табл. 1). Единственным исключением является изменение скорости перехода между компартментами Кровь 2 → Мочевой пузырь с 53,3 до 1,94 сут<sup>-1</sup>, как рекомендовано в [88]. При этом был оставлен без изменения переход между компартментами Кровь 1 → Щитов. железа 1, потому что он обусловлен процессом задержки в щитовидной железе МАТ, имеющих большую молекулярную массу [20], на который блокировка щитовидной железы препаратами стабильного йода повлиять, скорее всего, не может. Во второй модели было принято, что высвобождение йода из органов и тканей идет в органической форме и дальнейшая его биокинетика характерна только для данной формы. Биокинетическая модель МАТ, меченных изотопами йода, учитывающая органическую форму высвобождения радионуклида при биодеструкции, представлена на рис. 12.

Результаты расчетов дозовых коэффициентов при инъекционном введении моноклональных антител, меченных изотопами йода, приведены в табл. 19–21.

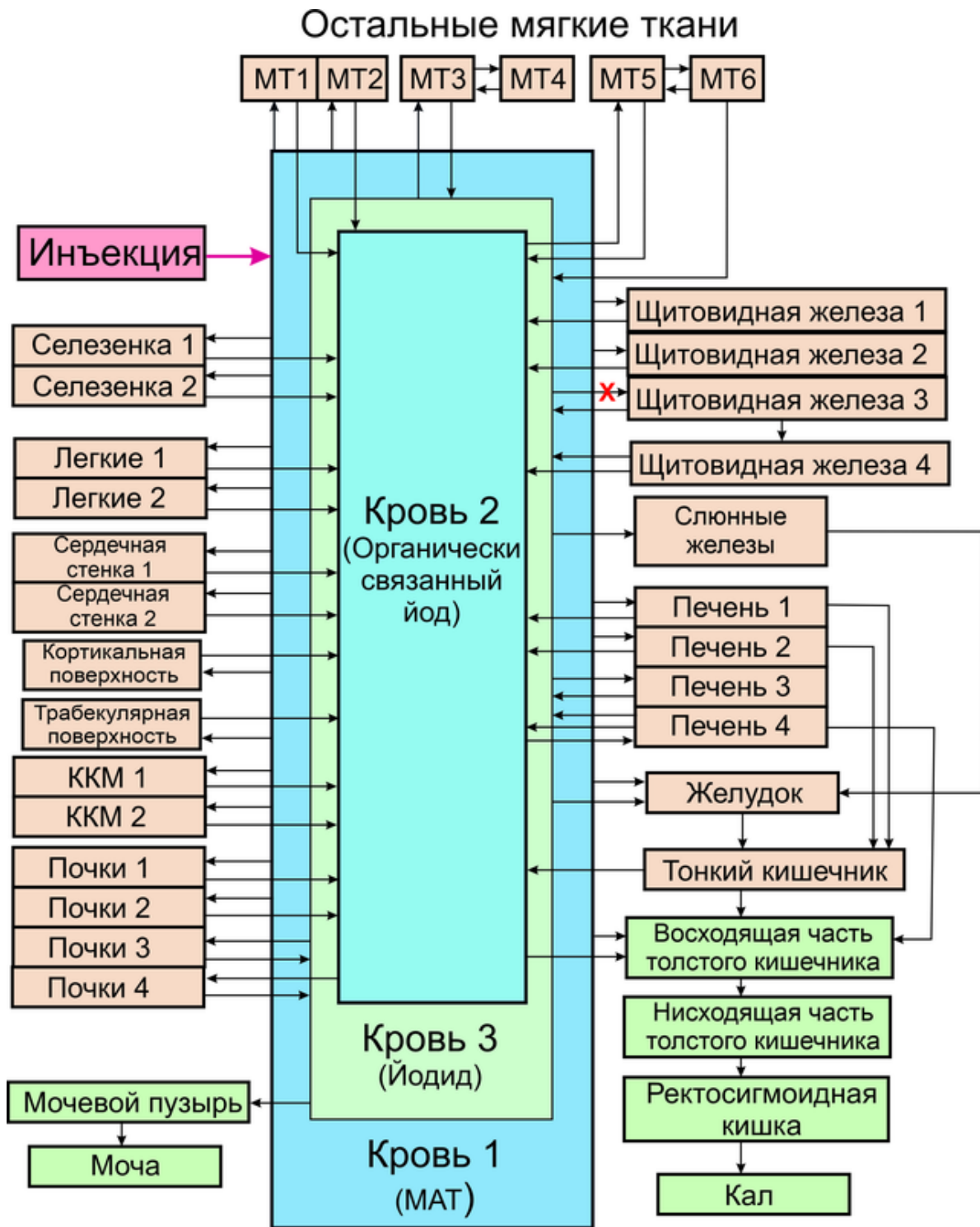


Рис. 12. Биокинетическая модель МАТ, меченных изотопами йода, учитывающая органическую форму высвобождения радионуклида при биодеструкции



Таблица 19. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{123}\text{I}$ , мГр/МБк

| Органы                     | Модель выведения |          |               |          | Данные МКРЗ 128 [5] |
|----------------------------|------------------|----------|---------------|----------|---------------------|
|                            | МКРЗ 56 [88]     |          | МКРЗ 137 [23] |          |                     |
|                            | Мужч.            | Женщ.    | Мужч.         | Женщ.    |                     |
| Надпочечники               | 3,70E-02         | 4,55E-02 | 3,89E-02      | 4,79E-02 | 2,70E-02            |
| Мозг                       | 7,60E-03         | 8,77E-03 | 7,82E-03      | 9,03E-03 | 4,50E-03            |
| Молочные железы            | 9,14E-03         | 9,63E-03 | 9,54E-03      | 1,00E-02 | 6,00E-03            |
| Толстый кишечник           | 2,92E-02         | 3,16E-02 | 2,98E-02      | 3,20E-02 | 1,20E-02            |
| Костная поверхность        | 2,05E-02         | 3,17E-02 | 2,07E-02      | 3,19E-02 | 3,20E-02            |
| Стенка желчного пузыря     | 1,86E-02         | 1,85E-02 | 2,18E-02      | 2,20E-02 | 4,00E-02            |
| Стенка сердца              | 5,74E-02         | 6,77E-02 | 5,77E-02      | 6,80E-02 | 1,40E-02            |
| Почки                      | 3,60E-02         | 4,32E-02 | 3,99E-02      | 4,78E-02 | 5,90E-02            |
| Нисх. толстый кишечник     | 2,94E-02         | 3,14E-02 | 2,99E-02      | 3,18E-02 | 8,60E-03            |
| Печень                     | 4,90E-02         | 5,97E-02 | 5,36E-02      | 6,54E-02 | 1,50E-01            |
| Легкое                     | 4,43E-02         | 5,68E-02 | 4,47E-02      | 5,72E-02 | 1,40E-02            |
| Мышцы                      | 7,85E-03         | 9,98E-03 | 8,15E-03      | 1,04E-02 | 8,50E-03            |
| Пищевод                    | 3,85E-02         | 4,59E-02 | 3,90E-02      | 4,63E-02 | 6,90E-03            |
| Яичники                    | –                | 3,23E-02 | –             | 3,21E-02 | 9,40E-03            |
| Поджелудочная железа       | 3,82E-02         | 4,11E-02 | 3,97E-02      | 4,26E-02 | 3,00E-02            |
| Простата                   | 7,21E-03         | –        | 6,77E-03      | –        | –                   |
| Ректосигмоидная кишка      | 2,44E-02         | 2,95E-02 | 2,42E-02      | 2,94E-02 | –                   |
| Красный костный мозг       | 4,60E-02         | 7,35E-02 | 4,62E-02      | 7,35E-02 | 3,70E-02            |
| Восх. толстый кишечник     | 3,14E-02         | 3,28E-02 | 3,24E-02      | 3,35E-02 | 1,40E-02            |
| Кожа                       | 7,25E-03         | 9,93E-03 | 7,46E-03      | 1,02E-02 | 4,70E-03            |
| Тонкий кишечник            | 2,94E-02         | 3,52E-02 | 2,97E-02      | 3,56E-02 | 1,20E-02            |
| Селезенка                  | 4,59E-02         | 5,46E-02 | 4,62E-02      | 5,50E-02 | 2,00E-01            |
| Стенка желудка             | 3,68E-02         | 4,13E-02 | 3,73E-02      | 4,20E-02 | 1,50E-02            |
| Яички                      | 8,30E-03         | –        | 8,52E-03      | –        | 4,30E-03            |
| Тимус                      | 9,71E-03         | 1,02E-02 | 1,00E-02      | 1,06E-02 | 6,90E-03            |
| Щитовидная железа          | 2,17E-02         | 2,69E-02 | 2,18E-02      | 2,70E-02 | 5,10E-03            |
| Стенка мочевого пузыря     | 1,17E-02         | 1,12E-02 | 9,96E-03      | 9,50E-03 | 2,40E-02            |
| Матка/шейка матки          | –                | 8,49E-03 | –             | 8,07E-03 | 9,30E-03            |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 3,33E-02         |          | 3,38E-02      |          | 2,60E-02            |

Таблица 20. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{131}\text{I}$ , мГр/МБк

| Органы                     | Модель выведения |          |               |          | Данные МКРЗ 128 [5] |
|----------------------------|------------------|----------|---------------|----------|---------------------|
|                            | МКРЗ 56 [88]     |          | МКРЗ 137 [23] |          |                     |
|                            | Мужч.            | Женщ.    | Мужч.         | Женщ.    |                     |
| Надпочечники               | 6,22E-01         | 7,99E-01 | 1,05E+00      | 1,34E+00 | 2,60E-01            |
| Мозг                       | 1,71E-01         | 2,00E-01 | 2,86E-01      | 3,34E-01 | 6,20E-02            |
| Молочные железы            | 2,12E-01         | 2,23E-01 | 3,67E-01      | 3,90E-01 | 8,20E-02            |
| Толстый кишечник           | 5,37E-01         | 5,85E-01 | 8,14E-01      | 8,76E-01 | 1,30E-01            |
| Костная поверхность        | 4,36E-01         | 5,99E-01 | 5,57E-01      | 7,50E-01 | 4,50E-01            |
| Стенка желчного пузыря     | 4,79E-01         | 5,28E-01 | 1,02E+00      | 1,14E+00 | 3,50E-01            |
| Стенка сердца              | 7,92E-01         | 1,02E+00 | 1,04E+00      | 1,33E+00 | 1,50E-01            |
| Почки                      | 6,63E-01         | 7,97E-01 | 1,93E+00      | 2,30E+00 | 1,00E+00            |
| Нисх. толстый кишечник     | 5,28E-01         | 5,80E-01 | 7,93E-01      | 8,64E-01 | 1,00E-01            |
| Печень                     | 1,37E+00         | 1,73E+00 | 2,73E+00      | 3,44E+00 | 2,40E+00            |
| Легкое                     | 7,44E-01         | 9,23E-01 | 1,00E+00      | 1,23E+00 | 1,40E-01            |
| Мышцы                      | 1,70E-01         | 2,10E-01 | 3,00E-01      | 3,69E-01 | 9,80E-02            |
| Пищевод                    | 6,08E-01         | 7,13E-01 | 8,52E-01      | 9,93E-01 | 8,80E-02            |
| Яичники                    | –                | 5,15E-01 | –             | 7,39E-01 | 1,10E-01            |
| Поджелудочная железа       | 6,27E-01         | 6,95E-01 | 1,01E+00      | 1,11E+00 | 2,70E-01            |
| Простата                   | 2,07E-01         | –        | 3,25E-01      | –        | –                   |
| Ректосигмоидная кишка      | 5,00E-01         | 5,84E-01 | 7,32E-01      | 8,62E-01 | –                   |
| Красный костный мозг       | 9,90E-01         | 1,39E+00 | 1,19E+00      | 1,66E+00 | 7,40E-01            |
| Восх. толстый кишечник     | 5,64E-01         | 5,90E-01 | 8,76E-01      | 8,94E-01 | 1,50E-01            |
| Кожа                       | 1,64E-01         | 2,12E-01 | 2,75E-01      | 3,47E-01 | 6,80E-02            |
| Тонкий кишечник            | 5,21E-01         | 6,22E-01 | 7,46E-01      | 9,01E-01 | 1,30E-01            |
| Селезенка                  | 1,20E+00         | 1,45E+00 | 1,41E+00      | 1,72E+00 | 4,00E+00            |
| Стенка желудка             | 5,94E-01         | 6,91E-01 | 8,94E-01      | 1,04E+00 | 1,60E-01            |
| Яички                      | 1,88E-01         | –        | 3,12E-01      | –        | 6,40E-02            |
| Тимус                      | 2,14E-01         | 2,34E-01 | 3,48E-01      | 3,90E-01 | 8,80E-02            |
| Щитовидная железа          | 5,26E-01         | 6,27E-01 | 6,26E-01      | 7,44E-01 | 7,00E-02            |
| Стенка мочевого пузыря     | 2,69E-01         | 2,89E-01 | 3,54E-01      | 3,92E-01 | –                   |
| Матка/шейка матки          | –                | 2,40E-01 | –             | 4,01E-01 | 1,10E-01            |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 6,37E-01         |          | 9,31E-01      |          | 4,20E-01            |

Таблица 21. Дозовые коэффициенты на органы и ткани при инъекционном введении МАТ, меченных  $^{124}\text{I}$ , мГр/МБк

| Органы                     | Модель выведения |          |               |          |
|----------------------------|------------------|----------|---------------|----------|
|                            | МКРЗ 56 [88]     |          | МКРЗ 137 [23] |          |
|                            | Мужч.            | Женщ.    | Мужч.         | Женщ.    |
| Надпочечники               | 8,91E-01         | 1,20E+00 | 1,40E+00      | 1,85E+00 |
| Мозг                       | 2,18E-01         | 2,55E-01 | 3,08E-01      | 3,60E-01 |
| Молочные железы            | 2,99E-01         | 3,13E-01 | 4,46E-01      | 4,67E-01 |
| Толстый кишечник           | 6,44E-01         | 6,98E-01 | 9,11E-01      | 9,66E-01 |
| Костная поверхность        | 5,24E-01         | 7,61E-01 | 6,37E-01      | 9,10E-01 |
| Стенка желчного пузыря     | 7,91E-01         | 8,63E-01 | 1,50E+00      | 1,65E+00 |
| Стенка сердца              | 1,69E+00         | 2,23E+00 | 1,99E+00      | 2,60E+00 |
| Почки                      | 8,35E-01         | 1,02E+00 | 1,70E+00      | 2,05E+00 |
| Нисх. толстый кишечник     | 6,32E-01         | 6,93E-01 | 8,81E-01      | 9,52E-01 |
| Печень                     | 1,48E+00         | 1,83E+00 | 2,49E+00      | 3,07E+00 |
| Легкое                     | 9,88E-01         | 1,25E+00 | 1,22E+00      | 1,51E+00 |
| Мышцы                      | 2,41E-01         | 2,99E-01 | 3,55E-01      | 4,40E-01 |
| Пищевод                    | 8,36E-01         | 1,02E+00 | 1,06E+00      | 1,27E+00 |
| Яичники                    | –                | 7,16E-01 | –             | 8,97E-01 |
| Поджелудочная железа       | 9,00E-01         | 9,81E-01 | 1,30E+00      | 1,42E+00 |
| Простата                   | 2,69E-01         | –        | 3,47E-01      | –        |
| Ректосигмоидная кишка      | 5,71E-01         | 6,91E-01 | 7,76E-01      | 9,34E-01 |
| Красный костный мозг       | 1,17E+00         | 1,76E+00 | 1,36E+00      | 2,04E+00 |
| Восх. толстый кишечник     | 6,93E-01         | 7,07E-01 | 1,01E+00      | 9,96E-01 |
| Кожа                       | 1,95E-01         | 2,45E-01 | 2,78E-01      | 3,45E-01 |
| Тонкий кишечник            | 6,17E-01         | 7,64E-01 | 8,12E-01      | 1,01E+00 |
| Селезенка                  | 1,21E+00         | 1,45E+00 | 1,40E+00      | 1,70E+00 |
| Стенка желудка             | 7,94E-01         | 9,45E-01 | 1,10E+00      | 1,32E+00 |
| Яички                      | 2,27E-01         | –        | 3,25E-01      | –        |
| Тимус                      | 2,95E-01         | 3,29E-01 | 4,11E-01      | 4,63E-01 |
| Щитовидная железа          | 5,56E-01         | 6,71E-01 | 6,56E-01      | 7,88E-01 |
| Стенка мочевого пузыря     | 4,51E-01         | 4,81E-01 | 4,39E-01      | 4,76E-01 |
| Матка/шейка матки          | –                | 3,27E-01 | –             | 4,48E-01 |
| Эффективная доза [мЗв/МБк] | 8,19E-01         |          | 1,08E+00      |          |

## 4. Обсуждение

Проведенный анализ показал, что как биокинетические модели радиофармпрепаратов на основе меченных радионуклидами моноклональных антител, так и численные значения дозовых коэффициентов, рекомендованные Публикацией 128 МКРЗ [5], нуждаются в дополнительном рассмотрении. Основным недостатком предложенных в [5] моделей является предположение о практически мгновенном распределении радионуклида по паренхиматозным органам и остальным органам и тканям. Как следует из многочисленных публикаций, посвященных этому вопросу [11–13], средний период полувыведения МАТ из крови составляет от нескольких десятков до 100–200 ч. В связи с этим дозовые оценки для МАТ, меченных радиоактивными металлами, представленные в Публикации 128 МКРЗ, для таких органов, как печень, почки, селезенка, оказываются завышенными по сравнению с независимыми оценками.

Еще одним важным моментом, требующим отдельного рассмотрения, является вопрос о форме выхода радионуклида из органов и тканей в кровяное русло при распаде МАТ вследствие биодеструкции. Ранее уже было отмечено, что такое высвобождение, в первую очередь для металлов, может иметь место в двух предельных с точки зрения радиационного воздействия на организм формах. В первом случае считается, что связь радиоактивного металла с хелатным комплексом не нарушена и выведение радионуклида с мочой происходит с достаточно высокой скоростью [27, 28]. В другом случае, в частности, рекомендованном в Публикации 128 МКРЗ для  $^{111}\text{In}$ , рассматривается выведение радионуклида в ионной форме. При этом высвободившийся радионуклид включается в новую, достаточно сложную систему взаимных переходов между органами и тканями. Аналогичная ситуация может быть отмечена и при использовании МАТ, меченных изотопами йода. При этом различия в формировании дозовых нагрузок на органы и ткани при различных формах высвобождения радионуклида будут зависеть не только от его химических свойств, но и от периода полураспада.

В качестве примера можно рассмотреть зависимость отношения поглощенных доз в органах и тканях для упрощенной и полной биокинетической моделей поведения МАТ, меченных ионами редкоземельных элементов, имеющих в ионной форме сходное поведение в организме, и изотопами йода с различными периодами полураспада (рис. 13 и 14).

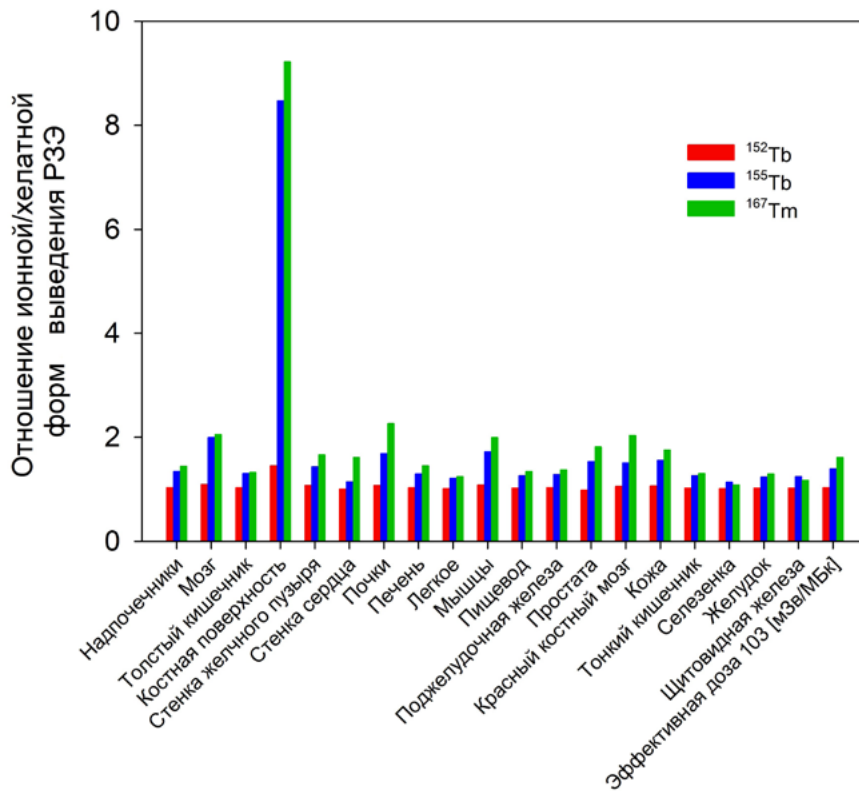


Рис. 13. Отношение поглощенных доз на органы и ткани для МАТ, меченных изотопами  $^{152}\text{Tb}$  ( $T_{1/2} = 17,5$  ч),  $^{155}\text{Tb}$  ( $T_{1/2} = 5,32$  сут) и  $^{167}\text{Tm}$  ( $T_{1/2} = 9,25$  сут), рассчитанных в предположении об ионной или хелатной формах высвобождения радионуклида при биодеструкции МАТ

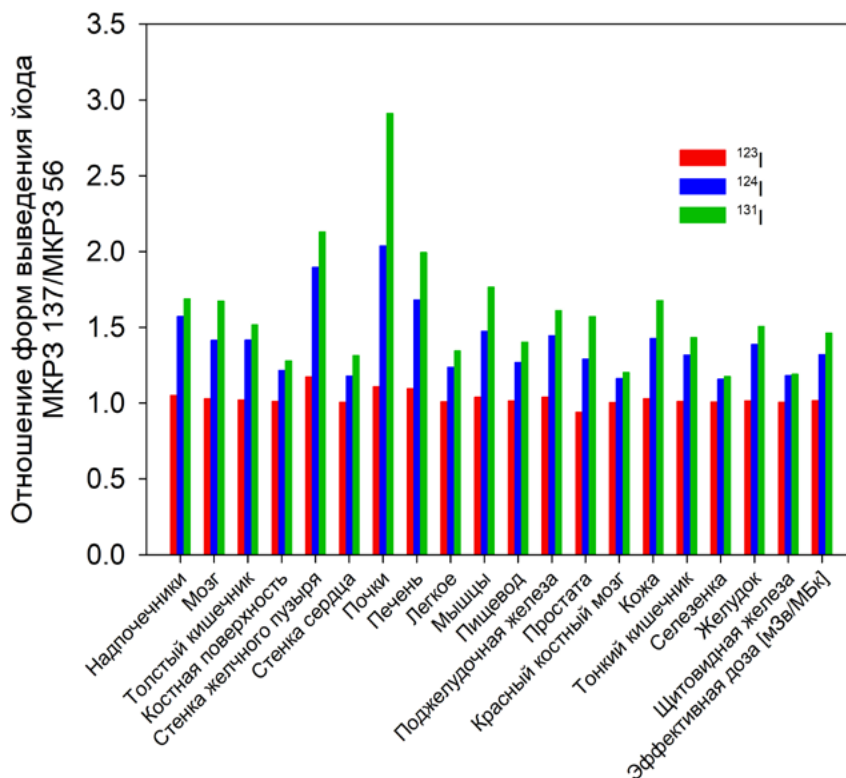


Рис. 14. Отношение поглощенных доз на органы и ткани для МАТ, меченных изотопами  $^{123}\text{I}$  ( $T_{1/2} = 13,27$  ч),  $^{124}\text{I}$  ( $T_{1/2} = 4,18$  сут) и  $^{131}\text{I}$  ( $T_{1/2} = 8,02$  сут), рассчитанных по моделям выведения йода согласно Публикациям МКРЗ 56 и 137

Представленные на рис. 10 и 11 данные демонстрируют, что более подробный учет поведения радионуклида после его высвобождения из моноклональных антител приводит к увеличению оценки численного значения поглощенной дозы на органы и ткани. Для короткоживущих радионуклидов, преимущественно распадающихся в период их нахождения в кровяном русле или органах или тканях, разница минимальна. Для относительно долгоживущих радионуклидов, сохраняющих свою активность в организме в течение длительного времени, вторичные процессы играют более заметную роль в формировании дозовых нагрузок на органы и ткани пациента. При этом наибольшее различие в поглощенных дозах между ионной и хелатной формами высвобождения радионуклида при биодеструкции МАТ наблюдается для костных поверхностей при использовании в качестве метки остеотропных радионуклидов.

Справедливости ради нужно отметить, что различия в дозовых коэффициентах, рассчитанных по универсальной биокинетической модели МАТ (рис. 4) и по усложненным моделям, учитывающим индивидуальное поведение радионуклидов при их высвобождении обратно в кровяное русло, редко превышают два раза. Такая неопределенность, по-видимому, может считаться приемлемой в случае применения диагностических радиофармпрепаратов, когда поглощенные дозы на органы и ткани не превышают единиц, редко – десятков мГр. Однако для радиофармпрепаратов терапевтического назначения, когда дозы на здоровые органы и ткани могут быть значительны, детальное рассмотрение биокинетики препарата и дозиметрических оценок является исключительно актуальным.

При выборе нуклида в качестве радиоактивной метки для моноклональных антител постоянно приходится решать комплексную задачу, в которой дозиметрические характеристики радиофармпрепарата играют хотя и важную, но далеко не главную роль. Прежде всего, основное требование к выбранному РФП – качественная визуализация исследуемого объекта, в нашем случае – злокачественной опухоли. При этом в последние годы все большее предпочтение отдается ПЭТ-визуализации, хотя и ОФЭКТ-исследования не потеряли своей актуальности и востребованности. Как уже упоминалось выше, использование МАТ имеет специфику, требующую определенного времени, несколько десятков часов для накопления достаточной для надежной регистрации активности в исследуемой злокачественной ткани. Естественно, что это накладывает жесткие ограничения на выбор потенциально пригодных радионуклидов. Так, например, весьма популярные позитрон-излучающие радионуклиды  $^{18}\text{F}$  и  $^{68}\text{Ga}$  не могут быть использованы в сочетании с МАТ в силу их малого периода полураспада. Важную роль в получении качественного ПЭТ- или ОФЭКТ-изображения будет играть схема распада радионуклида и энергии испускаемых частиц и  $\gamma$ -квантов. Не последнее значение будет иметь сложность и стоимость производства того или иного радионуклида. При этом, однако, выбор того или иного с первого взгляда неоптимального, диагностического радионуклида может быть обусловлен наличием у него тераностической пары, сходной по химическим и биологическим свойствам и используемой для радионуклидной терапии (например,  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{67}\text{Cu}$  или  $^{155}\text{Tb}$  и  $^{161}\text{Tb}$ ).

Еще раз хочется отметить, что появление на рынке любого радиофармпрепарата без соответствующей оценки дозовых коэффициентов невозможно. Поэтому авторы надеются на то, что данная публикация вызовет интерес не только в научной аудитории, но и найдет свое практическое применение.

## 5. Выводы

1. Создана универсальная биокинетическая модель поведения в организме человека интактных моноклональных антител, меченных различными радионуклидами-металлами. Модель построена в предположении о том, что после биодеструкции моноклональных антител радионуклид остается тесно связанным с хелатным комплексом и быстро выводится из организма с мочой.
2. Для моноклональных антител, меченных изотопами индия, циркония, меди, редкоземельных элементов, созданы биокинетические модели, учитывающие высвобождение радионуклида в ионной форме.
3. Для моноклональных антител, меченных изотопами йода, создана биокинетическая модель, учитывающая высвобождение йода в органической форме с повторным поглощением радионуклида в других органах и тканях.
4. С использованием разработанных биокинетических моделей рассчитаны численные значения дозовых коэффициентов на органы и ткани при инъекционном введении с диагностическими целями МАТ, меченных  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{71}\text{As}$ ,  $^{72}\text{As}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{90}\text{Nb}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{87}\text{Y}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{134}\text{Ce}+^{134}\text{La}$ ,  $^{140}\text{Nd}+^{140}\text{Pr}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$  и  $^{167}\text{Tm}$ .
5. Продемонстрировано, что учет высвобождения при распаде МАТ радионуклидов-металлов в ионной форме или изотопов йода в органической форме приводит к увеличению численных оценок дозовых коэффициентов на органы и ткани примерно в полтора раза. Данный эффект более выражен для радиоактивных меток с относительно большим (несколько суток) периодом полураспада.

## 6. Список литературы

1. *Keresztes, A. Therapeutic and diagnostic radiopharmaceuticals / A. Keresztes, A. Borics, C. Tömböly. – Szeged: MTA Szegedi Biológiai Központ, 2015. – P. 225–247. [http://real.mtak.hu/41305/1/225\\_247\\_BRC\\_2015\\_Vol\\_2.pdf](http://real.mtak.hu/41305/1/225_247_BRC_2015_Vol_2.pdf) (доступ 02.07.2022).*
2. *Kostelnik, T. I. Radioactive Main Group and Rare Earth Metals for Imaging and Therapy / T. I. Kostelnik, C. Orvig // Chemical Reviews. – 2019. – Vol. 119, No. 2. – P. 902–956. – DOI 10.1021/acs.chemrev.8b00294. – EDN GYDAXP.*
3. *Zanzonico, P. Instrumentation for Single-Photon Emission Imaging / P. Zanzonico // Nuclear Oncology. Springer, Cham. – 2017. – P. 251–273. – DOI 10.1007/978-3-319-26236-9\_5.*
4. *Zanzonico, P. Instrumentation for Positron Emission Imaging / P. Zanzonico // Nuclear Oncology. Springer, Cham. – 2017. – P. 217–250. – DOI 10.1007/978-3-319-26236-9\_37.*
5. *ICRP Publication 128: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances / S. Mattsson, L. Johansson, S. Leide Svegborn [et al.] // Annals of the ICRP. – 2015. – Vol. 44, No. 2 Suppl. – P. 7–321. – DOI 10.1177/0146645314558019. – EDN YDERTI.*
6. *Rösch, F. The beginning and development of the theranostic approach in nuclear medicine, as exemplified by the radionuclide pair  $^{86}\text{Y}$  and  $^{90}\text{Y}$  / F. Rösch, H. Herzog, S. M. Qaim // Pharmaceuticals. – 2017. – Vol. 10, No. 2. – P. 1–28. – DOI 10.3390/ph10020056. – EDN YFQYPH.*
7. *Orsini, F. Single-Photon-Emitting Radiopharmaceuticals for Diagnostic Applications / F. Orsini, E. Puta, A. Lorenzoni, P. A. Erba, G. Mariani // Nuclear Oncology. Springer, Cham. – 2017. – P. 67–84. – DOI 10.1007/978-3-319-26236-9\_2.*

8. Orsini, F. Positron-Emitting Radiopharmaceuticals for Diagnostic Applications / F. Orsini, E. Puta, A. Lorenzoni, G. Mariani // Nuclear Oncology. Springer, Cham. – 2017. – P. 85–98. – DOI 10.1007/978-3-319-26236-9\_33.
9. Orsini, F. Novel Single-Photon-Emitting Radiopharmaceuticals for Diagnostic Applications / F. Orsini, F. Guidoccio, E. Puta, G. Mariani // Nuclear Oncology. Springer, Cham. – 2017. – P. 115–128. – DOI 10.1007/978-3-319-26236-9\_3.
10. Sarparanta, M. Novel Positron-Emitting Radiopharmaceuticals / M. Sarparanta, D. W. Demoin, B. E. Cook, J. S. Lewis, B. M. Zeglis // Nuclear Oncology. Springer, Cham. – 2017. – P. 129–171. – DOI 10.1007/978-3-319-26236-9\_87.
11. Ovacik, M. Tutorial on Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Its Considerations in Early Development/ M. Ovacik, K. Lin // Clin. Transl. Sci. – 2018. – Vol. 11. – P. 540–552. – DOI 10.1111/cts.12567.
12. Levêque, D. Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies Used in Oncology / D. Levêque, S. Wisniewski, F. Jehl // Anticancer Research. – 2005. – Vol. 25. – P. 2327–2344. <https://ar.iijournals.org/content/anticanres/25/3C/2327.full.pdf> (доступ 02.07.2022).
13. Ryman, J. T. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies/ J. T. Ryman, B. Meibohm // CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. – 2017. – Vol. 6. – P. 576–588. – DOI 10.1002/psp4.12224.
14. Hinkle, G. H. Indium-111-Monoclonal Antibodies in Radioimmunoscintigraphy / G. H. Hinkle, J. A. Loesch, T. L. Hill [et al.] // J. of Nuclear Medicine Technology. – 1990. – Vol. 18, No. 1. – P. 16–28. <https://tech.snmjournals.org/content/jnmt/18/1/16.full.pdf> (доступ 02.07.2022).
15. Kraeber-Bodéré, F. Radioimmunoconjugates for the treatment of cancer / F. Kraeber-Bodéré, C. Bodet-Milin, C. Rousseau // Seminars in Oncology. – 2014. – Vol. 41, No. 5. – P. 613–622. – DOI 10.1053/j.seminoncol.2014.07.004.
16. Hernandez, M. C. Radiobiology of radioimmunotherapy: Targeting CD20 B-cell antigen in non-Hodgkin's lymphoma / M. C. Hernandez, S. J. Knox // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – Vol. 59. – P. 1274–1287. – DOI 10.1016/j.ijrobp.2004.02.065.
17. Mack, F. The next generation of antibody drug conjugates / F. Mack, M. Ritchie, P. Sapro // Semin Oncol. – 2014. – Vol. 41, No. 5. – P. 637–652. – DOI 10.1053/j.seminoncol.2014.08.001.
18. Yuanfang, L. Radiolabeling of monoclonal antibodies with metal chelates / L. Yuanfang, W. Chuanchu // Pure and Applied Chemistry. – 1991. – Vol. 63, No. 3. – P. 427–463. – DOI 10.1351/pac199163030427. – EDN YEKWJQ.
19. Okoye, N. C. Chelators and metal complex stability for radiopharmaceutical applications / N. C. Okoye, J. E. Baumeister, F. N. Khosroshahi [et al.] // Radiochimica Acta. – 2019. – Vol. 107, No. 9. – P. 1087–1120. – DOI 10.1515/ract-2018-3090. – EDN XXFTYT.
20. Börjesson, P. K. E. Radiation dosimetry of <sup>89</sup>Zr-labeled chimeric monoclonal antibody U36 as used for immuno-PET in head and neck cancer patients / P. K. E. Börjesson, Y. W. S. Jauw, R. De Bree [et al.] // J. Nucl. Med. – 2009. – Vol. 50. – P. 1828–1836. – DOI 10.2967/jnumed.109.065862.
21. Lindenberg, L. Dosimetry and first human experience with <sup>89</sup>Zr-panitumumab / L. Lindenberg, S. Adler, I. B. Turkbey [et al.] // Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging – 2017. – Vol. 7. – P. 195–203. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5596322/pdf/ajnm007-0195.pdf> (доступ 02.07.2022).
22. ICRP Publication 134. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 2 / ICRP Publication 134 // Ann. ICRP. – 2016. – Vol. 45, No. 3–4. – DOI 10.1177/0146645316670045.



23. ICRP Publication 137. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 3 / ICRP Publication 137 // Ann. ICRP – 2017. – Vol. 46. – DOI 10.1177/0146645317734963.
24. ICRP Publication 141. Occupational intakes of radionuclides: Part 4 / ICRP Publication 141 // Ann. ICRP – 2019. – Vol. 48. – DOI 10.1177/0146645319834139.
25. ICRP Publication 151. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 5 / ICRP Publication 151. Ann. ICRP. – 2022. – Vol. 51, No. 1–2. – DOI 10.1177/01466453211028755.
26. Zhukovsky, M. V. Dose coefficients for monoclonal antibodies and antibody fragments labeled by zirconium-89 / M. V. Zhukovsky, H. M. H. Zakaly // Radiation and Application. – 2018. – Vol. 3 (3). – P. 152–158. – DOI 10.21175/RadJ.2018.03.026.
27. Khokhryakov, V. F. Successful DTPA therapy in the case of  $^{239}\text{Pu}$  penetration via injured skin exposed to nitric acid / V. F. Khokhryakov, A. P. Belyaev, T. I. Kudryavtseva [et al.] // Radiation Protection Dosimetry. – 2003. – Vol. 105, No. 1–4. – P. 499–502. – DOI 10.1093/oxfordjournals.rpd.a006291. – EDN LICDEL.
28. Щадилов, А. Е. Влияние пентацина на уровень экскреции плутония из организма человека / А. Е. Щадилов, В. Ф. Хохряков, Т. И. Кудрявцева, В. В. Востротин // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 128–132. – EDN WBNDHX.
29. WinAct v.1.0 Software [Electronic resource] // Oak Ridge National Laboratory. – 2002. <https://www.ornl.gov/crpk/software> (доступ 02.07.2022).
30. Andersson, M. IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms / M. Andersson, L. Johansson, K. Eckerman, S. Mattsson // EJNMMI Res. – 2017. – Vol. 7. – P. 2–10. – DOI 10.1186/s13550-017-0339-3.
31. Zakaly, H. M. H. Dosimetry Assessment of Injected  $^{89}\text{Zr}$ -Labeled Monoclonal Antibodies in Humans / H. M. H. Zakaly, M. Y. A. Mostafa, M. Zhukovsky // Radiation Research. – 2019. – Vol. 191, No. 5. – P. 466–474. – DOI 10.1667/RR15321.1. – EDN MGZGGO.
32. Mostafa, M. Y. A. Assessment of absorbed dose for Zr-89, Sm-153 and Lu-177 medical radioisotopes: IDAC-Dose2.1 and OLINDA experience / M. Y. A. Mostafa, H. M. H. Zakaly, S. A. M. Issa [et al.] // Applied Radiation and Isotopes. – 2021. – Vol. 176. – P. 109841. – DOI 10.1016/j.apradiso.2021.109841. – EDN WSMIPV.
33. ICRP Publication 100. Human alimentary tract model for radiological protection. Publication 100 / ICRP Publication 100 // Ann ICRP. 2006. – Vol. 36. – DOI 10.1016%2Fj.icrp.2006.03.004.
34. Mostafa, M. Y. A. Assessment of exposure after injection of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled intact monoclonal antibodies and their fragments into humans / M. Y. A. Mostafa, H. M. H. Zakaly, M. Zhukovsky // Radiological Physics and Technology. – 2019. – Vol. 12, No. 1. – P. 96–104. – DOI 10.1007/s12194-018-00496-1. – EDN JWAAFS.
35. ICRP Publication 107. Nuclear decay data for dosimetric calculations. A report of ICRP Committee 2 / ICRP 107 // Ann. ICRP – 2008. – Vol. 38. – DOI 10.1016/j.icrp.2008.10.004.
36. Medical Isotope Production Without Highly Enriched Uranium. – 2009. – National Academies Press: Washington. – 220 pp. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK215149/pdf/Bookshelf\\_NBK215149.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK215149/pdf/Bookshelf_NBK215149.pdf) (доступ 02.07.2022).
37. Gagnon, K. Cyclotron production of  $(99\text{m})\text{Tc}$ : experimental measurement of the  $(100)\text{Mo}(p, x)(99)\text{Mo}$   $(99\text{m})\text{Tc}$  and  $(99\text{g})\text{Tc}$  excitation functions from 8 to 18 MeV / K. Gagnon, F. Bénard, M. Kovacs [et al.] // Nucl. Med. Biol. – 2011. – Vol. 38, No. 6. – P. 907–916. – DOI 10.1016/j.nucmedbio.2011.02.010.
38. Lahiri, S. Production and separation of  $^{111}\text{In}$ : An important radionuclide in life sciences: A mini review / S. Lahiri, M. Maiti, K. Ghosh // J. of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. –

2013. – Vol. 297, No. 3. – P. 309–318. – DOI 10.1007/s10967-012-2344-3. – EDN RJJMTX.
39. *Zweit, J.* Production of no-carrier-added zirconium-89 for positron emission tomography / J. Zweit, S. Downey, H. L. Sharma // *Applied Radiation and Isotopes*. – 1991. – Vol. 42, No. 2. – P. 199–201. – DOI 10.1016/0883-2889(91)90074-B.
40. *Meijs, W. E.* Production of highly pure no-carrier added  $^{89}\text{Zr}$  for the labelling of antibodies with a positron emitter / W. E. Meijs, D. M. J. D. M. Herscheid, H. J. Haisma [et al.] // *Applied Radiation and Isotopes*. – 1994. – Vol. 45, No. 12. – P. 1143–1147. – DOI 10.1016/0969-8043(94)90029-9.
41. *Kasbollah, A.* Review on production of  $^{89}\text{Zr}$  in a medical cyclotron for PET radiopharmaceuticals / A. Kasbollah, P. Eu, S. Cowell, P. Deb // *J. Nucl. Med. Technol.* – 2013. – Vol. 41, No. 1. – P. 35–41. – DOI 10.2967/jnmt.112.111377.
42. *Zheltonozhskaya, M. V.* Production of Zirconium-89 by photonuclear reactions / M. V. Zheltonozhskaya, V. A. Zheltonozhsky, E. N. Lykova [et al.] // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. – 2020. – Vol. 470. – P. 38–41. – DOI 10.1016/j.nimb.2020.03.002. – EDN EKAUEY.
43. *Radchenko, V.*  $^{90}\text{Nb}$  – a potential PET nuclide: production and labeling of monoclonal antibodies / V. Radchenko, H. Hauser, M. Eisenhut [et al.] // *Radiochimica Acta*. – 2012. – Vol. 100, No. 11. – P. 857–864. – DOI 10.1524/ract.2012.1971.
44. *Radchenko, V.* Desferrioxamine as an appropriate chelator for  $^{90}\text{Nb}$ : comparison of its complexation properties for M-Df-Octreotide (M = Nb, Fe, Ga, Zr) / V. Radchenko, S. Busse, F. Roesch // *Nucl. Med. Biol.* – 2014. – Vol. 41, No. 9. – P. 721–727. – DOI 10.1016/j.nucmedbio.2014.06.006.
45. Alternative radionuclide production with a cyclotron / International Atomic Energy Agency // IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports No. 4. – 2021. – ISSN 2413–9556. [https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/P1937\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/P1937_web.pdf) (доступ 02.07.2022).
46. *Nayak, T. K.*  $^{86}\text{Y}$  based PET radiopharmaceuticals: radiochemistry and biological applications/ T. K. Nayak, M. W. Brechbiel // *Med Chem*. – 2011. – Vol. 7. – P. 380–388. – DOI 10.2174/157340611796799249.
47. *Walrand, S.* Dosimetry of yttrium-labelled radiopharmaceuticals for internal therapy:  $^{86}\text{Y}$  or  $^{90}\text{Y}$  imaging? / S. Walrand, G. D. Flux, M. W. Konijnenberg [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2011. – Vol. 38. – Suppl. 1. – P. S57–68. – DOI 10.1007/s00259-011-1771-7.
48. *Sgouros, G.* Yttrium-90 biodistribution by yttrium-87 imaging: a theoretical feasibility analysis / G. Sgouros // *Med. Phys.* – 1998. – Vol. 25, No. 8. – P.1487–1490. – DOI 10.1118/1.598323.
- Production of emerging radionuclides towards theranostic applications: copper-61, scandium-43 and -44, and yttrium-86 / International Atomic Energy Agency // Vienna: International Atomic Energy Agency. – 2021. – IAEA TECDOC series, ISSN 1011–4289, No. 1955. <https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TE-1955web.pdf> (доступ 02.07.2022).
49. *Zaneb, H.* Evaluation of nuclear reaction cross section data for the production of  $^{87}\text{Y}$  and  $^{88}\text{Y}$  via proton, deuteron and alpha-particle induced transmutations / H. Zaneb, M. Hussain, N. Amjad, S. M. Qaim // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2016. – Vol. 112. – P. 69–79. – DOI 10.1016/j.apradiso.2016.03.016. – EDN WQOXXV.
50. *Bailey, T. A.* Developing the  $^{134}\text{Ce}$  and  $^{134}\text{La}$  pair as companion positron emission tomography diagnostic isotopes for  $^{225}\text{Ac}$  and  $^{227}\text{Th}$  radiotherapeutics / T. A. Bailey,

- V. Mocko, K. M. Shield [et al.] // *Nat. Chem.* – 2021. – Vol. 13. – P. 284–289. – DOI 10.1038/s41557-020-00598-7.
51. *Severin, G. W.* PET in vivo generators  $^{134}\text{Ce}$  and  $^{140}\text{Nd}$  on an internalizing monoclonal antibody probe / G. W. Severin, J. Fonslet, A. I. Jensen [et al.] // *Scientific Reports.* – 2022. – Vol. 12, No. 1. – DOI 10.1038/s41598-022-07147-x. – EDN ODIPMF.
  52. *Edem, P. E.* In vivo radionuclide generators for diagnostics and therapy / P. E. Edem, M. Herth, A. Kjær [et al.] // *Bioinorganic Chemistry and Applications.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 6148357. – DOI 10.1155/2016/6148357. – EDN YXTHDD.
  53. *Mausner, L.* The in vivo generator for radioimmunotherapy / L. Mausner, R. Straub, S. Srivastava // *J. of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals.* – 1989. – Vol. 26, No. 1–12. – P. 498–500. – DOI 10.1002/jlcr.25802601213.
  54. *Rösch, F.* Production and radiochemical separation of the Auger electron emitter  $^{140}\text{Nd}$  / F. Rösch, J. Brockmann, N. A. Lebedev, S. M. Qaim // *Acta Oncologica.* – 2000. – Vol. 39, No. 6. – P. 727–730. – DOI 10.1080/028418600750063794. – EDN LGDTCX.
  55. *Hilgers, K.* Experimental measurements and nuclear model calculations on the excitation functions of  $^{\text{nat}}\text{Ce}(^3\text{He}, \text{xn})$  and  $^{141}\text{Pr}(\text{p}, \text{xn})$  reactions with special reference to production of the therapeutic radionuclide  $^{140}\text{Nd}$  / K. Hilgers, Yu. N. Shubin, H. H. Coenen, S. M. Qaim // *Radiochimica Acta.* – 2005. – Vol. 93, No. 9–10. – P. 553–560. – DOI 10.1524/ract.2005.93.9-10.553. – EDN LJGTYF.
  56. *Naskar, N.* Theranostic Terbium Radioisotopes: Challenges in Production for Clinical Application / N. Naskar, S. Lahiri // *Frontiers in Medicine.* – 2021. – Vol. 8, No. FEB. – P. 675014. – DOI 10.3389/fmed.2021.675014. – EDN CFDSET.
  57. *Dellepiane, G.* Cross section measurement of terbium radioisotopes for an optimized  $^{155}\text{Tb}$  production with an 18 MeV medical PET cyclotron / G. Dellepiane, P. Casolaro, I. Mateu [et al.] // *Applied Radiation and Isotopes.* – 2022. – Vol. 184. – P. 110175. – DOI 10.1016/j.apradiso.2022.110175. – EDN JDSAUP.
  58. *Moiseeva, A. N.* New method for production of  $^{155}\text{Tb}$  via  $^{155}\text{Dy}$  by irradiation of  $^{\text{nat}}\text{Gd}$  by medium energy alpha particles / A. N. Moiseeva, R. A. Aliev, E. B. Furkina [et al.] // *Nuclear Medicine and Biology.* – 2022. – Vol. 106–107. – P. 52–61. – DOI 10.1016/j.nuc-medbio.2021.12.004. – EDN NAPKXJ.
  59. *Heinke, R.* Efficient Production of High Specific Activity Thulium-167 at Paul Scherrer Institute and CERN-MEDICIS / R. Heinke, T. E. Cocolios, C. Duchemin [et al.] // *Frontiers in Medicine.* – 2021. – Vol. 8, No. FEB. – P. 712374. – DOI 10.3389/fmed.2021.712374. – EDN BEGPTB.
  60. *Hermanne, A.* High yield production of the medical radioisotope  $^{167}\text{Tm}$  by the  $^{167}\text{Er}(\text{d}, 2\text{n})$  reaction / A. Hermanne, R. Adam Rebeles, F. Tárkányi [et al.] // *Applied Radiation and Isotopes.* – 2011. – Vol. 69, No. 2. – P. 475–481. – DOI 10.1016/j.apradiso.2010.10.003. – EDN OHSXXT.
  61. *Aliev, R. A.* Separation of  $^{167}\text{Tm}$ ,  $^{165}\text{Er}$  and  $^{169}\text{Yb}$  from erbium targets irradiated by 60 MeV alpha particles / R. A. Aliev, I. A. Khomenko, E. S. Kormazeva // *J. of Radioanalytical and Nuclear Chemistry.* – 2021. – Vol. 329, No. 2. – P. 983–989. – DOI 10.1007/s10967-021-07865-y. – EDN NHZVLL.
  62. *Anderson, C. J.* Copper-64 radiopharmaceuticals for PET imaging of cancer: advances in preclinical and clinical research / C. J. Anderson, R. Ferdani // *Cancer Biother. Radiopharm.* – 2009. – Vol. 24, No. 4. – P. 379–393. – DOI 10.1089/cbr.2009.0674.
  63. *Keinänen, O.* Harnessing  $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$  for a theranostic approach to pretargeted radioimmunotherapy / O. Keinänen, K. Fung, J. M. Brennan [et al.] // *Proc. of the National*

- Academy of Sciences of the United States of America. – 2020. – Vol. 117, No. 45. – P. 28316–28327. – DOI 10.1073/pnas.2009960117.
64. *Hao, G.* Copper-67 radioimmunotheranostics for simultaneous immunotherapy and immuno-SPECT / G. Hao, T. Mastren, W. Silvers [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – DOI 10.1038/s41598-021-82812-1. – EDN NGCYKU.
  65. *Therapeutic Radiopharmaceuticals Labelled with Copper-67, Rhenium-186 and Scandium-47.* – IAEA, Vienna. – 2021. – IAEA-TECDOC-1945. <https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TE-1945web.pdf> (доступ 02.07.2022).
  66. *Bailey, D. L.* RetroSPECT: Gallium-67 as a long-lived imaging agent for theranostics / D. L. Bailey, A. Aslani, D. Sabanathan [et al.] // *Asia Oceania J. of Nuclear Medicine and Biology*. – 2021. – Vol. 9, No. 1. – DOI 10.22038/AOJNMB.2020.51714. – EDN OVFMXC.
  67. *Synowiecki, M. A.* Production of novel diagnostic radionuclides in small medical cyclotrons / M. A. Synowiecki, L. R. Perk, J. F. W. Nijssen // *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. – 2018. – Vol. 3, No. 1. – DOI 10.1186/s41181-018-0038-z. – EDN SHNBZJ.
  68. *Andrade Martins, P. D.* Thermal diffusion of <sup>67</sup>Ga from irradiated Zn targets / P. D. Andrade Martins, J. A. Osso // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2013. – Vol. 82. – P. 279–282. – DOI 10.1016/j.apradiso.2013.08.012. – EDN SSVHOL.
  69. *Jennewein, M.* A no-carrier-added <sup>72</sup>Se/<sup>72</sup>As radionuclide generator based on distillation / M. Jennewein, A. Schmidt, F. Rösch [et al.] // *Radiochimica Acta*. – 2004. – Vol. 92, No. 4–6. – P. 245–249. – DOI 10.1524/ract.92.4.245.35611. – EDN LISKVL.  
*Feng, Y.* Evaluation of <sup>72</sup>Se/<sup>72</sup>As generator and production of <sup>72</sup>Se for supplying <sup>72</sup>As as a potential PET imaging radionuclide / Y. Feng, M. D. Phipps, T. E. Phelps [et al.] // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2019. – Vol. 143. – P. 113–122. – DOI 10.1016/j.apradiso.2018.10.026. – EDN PXBBVK.
  70. *Chung, Y. H.* Production of As isotopes in the interaction of <sup>nat</sup>Ge with 14–30 MeV proton / Y. H. Chung, E. J. Han, S. Lee // *World Academy of Science, Engineering and Technology*. – 2008. – Vol. 19. – P. 544–547. <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.307.4533&rep=rep1&type=pdf> (доступ 02.07.2022).
  71. *Shehata, M. M.* Separation of radioarsenic from irradiated germanium oxide targets for the production of <sup>71</sup>As and <sup>72</sup>As / M. M. Shehata, B. Scholten, I. Spahn [et al.] // *J. of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. – 2011. – Vol. 287, No. 2. – P. 435–442. – DOI 10.1007/s10967-010-0699-x. – EDN OBZKCR.
  72. *Rowland, D. J.* Radiobromine for Imaging and Therapy/ D. J. Rowland, T. J. McCarthy, M. J. Welch // In Editor(s) : M. J. Welch, C. S. Redvanly. – *Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications*. – 2002. – P. 441–465. – ISBN: 9780471495604. – DOI 10.1002/0470846380.
  73. *Ellison, P. A.* Improved production of <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br and <sup>80m</sup>Br via CoSe cyclotron targets and vertical dry distillation / P. A. Ellison, A. P. Olson, T. E. Barnhart [et al.] // *Nuclear Medicine and Biology*. – 2019. – Vol. 72–73. – DOI 10.1016/j.nucmedbio.2019.09.001. – EDN JGIMFD.
  74. *Sundin, J.* High yield direct <sup>76</sup>Br-bromination of monoclonal antibodies using chloramine-T / J. Sundin, V. Tolmachev, J. Koziorowski [et al.] // *Nucl. Med. Biol.* – 1999. – Vol. 26, No. 8. – P. 923–929. – DOI 10.1016/s0969-8051(99)00076-1.
  75. *Delaloye, A. B.* Radiolabelled monoclonal antibodies in tumour imaging and therapy: out of fashion? / A. B. Delaloye, B. Delaloye // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1995. – Vol. 22. – P. 571–580. – DOI 10.1007/BF00817285.

76. *Lin, C. C.* Radiochemistry of Iodine: Relevance to Health and Disease / C. C. Lin, J. H. Chao // Comprehensive Handbook of Iodine. Academic Press. – 2009. – P. 171–182. – DOI 10.1016/B978-0-12-374135-6.00017-0.
77. International Atomic Energy Agency. Manual for Reactor Produced Radioisotopes, IAEA-TECDOC-1340, IAEA, Vienna. – 2003. – 257 p. <https://www.iaea.org/publications/6407/manual-for-reactor-produced-radioisotopes> (доступ 02.07.2022)
78. *Siri, S.* Production of fission  $^{131}\text{I}$  / S. Siri, A. Mondino // J. Radioanal. Nucl. Chem. – 2005. – Vol. 266. – P. 317–324. – DOI 10.1007/s10967-005-0910-7.
79. *Khalid, M.* Reuse of decayed tellurium dioxide target for production of iodine-131 / M. Khalid, A. Mushtaq // J. of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2014. – Vol. 299, No. 1. – P. 691–694. – DOI 10.1007/s10967-013-2824-0. – EDN SSMVIH.
80. *Beyer, G. J.* Production of  $^{123}\text{I}$  for Medical Use with Small Accelerators / G. J. Beyer, G. Pimentel, O. Solin [et al.] // Isotopenpraxis Isotopes in Environmental and Health Studies. – 1988. – Vol. 24, No. 8. – P. 297–303, – DOI 10.1080/10256018808623981.
81. *Andó, L.* Pure iodine-123 production by small cyclotron for medical use / L. Andó, P. Mikecz, I. Mahunka [et al.] // J. of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 1990. – Vol. 146, No. 3. – P. 169–176. – DOI 10.1007/BF02165218. – EDN XOFLIB.
82. *Braghirolli, A. M. S.* Production of iodine-124 and its applications in nuclear medicine / A. M. S. Braghirolli, G. R. Dos Santos, W. Waissmann, J. B. Da Silva // Applied Radiation and Isotopes. – 2014. – Vol. 90. – P. 138–148. – DOI 10.1016/j.apradiso.2014.03.026. – EDN SPPZER.
83. *Lamparter, D.* Improved small scale production of iodine-124 for radiolabeling and clinical applications / D. Lamparter, B. Hallmann, H. Hänscheid [et al.] // Applied Radiation and Isotopes. – 2018. – Vol. 140. – P. 24–28. – DOI 10.1016/j.apradiso.2018.06.014.
84. *Zuckier, L. S.* Evaluation in a Mouse Model of a Thyroid-blocking Protocol for  $^{131}\text{I}$  Antibody Therapy (Short Communication) / L. S. Zuckier, Yi Li, J. C. Chang // Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals. – 1998. – Vol. 13, No. 6. – P. 457–460. – DOI 10.1089/cbr.1998.13.457.
85. ICRP Publication 53. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals / ICRP Publication 53 // Annals of the ICRP. – 1988. – Vol. 18, No. 1–4.
86. ICRP Publication 56. Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides – Part 1 / ICRP Publication 56 // Annals of the ICRP. – 1990. – Vol. 20, No. 2.

## Сведения об авторах:

**Жуковский Михаил Владимирович**, д. т. н., профессор, главный научный сотрудник Института промышленной экологии УрО РАН, ул. Софьи Ковалевской, 20, 620990, г. Екатеринбург, Россия.

**Онищенко Александра Дмитриевна**, канд. биол. наук, старший научный сотрудник Института промышленной экологии УрО РАН, ул. Софьи Ковалевской, 20, 620990, г. Екатеринбург, Россия. Эл. почта: [onischenko@ecko.uran.ru](mailto:onischenko@ecko.uran.ru)

# RADIOPHARMACEUTICALS BASED ON MONOCLONAL ANTIBODIES FOR PET AND SPECT IMAGING: BIOKINETIC MODELS AND DOSIMETRIC EVALUATIONS

M. V. Zhukovsky, A. D. Onishchenko

*Institute of Industrial Ecology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences,  
Ekaterinburg, Russia*

*The paper presents the results of the computational construction of biokinetic models of diagnostic radiopharmaceuticals based on monoclonal antibodies (MAB) labeled with various radionuclides. The models were created based on clinical, biophysical and nuclear-physical data published in the scientific literature. The development of biokinetic models was made for two variants of the release of radioactive metals during the bio destruction of MAB: in ionic form with subsequent redistribution between organs and tissues and associated with chelate complexes with rapid excretion in the urine. For MAB labeled with iodine isotopes, a model has been developed that considers the release of iodine in the organic form. Using the developed biokinetic models, numerical values of dose coefficients for organs and tissues were calculated for diagnostic injections of monoclonal antibodies labeled with  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{134}\text{Ce}+^{134}\text{La}$ ,  $^{140}\text{Nd}+^{140}\text{Pr}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$  and  $^{167}\text{Tm}$ . It has been demonstrated that considering the release of radio-nuclides-metals in the ionic form or isotopes of iodine in the organic form during the decay of MAT leads to an increase in estimates of the numerical dose coefficients for organs and tissues by about one and a half times. This effect is more pronounced for radioactive labels with a relatively long (several days) half-life.*

**Key words:** radionuclides; radiopharmaceuticals; radionuclide diagnostics; PET; SPECT; absorbed dose; biokinetic model.

## References

1. Keresztes, A. Therapeutic and diagnostic radiopharmaceuticals / A. Keresztes, A. Borics, C. Tömböly. – Szeged: MTA Szegedi Biológiai Központ, 2015. – P. 225–247. [http://real.mtak.hu/41305/1/225\\_247\\_BRC\\_2015\\_Vol\\_2.pdf](http://real.mtak.hu/41305/1/225_247_BRC_2015_Vol_2.pdf) (доступ 02.07.2022).
2. Kostelnik, T. I. Radioactive Main Group and Rare Earth Metals for Imaging and Therapy / T. I. Kostelnik, C. Orvig // Chemical Reviews. – 2019. – Vol. 119, No. 2. – P. 902–956. – DOI 10.1021/acs.chemrev.8b00294. – EDN GYDAXP.
3. Zanzonico, P. Instrumentation for Single-Photon Emission Imaging / P. Zanzonico // Nuclear Oncology. Springer, Cham. – 2017. – P. 251–273. – DOI 10.1007/978-3-319-26236-9\_5.

4. Zanzonico, P. Instrumentation for Positron Emission Imaging / P. Zanzonico // Nuclear Oncology. Springer, Cham. – 2017. – P. 217–250. – DOI 10.1007/978-3-319-26236-9\_37.
5. ICRP Publication 128: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances / S. Mattsson, L. Johansson, S. Leide Svegborn [et al.] // Annals of the ICRP. – 2015. – Vol. 44, No. 2 Suppl. – P. 7–321. – DOI 10.1177/0146645314558019. – EDN YDERTI.
6. Rösch, F. The beginning and development of the theranostic approach in nuclear medicine, as exemplified by the radionuclide pair  $^{86}\text{Y}$  and  $^{90}\text{Y}$  / F. Rösch, H. Herzog, S. M. Qaim // Pharmaceuticals. – 2017. – Vol. 10, No. 2. – P. 1–28. – DOI 10.3390/ph10020056. – EDN YFQYPH.
7. Orsini, F. Single-Photon-Emitting Radiopharmaceuticals for Diagnostic Applications / F. Orsini, E. Puta, A. Lorenzoni, P. A. Erba, G. Mariani // Nuclear Oncology. Springer, Cham. – 2017. – P. 67–84. – DOI 10.1007/978-3-319-26236-9\_2.
8. Orsini, F. Positron-Emitting Radiopharmaceuticals for Diagnostic Applications / F. Orsini, E. Puta, A. Lorenzoni, G. Mariani // Nuclear Oncology. Springer, Cham. – 2017. – P. 85–98. – DOI 10.1007/978-3-319-26236-9\_33.
9. Orsini, F. Novel Single-Photon-Emitting Radiopharmaceuticals for Diagnostic Applications / F. Orsini, F. Guidoccio, E. Puta, G. Mariani // Nuclear Oncology. Springer, Cham. – 2017. – P. 115–128. – DOI 10.1007/978-3-319-26236-9\_3.
10. Sarparanta, M. Novel Positron-Emitting Radiopharmaceuticals / M. Sarparanta, D. W. Demoin, B. E. Cook, J. S. Lewis, B. M. Zeglis // Nuclear Oncology. Springer, Cham. – 2017. – P. 129–171. – DOI 10.1007/978-3-319-26236-9\_87.
11. Ovacik, M. Tutorial on Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Its Considerations in Early Development/ M. Ovacik, K. Lin // Clin. Transl. Sci. – 2018. – Vol. 11. – P. 540–552. – DOI 10.1111/cts.12567.
12. Levêque, D. Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies Used in Oncology / D. Levêque, S. Wisniewski, F. Jehl // Anticancer Research. – 2005. – Vol. 25. – P. 2327–2344. <https://ar.iijournals.org/content/anticanres/25/3C/2327.full.pdf> (доступ 02.07.2022).
13. Ryman, J. T. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies/ J. T. Ryman, B. Meibohm // CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. – 2017. – Vol. 6. – P. 576–588. – DOI 10.1002/psp4.12224.
14. Hinkle, G. H. Indium-111-Monoclonal Antibodies in Radioimmuno-scintigraphy / G. H. Hinkle, J. A. Loesch, T. L. Hill [et al.] // J. of Nuclear Medicine Technology. – 1990. – Vol. 18, No. 1. – P. 16–28. <https://tech.snmjournals.org/content/jnmt/18/1/16.full.pdf> (доступ 02.07.2022).
15. Kraeber-Bodéré, F. Radioimmunoconjugates for the treatment of cancer / F. Kraeber-Bodéré, C. Bodet-Milin, C. Rousseau // Seminars in Oncology. – 2014. – Vol. 41, No. 5. – P. 613–622. – DOI 10.1053/j.seminoncol.2014.07.004.
16. Hernandez, M. C. Radiobiology of radioimmunotherapy: Targeting CD20 B-cell antigen in non-Hodgkin's lymphoma / M. C. Hernandez, S. J. Knox // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – Vol. 59. – P. 1274–1287. – DOI 10.1016/j.ijrobp.2004.02.065.
17. Mack, F. The next generation of antibody drug conjugates / F. Mack, M. Ritchie, P. Sapra // Semin Oncol. – 2014. – Vol. 41, No. 5. – P. 637–652. – DOI 10.1053/j.seminoncol.2014.08.001.
18. Yuanfang, L. Radiolabeling of monoclonal antibodies with metal chelates / L. Yuanfang, W. Chuanchu // Pure and Applied Chemistry. – 1991. – Vol. 63, No. 3. – P. 427–463. – DOI 10.1351/pac199163030427. – EDN YEKWJQ.

19. Okoye, N. C. Chelators and metal complex stability for radiopharmaceutical applications / N. C. Okoye, J. E. Baumeister, F. N. Khosroshahi [et al.] // *Radiochimica Acta*. – 2019. – Vol. 107, No. 9. – P. 1087–1120. – DOI 10.1515/ract-2018-3090. – EDN XXFTYT.
20. Börjesson, P. K. E. Radiation dosimetry of <sup>89</sup>Zr-labeled chimeric monoclonal antibody U36 as used for immuno-PET in head and neck cancer patients / P. K. E. Börjesson, Y. W. S. Jauw, R. De Bree [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2009. – Vol. 50. – P. 1828–1836. – DOI 10.2967/jnumed.109.065862.
21. Lindenberg, L. Dosimetry and first human experience with <sup>89</sup>Zr-panitumumab / L. Lindenberg, S. Adler, I. B. Turkbey [et al.] // *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* – 2017. – Vol. 7. – P. 195–203. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5596322/pdf/ajnm-mi0007-0195.pdf> (доступ 02.07.2022).
22. ICRP Publication 134. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 2 / ICRP Publication 134 // *Ann. ICRP*. – 2016. – Vol. 45, No. 3–4. – DOI 10.1177/0146645316670045.
23. ICRP Publication 137. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 3 / ICRP Publication 137 // *Ann. ICRP* – 2017. – Vol. 46. – DOI 10.1177/0146645317734963.
24. ICRP Publication 141. Occupational intakes of radionuclides: Part 4 / ICRP Publication 141 // *Ann. ICRP* – 2019. – Vol. 48. – DOI 10.1177/0146645319834139.
25. ICRP Publication 151. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 5 / ICRP Publication 151. *Ann. ICRP*. – 2022. – Vol. 51, No. 1–2. – DOI 10.1177/01466453211028755.
26. Zhukovsky, M. V. Dose coefficients for monoclonal antibodies and antibody fragments labeled by zirconium-89 / M. V. Zhukovsky, H. M. H. Zakaly // *Radiation and Application*. – 2018. – Vol. 3 (3). – P. 152–158. – DOI 10.21175/RadJ.2018.03.026.
27. Khokhryakov, V. F. Successful DTPA therapy in the case of <sup>239</sup>Pu penetration via injured skin exposed to nitric acid / V. F. Khokhryakov, A. P. Belyaev, T. I. Kudryavtseva [et al.] // *Radiation Protection Dosimetry*. – 2003. – Vol. 105, No. 1–4. – P. 499–502. – DOI 10.1093/oxfordjournals.rpd.a006291. – EDN LICDEL.
28. Shchadilov, A. E. Influence of pentacin on the level of excretion of plutonium from the human body / A. E. Shchadilov, V. F. Khokhryakov, T. I. Kudryavtseva, V. V. Vostrotnin // *Bulletin of Siberian Medicine*. – 2005. – V. 4, No. 2. – S. 128–132. – EDN WBNDHX. (in Russian).
29. WinAct v.1.0 Software [Electronic resource] // Oak Ridge National Laboratory. – 2002. <https://www.ornl.gov/crpk/software> (доступ 02.07.2022).
30. Andersson, M. IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms / M. Andersson, L. Johansson, K. Eckerman, S. Mattsson // *EJNMMI Res*. – 2017. – Vol. 7. – P. 2–10. – DOI 10.1186/s13550-017-0339-3.
31. Zakaly, H. M. H. Dosimetry Assessment of Injected <sup>89</sup>Zr-Labeled Monoclonal Antibodies in Humans / H. M. H. Zakaly, M. Y. A. Mostafa, M. Zhukovsky // *Radiation Research*. – 2019. – Vol. 191, No. 5. – P. 466–474. – DOI 10.1667/RR15321.1. – EDN MGZGGO.
32. Mostafa, M. Y. A. Assessment of absorbed dose for Zr-89, Sm-153 and Lu-177 medical radioisotopes: IDAC-Dose2.1 and OLINDA experience / M. Y. A. Mostafa, H. M. H. Zakaly, S. A. M. Issa [et al.] // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2021. – Vol. 176. – P. 109841. – DOI 10.1016/j.apradiso.2021.109841. – EDN WSMIPV.
33. ICRP Publication 100. Human alimentary tract model for radiological protection. Publication 100 / ICRP Publication 100 // *Ann ICRP*. – 2006. – Vol. 36. – DOI 10.1016%2Fj.icrp.2006.03.004.
34. Mostafa, M. Y. A. Assessment of exposure after injection of <sup>99m</sup>Tc-labeled intact monoclonal antibodies and their fragments into humans / M. Y. A. Mostafa, H. M. H. Zakaly,



- M. Zhukovsky // Radiological Physics and Technology. – 2019. – Vol. 12, No. 1. – P. 96–104. – DOI 10.1007/s12194-018-00496-1. – EDN JWAAFS.
35. ICRP Publication 107. Nuclear decay data for dosimetric calculations. A report of ICRP Committee 2 / ICRP 107 // Ann. ICRP – 2008. – Vol. 38. – DOI 10.1016/j.icrp.2008.10.004.
36. Medical Isotope Production Without Highly Enriched Uranium. – 2009. – National Academies Press: Washington. – 220 pp. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK215149/pdf/Bookshelf\\_NBK215149.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK215149/pdf/Bookshelf_NBK215149.pdf) (доступ 02.07.2022).
37. Gagnon, K. Cyclotron production of (99m)Tc: experimental measurement of the (100)Mo(p, x)(99)Mo (99m)Tc and (99g)Tc excitation functions from 8 to 18 MeV/ K. Gagnon, F. Bénard, M. Kovacs [et al.] // Nucl. Med. Biol. – 2011. – Vol. 38, No. 6. – P. 907–916. – DOI 10.1016/j.nucmedbio.2011.02.010.
38. Lahiri, S. Production and separation of <sup>111</sup>In: An important radionuclide in life sciences: A mini review / S. Lahiri, M. Maiti, K. Ghosh // J. of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2013. – Vol. 297, No. 3. – P. 309–318. – DOI 10.1007/s10967-012-2344-3. – EDN RJJMTX.
39. Zweit, J. Production of no-carrier-added zirconium-89 for positron emission tomography / J. Zweit, S. Downey, H. L. Sharma // Applied Radiation and Isotopes. – 1991. – Vol. 42, No. 2. – P. 199–201. – DOI 10.1016/0883-2889(91)90074-B.
40. Meijs, W. E. Production of highly pure no-carrier added <sup>89</sup>Zr for the labelling of antibodies with a positron emitter / W. E. Meijs, D. M. J. D. M. Herscheid, H. J. Haisma [et al.] // Applied Radiation and Isotopes. – 1994. – Vol. 45, No. 12. – P. 1143–1147. – DOI 10.1016/0969-8043(94)90029-9.
41. Kasbollah, A. Review on production of <sup>89</sup>Zr in a medical cyclotron for PET radiopharmaceuticals / A. Kasbollah, P. Eu, S. Cowell, P. Deb // J. Nucl. Med. Technol. – 2013. – Vol. 41, No. 1. – P. 35–41. – DOI 10.2967/jnmt.112.111377.
42. Zheltonozhskaya, M. V. Production of Zirconium-89 by photonuclear reactions / M. V. Zheltonozhskaya, V. A. Zheltonozhsky, E. N. Lykova [et al.] // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. – 2020. – Vol. 470. – P. 38–41. – DOI 10.1016/j.nimb.2020.03.002. – EDN EKAUEY.
43. Radchenko, V. <sup>90</sup>Nb – a potential PET nuclide: production and labeling of monoclonal antibodies / V. Radchenko, H. Hauser, M. Eisenhut [et al.] // Radiochimica Acta. – 2012. – Vol. 100, No. 11. – P. 857–864. – DOI 10.1524/ract.2012.1971.
44. Radchenko, V. Desferrioxamine as an appropriate chelator for <sup>90</sup>Nb: comparison of its complexation properties for M-Df-Octreotide (M = Nb, Fe, Ga, Zr) / V. Radchenko, S. Busse, F. Roesch // Nucl. Med. Biol. – 2014. – Vol. 41, No. 9. – P. 721–727. – DOI 10.1016/j.nucmedbio.2014.06.006.
45. Alternative radionuclide production with a cyclotron / International Atomic Energy Agency // IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports No. 4. – 2021. – ISSN 2413–9556. [https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/P1937\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/P1937_web.pdf) (доступ 02.07.2022).
46. Nayak, T. K. <sup>86</sup>Y based PET radiopharmaceuticals: radiochemistry and biological applications/ T. K. Nayak, M. W. Brechbiel // Med Chem. – 2011. – Vol. 7. – P. 380–388. – DOI 10.2174/157340611796799249.
47. Walrand, S. Dosimetry of yttrium-labelled radiopharmaceuticals for internal therapy: <sup>86</sup>Y or <sup>90</sup>Y imaging? / S. Walrand, G. D. Flux, M. W. Konijnenberg [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2011. – Vol. 38. – Suppl. 1. – P. S57–68. – DOI 10.1007/s00259-011-1771-7.

48. *Sgouros, G.* Yttrium-90 biodistribution by yttrium-87 imaging: a theoretical feasibility analysis / G. Sgouros // *Med. Phys.* – 1998. – Vol. 25, No. 8. – P.1487–1490. – DOI 10.1118/1.598323.
49. Production of emerging radionuclides towards theranostic applications: copper-61, scandium-43 and -44, and yttrium-86 / International Atomic Energy Agency // Vienna: International Atomic Energy Agency. – 2021. – IAEA TECDOC series, ISSN 1011–4289, No. 1955. <https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TE-1955web.pdf> (доступ 02.07.2022).
50. *Zaneb, H.* Evaluation of nuclear reaction cross section data for the production of  $^{87}\text{Y}$  and  $^{88}\text{Y}$  via proton, deuteron and alpha-particle induced transmutations / H. Zaneb, M. Hussain, N. Amjad, S. M. Qaim // *Applied Radiation and Isotopes.* – 2016. – Vol. 112. – P. 69–79. – DOI 10.1016/j.apradiso.2016.03.016. – EDN WQOXXV.
51. *Bailey, T. A.* Developing the  $^{134}\text{Ce}$  and  $^{134}\text{La}$  pair as companion positron emission tomography diagnostic isotopes for  $^{225}\text{Ac}$  and  $^{227}\text{Th}$  radiotherapeutics / T. A. Bailey, V. Mocko, K. M. Shield [et al.] // *Nat. Chem.* – 2021. – Vol. 13. – P. 284–289. – DOI 10.1038/s41557-020-00598-7.
52. *Severin, G. W.* PET in vivo generators  $^{134}\text{Ce}$  and  $^{140}\text{Nd}$  on an internalizing monoclonal antibody probe / G. W. Severin, J. Fonslet, A. I. Jensen [et al.] // *Scientific Reports.* – 2022. – Vol. 12, No. 1. – DOI 10.1038/s41598-022-07147-x. – EDN ODIPMF.
53. *Edem, P. E.* In vivo radionuclide generators for diagnostics and therapy / P. E. Edem, M. Herth, A. Kjær [et al.] // *Bioinorganic Chemistry and Applications.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 6148357. – DOI 10.1155/2016/6148357. – EDN YXTHDD.
54. *Mausner, L.* The in vivo generator for radioimmunotherapy / L. Mausner, R. Straub, S. Srivastava // *J. of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals.* – 1989. – Vol. 26, No. 1–12. – P. 498–500. – DOI 10.1002/jlcr.25802601213.
55. *Rösch, F.* Production and radiochemical separation of the Auger electron emitter  $^{140}\text{Nd}$  / F. Rösch, J. Brockmann, N. A. Lebedev, S. M. Qaim // *Acta Oncologica.* – 2000. – Vol. 39, No. 6. – P. 727–730. – DOI 10.1080/028418600750063794. – EDN LGDTCX.
56. *Hilgers, K.* Experimental measurements and nuclear model calculations on the excitation functions of  $^{nat}\text{Ce}(^3\text{He}, xn)$  and  $^{141}\text{Pr}(p, xn)$  reactions with special reference to production of the therapeutic radionuclide  $^{140}\text{Nd}$  / K. Hilgers, Yu. N. Shubin, H. H. Coenen, S. M. Qaim // *Radiochimica Acta.* – 2005. – Vol. 93, No. 9–10. – P. 553–560. – DOI 10.1524/ract.2005.93.9-10.553. – EDN LJGTYF.
57. *Naskar, N.* Theranostic Terbium Radioisotopes: Challenges in Production for Clinical Application / N. Naskar, S. Lahiri // *Frontiers in Medicine.* – 2021. – Vol. 8, No. FEB. – P. 675014. – DOI 10.3389/fmed.2021.675014. – EDN CFDSET.
58. *Dellepiane, G.* Cross section measurement of terbium radioisotopes for an optimized  $^{155}\text{Tb}$  production with an 18 MeV medical PET cyclotron / G. Dellepiane, P. Casolaro, I. Mateu [et al.] // *Applied Radiation and Isotopes.* – 2022. – Vol. 184. – P. 110175. – DOI 10.1016/j.apradiso.2022.110175. – EDN JDSAUP.
59. *Moiseeva, A. N.* New method for production of  $^{155}\text{Tb}$  via  $^{155}\text{Dy}$  by irradiation of  $^{nat}\text{Gd}$  by medium energy alpha particles / A. N. Moiseeva, R. A. Aliev, E. B. Furkina [et al.] // *Nuclear Medicine and Biology.* – 2022. – Vol. 106–107. – P. 52–61. – DOI 10.1016/j.nucmedbio.2021.12.004. – EDN NAPKXJ.
60. *Heinke, R.* Efficient Production of High Specific Activity Thulium-167 at Paul Scherrer Institute and CERN-MEDICIS / R. Heinke, T. E. Cocolios, C. Duchemin [et al.] // *Frontiers in Medicine.* – 2021. – Vol. 8, No. FEB. – P. 712374. – DOI 10.3389/fmed.2021.712374. – EDN BEGPTB.

61. *Hermanne, A.* High yield production of the medical radioisotope  $^{167}\text{Tm}$  by the  $^{167}\text{Er}(d, 2n)$  reaction / A. Hermanne, R. Adam Rebeles, F. Tárkányi [et al.] // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2011. – Vol. 69, No. 2. – P. 475–481. – DOI 10.1016/j.apradiso.2010.10.003. – EDN OHSXXT.
62. *Aliev, R. A.* Separation of  $^{167}\text{Tm}$ ,  $^{165}\text{Er}$  and  $^{169}\text{Yb}$  from erbium targets irradiated by 60 MeV alpha particles / R. A. Aliev, I. A. Khomenko, E. S. Kormazeva // *J. of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. – 2021. – Vol. 329, No. 2. – P. 983–989. – DOI 10.1007/s10967-021-07865-y. – EDN NHZVLL.
63. *Anderson, C. J.* Copper-64 radiopharmaceuticals for PET imaging of cancer: advances in preclinical and clinical research / C. J. Anderson, R. Ferdani // *Cancer Biother. Radiopharm.* – 2009. – Vol. 24, No. 4. – P. 379–393. – DOI 10.1089/cbr.2009.0674.
64. *Keinänen, O.* Harnessing  $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$  for a theranostic approach to pretargeted radioimmunotherapy / O. Keinänen, K. Fung, J. M. Brennan [et al.] // *Proc. of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2020. – Vol. 117, No. 45. – P. 28316–28327. – DOI 10.1073/pnas.2009960117.
65. *Hao, G.* Copper-67 radioimmunotheranostics for simultaneous immunotherapy and immuno-SPECT / G. Hao, T. Mastren, W. Silvers [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – DOI 10.1038/s41598-021-82812-1. – EDN NGCYKU.
66. *Therapeutic Radiopharmaceuticals Labelled with Copper-67, Rhenium-186 and Scandium-47*. – IAEA, Vienna. – 2021. – IAEA-TECDOC-1945. <https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TE-1945web.pdf> (доступ 02.07.2022).
67. *Bailey, D. L.* RetroSPECT: Gallium-67 as a long-lived imaging agent for theranostics / D. L. Bailey, A. Aslani, D. Sabanathan [et al.] // *Asia Oceania J. of Nuclear Medicine and Biology*. – 2021. – Vol. 9, No. 1. – DOI 10.22038/AOJNMB.2020.51714. – EDN OVFMXC.
68. *Synowiecki, M. A.* Production of novel diagnostic radionuclides in small medical cyclotrons / M. A. Synowiecki, L. R. Perk, J. F. W. Nijssen // *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. – 2018. – Vol. 3, No. 1. – DOI 10.1186/s41181-018-0038-z. – EDN SHNBZJ.
69. *Andrade Martins, P. D.* Thermal diffusion of  $^{67}\text{Ga}$  from irradiated Zn targets / P. D. Andrade Martins, J. A. Osso // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2013. – Vol. 82. – P. 279–282. – DOI 10.1016/j.apradiso.2013.08.012. – EDN SSVHOL.
70. *Jennewein, M.* A no-carrier-added  $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$  radionuclide generator based on distillation / M. Jennewein, A. Schmidt, F. Rösch [et al.] // *Radiochimica Acta*. – 2004. – Vol. 92, No. 4–6. – P. 245–249. – DOI 10.1524/ract.92.4.245.35611. – EDN LISKVL.
71. *Feng, Y.* Evaluation of  $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$  generator and production of  $^{72}\text{Se}$  for supplying  $^{72}\text{As}$  as a potential PET imaging radionuclide / Y. Feng, M. D. Phipps, T. E. Phelps [et al.] // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2019. – Vol. 143. – P. 113–122. – DOI 10.1016/j.apradiso.2018.10.026. – EDN PXBBVK.
72. *Chung, Y. H.* Production of As isotopes in the interaction of  $^{nat}\text{Ge}$  with 14–30 MeV proton / Y. H. Chung, E. J. Han, S. Lee // *World Academy of Science, Engineering and Technology*. – 2008. – Vol. 19. – P. 544–547. <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.307.4533&rep=rep1&type=pdf> (доступ 02.07.2022).
73. *Shehata, M. M.* Separation of radioarsenic from irradiated germanium oxide targets for the production of  $^{71}\text{As}$  and  $^{72}\text{As}$  / M. M. Shehata, B. Scholten, I. Spahn [et al.] // *J. of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. – 2011. – Vol. 287, No. 2. – P. 435–442. – DOI 10.1007/s10967-010-0699-x. – EDN OBZKCR.
74. *Rowland, D. J.* Radiobromine for Imaging and Therapy/ D. J. Rowland, T. J. McCarthy, M. J. Welch // In Editor(s) : M. J. Welch, C. S. Redvanly. – *Handbook of Radiopharmaceu-*

- ticals: Radiochemistry and Applications. – 2002. – P. 441–465. – ISBN:9780471495604. – DOI 10.1002/0470846380.
75. *Ellison, P. A.* Improved production of  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  and  $^{80\text{m}}\text{Br}$  via CoSe cyclotron targets and vertical dry distillation / P. A. Ellison, A. P. Olson, T. E. Barnhart [et al.] // Nuclear Medicine and Biology. – 2019. – Vol. 72–73. – DOI 10.1016/j.nucmedbio.2019.09.001. – EDN JGIMFD.
  76. *Sundin, J.* High yield direct  $^{76}\text{Br}$ -bromination of monoclonal antibodies using chloramine-T / J. Sundin, V. Tolmachev, J. Koziorowski [et al.] // Nucl. Med. Biol. – 1999. – Vol. 26, No. 8. – P. 923–929. – DOI 10.1016/s0969-8051(99)00076-1.
  77. *Delaloye, A. B.* Radiolabelled monoclonal antibodies in tumour imaging and therapy: out of fashion? / A. B. Delaloye, B. Delaloye // Eur. J. Nucl. Med. – 1995. – Vol. 22. – P. 571–580. – DOI 10.1007/BF00817285.
  78. *Lin, C. C.* Radiochemistry of Iodine: Relevance to Health and Disease / C. C. Lin, J. H. Chao // Comprehensive Handbook of Iodine. Academic Press. – 2009. – P. 171–182. – DOI 10.1016/B978-0-12-374135-6.00017-0.
  79. International Atomic Energy Agency. Manual for Reactor Produced Radioisotopes, IAEA-TECDOC-1340, IAEA, Vienna. – 2003. – 257 p. <https://www.iaea.org/publications/6407/manual-for-reactor-produced-radioisotopes> (доступ 02.07.2022)
  80. *Siri, S.* Production of fission  $^{131}\text{I}$  / S. Siri, A. Mondino // J. Radioanal. Nucl. Chem. – 2005. – Vol. 266. – P. 317–324. – DOI 10.1007/s10967-005-0910-7.
  81. *Khalid, M.* Reuse of decayed tellurium dioxide target for production of iodine-131 / M. Khalid, A. Mushtaq // J. of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2014. – Vol. 299, No. 1. – P. 691–694. – DOI 10.1007/s10967-013-2824-0. – EDN SSMVIH.
  82. *Beyer, G. J.* Production of  $^{123}\text{I}$  for Medical Use with Small Accelerators / G. J. Beyer, G. Pimentel, O. Solin [et al.] // Isotopenpraxis Isotopes in Environmental and Health Studies. – 1988. – Vol. 24, No. 8. – P. 297–303. – DOI 10.1080/10256018808623981.
  83. *Andó, L.* Pure iodine-123 production by small cyclotron for medical use / L. Andó, P. Mikecz, I. Mahunka [et al.] // J. of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 1990. – Vol. 146, No. 3. – P. 169–176. – DOI 10.1007/BF02165218. – EDN XOFLIB.
  84. *Braghirolli, A. M. S.* Production of iodine-124 and its applications in nuclear medicine / A. M. S. Braghirolli, G. R. Dos Santos, W. Waissmann, J. B. Da Silva // Applied Radiation and Isotopes. – 2014. – Vol. 90. – P. 138–148. – DOI 10.1016/j.apradiso.2014.03.026. – EDN SPPZER.
  85. *Lamparter, D.* Improved small scale production of iodine-124 for radiolabeling and clinical applications / D. Lamparter, B. Hallmann, H. Hänscheid [et al.] // Applied Radiation and Isotopes. – 2018. – Vol. 140. – P. 24–28. – DOI 10.1016/j.apradiso.2018.06.014.
  86. *Zuckier, L. S.* Evaluation in a Mouse Model of a Thyroid-blocking Protocol for  $^{131}\text{I}$  Antibody Therapy (Short Communication) / L. S. Zuckier, Yi Li, J. C. Chang // Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals. – 1998. – Vol. 13, No. 6. – P. 457–460. – DOI 10.1089/cbr.1998.13.457.
  87. ICRP Publication 53. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals / ICRP Publication 53 // Annals of the ICRP. – 1988. – Vol. 18, No. 1–4.
  88. ICRP Publication 56. Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides – Part 1 / ICRP Publication 56 // Annals of the ICRP. – 1990. – Vol. 20, No. 2.