

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2016

В. М. Петриев¹, В. К. Тищенко¹, Р. Н. Красикова^{2, 3}

¹⁸F-ФДГ И ДРУГИЕ МЕЧЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛЮКОЗЫ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР)¹

¹ ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, Россия, 249036, Обнинск, Калужская область, ул. Королева, 4; email: petriev@mrrc.obninsk.ru.

² ФГБУН Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. ак. Павлова 9, e-mail: raisa@ihb.spb.ru

³ Санкт-Петербургский государственный университет, химический факультет, Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7 – 9.

В обзоре рассмотрены достижения в области радионуклидной диагностики онкологических заболеваний с использованием радиофармпрепаратов (РФП) на основе меченых производных глюкозы. Основное внимание уделено 2-[¹⁸F]фтор-2-дезоксид-глюкозе (¹⁸F-ФДГ), меченной фтором-18 ($T_{1/2} = 110$ мин) фторированному аналогу глюкозы, — уникальному радиотрейсеру гликолиза, применяемому в 90 % клинических исследований методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Описаны подходы к синтезу ¹⁸F-ФДГ и современные автоматизированные технологии, позволяющие получать десятки клинических доз РФП для ПЭТ исследований пациентов. Обсуждаются основные области применения ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ в диагностике различных опухолей, а также перспективы применения производных глюкозы, содержащих в качестве радиоактивной метки другие изотопы (⁶⁸Ga, ¹²³I, ^{99m}Tc, ¹⁸⁸Re) для использования в ПЭТ и ОФЭКТ диагностике.

Ключевые слова: 2-[¹⁸F]фтор-2-дезоксид-глюкоза; ¹⁸F-ФДГ; радиофармпрепараты; радиотрейсеры; онкодиагностика; позитронная эмиссионная томография; ПЭТ; однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ОФЭКТ; планарная сцинтиграфия; ПС; меченые производные глюкозы.

Ранняя диагностика злокачественных опухолевых заболеваний играет определяющую роль при выборе тактики лечения и прогнозе выживаемости онкологических больных. Для решения этой задачи широко используются методы радионуклидной диагностики (ядерной медицины) — планарная сцинтиграфия (ПС), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Эти методы основаны на *in vivo* изучении распределения соединений, меченных радиоактивными изотопами (радиотрейсеров, радиофармпрепаратов (РФП)), с помощью внешней системы детекторов; они различаются типом и ядерно-физическими характеристиками используемых радионуклидов, способом регистрации их излучения и обработки данных, а также набором доступных радиотрейсеров [1]. Это дает возможность получать информацию о нарушениях физиологических и биохимических процессов на молекулярном уровне и выявлять функциональные изменения в органах и тканях до появления клинических признаков заболеваний. В настоящее время методы ОФЭКТ и ПЭТ применяются в сочетании с анатомо-топографическими методами лучевой диагностики, такими как компьютерная рентгеновская томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Последние отличаются высокой разрешающей способностью и четко визуализируют морфологические изменения органов и тканей, структуру и размеры опухолевого новообразова-

ния, но при этом не дают информации о функциональных изменениях, нарушениях метаболизма и других процессов, характерных для злокачественных клеток. Разработки гибридной (мультимодальной) технологии, совмещающей ПЭТ и КТ, совмещены в едином ПЭТ-КТ сканере, существенно расширили возможности онкодиагностики [2].

Мультимодальные технологии используются и в ОФЭКТ, однако, ПЭТ превосходит ОФЭКТ по чувствительности, разрешающей способности и другим характеристикам [3]. Использование в ПЭТ короткоживущих циклотронных радионуклидов обеспечивает уникальные возможности метода: позитронный распад сопровождается образованием 2 высокоэнергетичных гамма-квантов аннигиляции (0,511 МэВ), испускаемых под углом 180°, которые легко детектируются внешней системой детекторов, объединенных в схему совпадений, без использования свинцовых коллиматоров. Безусловным преимуществом ПЭТ является то, что наиболее короткоживущие ПЭТ радионуклиды (¹⁵O, $T_{1/2} = 2,04$ мин; ¹³N, $T_{1/2} = 9,96$ мин; и ¹¹C, $T_{1/2} = 20,4$ мин) — это изотопы жизненно важных биологических элементов. Введение этих изотопов в структуру различных молекул не влияет на биохимические свойства и метаболизм, что обеспечивает исключительно высокую биоспецифичность метода ПЭТ. Четвертый радионуклид, ¹⁸F, не входит в число элементов-органогенов, однако считается «идеальным» ПЭТ

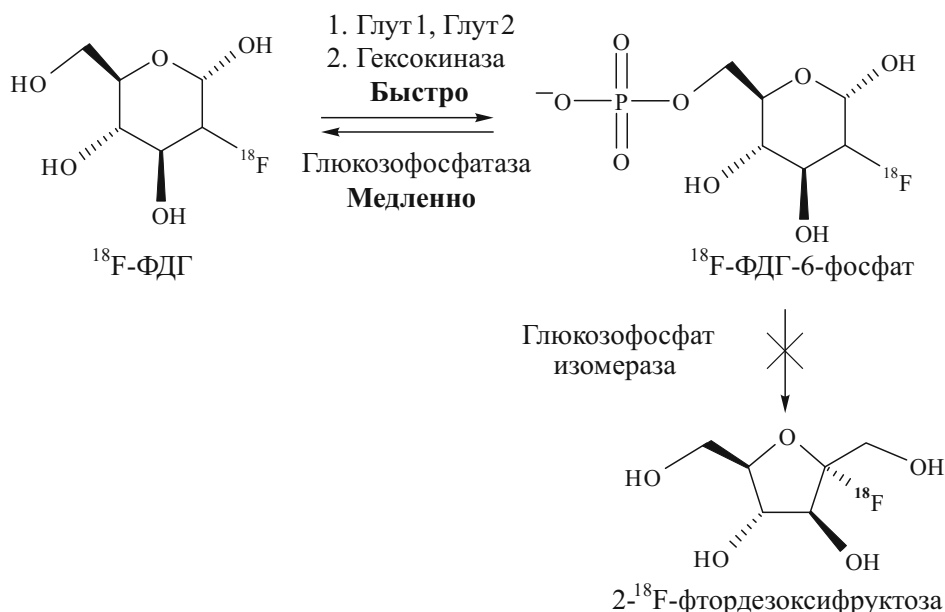


Рис. 1. Схема “блокированного” метаболизма ^{18}F -ФДГ в клетке [11].

радионуклидом благодаря относительно длительному периоду полураспада (110 мин) и другим ядерно-физическим характеристикам.

За более чем 30-летний период развития ПЭТ разработан целый ряд РФП с различными механизмами включения в метаболические и другие процессы, ассоциирующиеся со злокачественностью опухолей (гликолиз, транспорт аминокислот, пролиферация, апоптоз и ангиогенез, гипоксия, экспрессия определенного типа рецепторов и др.) на молекулярном уровне. Тем не менее основным РФП для ПЭТ, используемым в более 90 % всех исследований, был и остается меченный ^{18}F фторированный аналог глюкозы, 2-[^{18}F]-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза (^{18}F -ФДГ). ПЭТ исследование с ^{18}F -ФДГ дает возможность определения регионарной скорости потребления глюкозы — характеристики, которую невозможно получить ни одним из существующих методов. Основной областью применения ^{18}F -ФДГ является онкодиагностика; кроме того, радиотрейсер используется в кардиологии [4, 5] для визуализации жизнеспособного миокарда, в неврологических исследованиях пациентов с болезнью Альцгеймера и других форм деменций, больных эпилепсией [6, 7], в фундаментальных исследованиях возрастных нарушений метаболизма и других. В дополнение к уникальным свойствам ^{18}F -ФДГ как радиотрейсера гли-

колиза огромную роль в ее широком использовании сыграло и создание высокопроизводительных методов синтеза и автоматизации, позволяющих производить десятки клинических доз РФП за 1 синтез. С учетом относительно большого периода полураспада ^{18}F новые технологии обеспечивают поставку ^{18}F -ФДГ в ПЭТ центры или отделения радионуклидной диагностики, не имеющие дорогостоящего циклотронно-радиохимического оборудования.

Поскольку производство ^{18}F в медицинском циклотроне является достаточно дорогостоящим (и приводит к высокой стоимости клинической дозы ^{18}F -ФДГ [8]), в последние годы рассматривается возможность использования в качестве радиоактивной метки других ПЭТ радионуклидов, в первую очередь ^{68}Ga — генераторного изотопа, производство которого не требует циклотрона. Альтернативу ПЭТ составляют менее дорогостоящие методы ПС или ОФЭКТ диагностики. Основной проблемой разработки РФП для определения гликолитической активности тканей (подобно ^{18}F -ФДГ) является то, что эти методы используют в качестве радионуклидной метки изотопы металлов или ^{123}I , введение которых в молекулу неизбежно сказывается на ее метаболизме и должно быть тщательно изучено. Наиболее активно развиваются исследования с использованием технеция-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), что

Ядерно-физические свойства радионуклидов, используемых при получении меченых производных глюкозы

Радионуклид	$T_{1/2}$	Тип распада	Энергия излучения, МэВ	Источник получения*)	Область применения
^{18}F	110 мин	β^+ 96,9 % ЭЗ 3,1 %	γ 0,511	Циклотрон $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$	ПЭТ
^{11}C	20,4 мин	β^+ 99,8 % ЭЗ 0,2 %	γ 0,511	Циклотрон $^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$	ПЭТ
^{68}Ga	68 мин	β^+ 89,1 % ЭЗ 10,9 %	γ 0,511	Генератор ^{68}Ge (288 сут)	ПЭТ
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6,02 ч	ИП	γ 0,140 (89 %)	Генератор ^{99}Mo (6 сут)	ПС, ОФЭКТ
^{188}Re	16,9 ч	$\beta^- \gamma$	$\beta^- E_{\text{max}}$ 2,12 (71,1 %) $\beta^- E_{\text{max}}$ 1,965 (25,6 %) γ 0,155 (15,1 %)	Генератор ^{188}W (69,4 сут)	Радиотерапия (ОФЭКТ)
^{123}I	13,1 ч	ЭЗ	γ 0,159	Циклотрон $^{124}\text{Te}(p, 2n)^{123}\text{I}$	ПС, ОФЭКТ

ЭЗ — электронный захват; ИП — изомерный переход; *) приведены наиболее распространенные реакции получения.

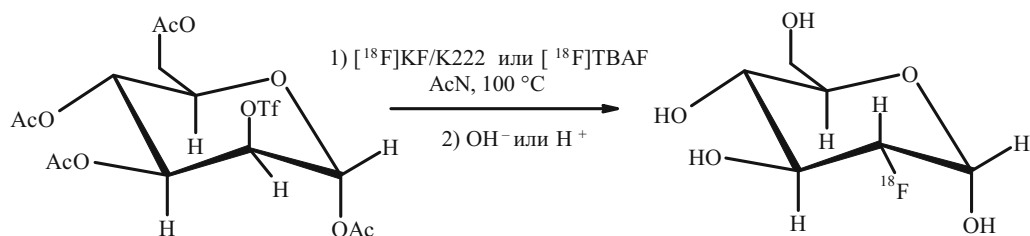


Рис. 2. Схема нуклеофильного синтеза ^{18}F -ФДГ; OTf — трифлатная “уходящая” группа; OAc — ацетатная “защитная” группа; AcN — ацетонитрил.

обусловлено исключительной ролью этого генераторного радионуклида ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), применяемого в более 90 % всех ПС и ОФЭКТ исследований. Аналогичные разработки проводятся и с генераторным радионуклидом рения-188 (^{188}Re), химическим аналогом технеция с уникальными ядерно-физическими характеристиками: благодаря высокой энергии бета-минус частиц ^{188}Re является перспективным радиотерапевтическим нуклидом, при этом его распределение в организме и накопление в опухоли может детектироваться гамма-камерой ввиду наличия в спектре излучения гамма-линии 0,155 МэВ достаточной интенсивности (таблица). Радионуклиды $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{188}\text{Re}$ образуют пару изотопов для тераностики рака (cancer theranostics) — новой быстро развивающейся области медицины, объединяющей возможности диагностики и терапевтического лечения [9].

В настоящей работе рассмотрены возможности и ограничения ПЭТ исследований с ^{18}F -ФДГ в радионуклидной диагностике опухолей и перспективы применения других производных глюкозы, содержащих в качестве радиоактивной метки изотопы йода и некоторых металлов (таблица) для использования в ПЭТ и ОФЭКТ диагностике и, возможно, в радиотерапии. Кроме того, описаны методы получения и автоматизации процессов синтеза ^{18}F -ФДГ, обеспечивающие доступность данного радиотрейсера для клинических ПЭТ исследований.

Особенности метаболизма радиотрейсеров на основе ^{18}F

Интерес к использованию РФП, меченных ^{18}F , обусловлен практически идеальными для ПЭТ исследований ядерно-физическими характеристиками радионуклида. ^{18}F является практически чистым позитронным эмиттером. Благодаря низкой энергии испускаемых позитронов (максимальная энергия β^+ 0,63 МэВ) и, соответственно, их минимальному пробегу в клетке (2,4 мм) в случае ^{18}F достигается наибольшее пространственное разрешение ПЭТ изображений. Простой и удобный метод получения радионуклида по ядерной реакции $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$, протекающей при облучении водной мишени циклотрона протонами средних энергий, делает ^{18}F особенно привлекательным для рутинного производства РФП. В последних моделях циклотронов при одновременном облучении 2 мишеней в течение 2 ч и токе пучка 80 μA получают до 25 Ки ^{18}F [10]. Относительно большой по сравнению с другими циклотронными ПЭТ радионуклидами период полураспада ^{18}F позволяет осуществлять сложные радиохимические синтезы и доставлять РФП на достаточно большие расстояния в клиники, не имеющие собственного циклотронно-радиохимического комплекса. В настоящее время число устанавливаемых ПЭТ камер намного выше, чем устанавливаемых циклотронов, и именно РФП,

меченные ^{18}F , пользуются наибольшим спросом у клиницистов.

Следует отметить, что ^{18}F не относится к элементам-органогенам. В различных молекулах фтор может замещать атом водорода или гидроксильную группу с близкими Ван-дер-ваальсовыми радиусами, что приводит к минимальным структурным изменениям. Однако метаболизм меченых фторированных производных существенно отличается от исходных субстратов. Этот, на первый взгляд, неблагоприятный фактор эффективно используется в ПЭТ концепции “блокированного” или “захватного” метаболизма, подробно описанного в работе [11] (рис. 1). Подобно глюкозе при поступлении из крови в клетку ^{18}F -ФДГ фосфорилируется гексокиназой, однако на этом процесс метаболизма обрывается. ^{18}F -ФДГ удерживается в клетке в виде ^{18}F -ФДГ-6-фосфата, который не подвергается гликолизу из-за наличия атома фтора в молекуле и низкой концентрации фермента глюкозо-6-фосфатазы в опухолевых клетках. Исключением являются некоторые опухоли (например, высокодифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома) с высокой концентрацией фосфатаз в клетках, что способствует дефосфорилированию ^{18}F -ФДГ-6-фосфата и его выведению из печени [12]. Злокачественные клетки характеризуются более активными процессами гликолиза, что обусловлено повышенным уровнем белков, транспортирующих глюкозу (транспортеры глюкозы Глут1 и Глут2) [13 – 15], и, в большей степени, увеличением активности гексокиназы в неоплазме [15 – 17]. На этом основано ПЭТ исследование с ^{18}F -ФДГ в диагностике опухолей, информативность и значимость которого в современной онкодиагностике трудно переоценить. Распределение ^{18}F -ФДГ в тканях организма описывается в рамках простой фармакокинетической модели. Поэтому данные ПЭТ исследования с ^{18}F -ФДГ могут быть достаточно легко интерпретированы.

Методы получения ^{18}F -ФДГ

Впервые ^{18}F -ФДГ была получена в середине 1970-х гг. в Брукхейвенской национальной лаборатории, США [18]. Синтез проводили реакцией электрофильного радиофторирования с использованием меченного ^{18}F ацетилгипофторида, тогда как радионуклид был получен в результате ядерной реакции $^{20}\text{Ne}(d, \alpha)^{18}\text{F}$ в газовой мишени циклотрона. В результате фторирования 3,4,6-три-О-ацетил-D-глюкозала был получен 3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-2-[^{18}F]фтор-D-глюкопиранозил фторид, гидролиз которого в кислых условиях приводил к образованию ^{18}F -ФДГ. Радиохимический выход реакции и радиохимическая чистота полученного соединения составляли (24 ± 3) и 98 %, соответственно. Несмотря на подтвер-

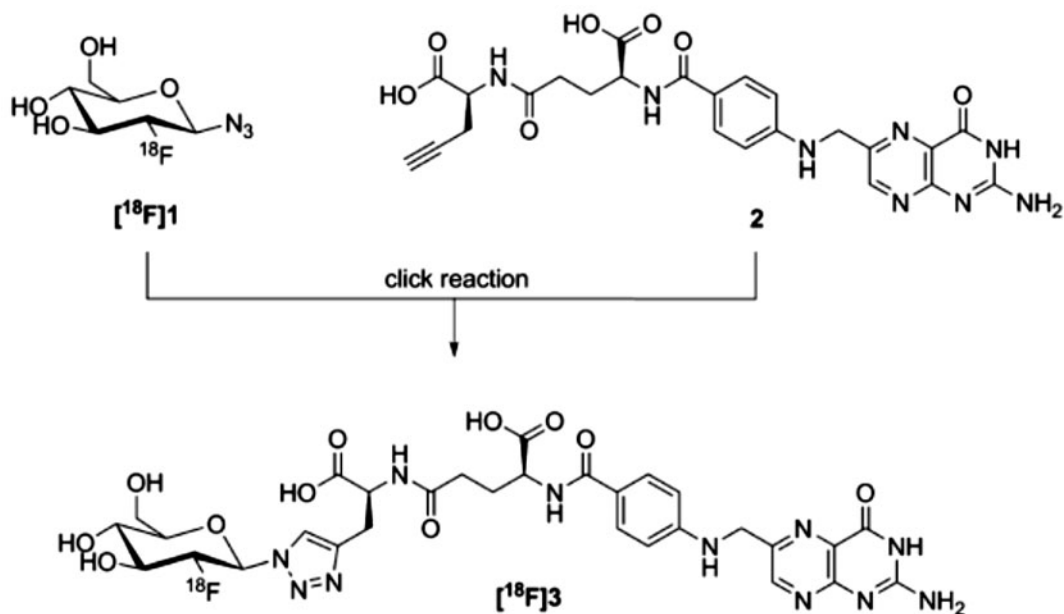


Рис. 4. Схема синтеза $[^{18}\text{F}]$ -ФДГ-фолята.

FASTlab (GE Healthcare); SYNTHERA (IBA Molecular Imaging, Бельгия), BIOSCAN FDG-Plus synthesizer (BIOSCAN Inc., США). Использование кассетных модулей, например, GE FASTlab (GE Healthcare), позволяет получать десятки клинических доз ^{18}F -ФДГ за 1 синтез при времени синтеза 14 мин, включая подготовку. Особенности и возможности различных модулей синтеза подробно рассмотрены в обзорах [24, 25].

Многие ПЭТ центры проводят собственные разработки в области автоматизации. Так, в ИМЧ РАН, Санкт-Петербург, разработан современный автоматизированный модуль стационарного типа для получения ^{18}F -ФДГ на основе оригинальной компьютерной программы и с использованием недорогих коммерчески доступных и легко заменяемых компонентов [26]. Радиохимический выход ^{18}F -ФДГ без поправки на радиоактивный распад превышает 60 %, что сравнимо по производительности с лучшими образцами зарубежных модулей.

Методологические аспекты ПЭТ исследований с ^{18}F -ФДГ в онкодиагностике

Основы использования меченых производных глюкозы для определения стадии или степени злокачественности опухолей были заложены более 80 лет назад в работах Варбурга [27], в которых в исследованиях *in vitro* индуцированных и спонтанных опухолей человека и животных впервые была выявлена положительная корреляция между стадией опухоли и скоростью гликолиза. Было показано, что снижение дифференцировки опухоли и ускорение ее роста сопровождается повышенной утилизацией глюкозы. Преобладание анаэробного метаболизма над более эффективным окислительным сопровождается высокой скоростью утилизации глюкозы на 3 – 4 стадиях роста опухоли по сравнению с 1 – 2 стадиями и увеличением концентрации глюкозо-6-фосфата, что может привести к увеличению количества фосфорилированного 2-дезоксиглюкозо-6-фосфата при поздних стадиях опухолевого процесса, согласно кинетической модели Sokoloff's [28]. Различная скорость анаэробного гликоли-

за в доброкачественных и злокачественных опухолях позволяет использовать препарат в дифференциальной диагностике злокачественных опухолей различных нозологических форм и локализаций, определение регионального распространения и поиск отдаленных метастазов, оценивать эффективность проводимого лечения у онкологических больных.

Огромное значение играет интерпретация данных клинических ПЭТ исследований с ^{18}F -ФДГ. Несмотря на то, что в случае ^{18}F -ФДГ возможен расчет абсолютной количественной скорости метаболизма глюкозы (в мл/мин/100 г вещества мозга), определение соответствующих констант для трехкомпарментарной модели фармакокинетики требует динамического режима сканирования, что резко удлинит и усложнит процедуру ПЭТ исследования и обработку данных. Поэтому в большинстве ПЭТ центров применяют различные варианты полуколичественной оценки, включающей вычисление индекса накопления РФП в виде отношения между накопленной концентрацией ^{18}F -ФДГ в опухоли и в референтном участке. Применение этого и других полуколичественных подходов к ПЭТ диагностике церебральных опухолей подробно рассмотрено в монографии [3], а также в обзоре [29] и других работах. Достаточно эффективной в определении злокачественности опухоли и/или прогноза является простая и очень экономичная по времени визуальная оценка, основанная на визуальном определении патологического очага как гипометаболического (“холодный” очаг), гиперметаболического (“горячий” очаг) или неотличимого от окружающей ткани.

В дополнение к визуальной оценке изображений используют различные варианты нормализации уровня накопления РФП, например, стандартизированный уровень накопления (SUV — Standardized Uptake Value). Этот параметр вычисляется путем коррекции величины концентрации радиоактивности в опухоли на введенную дозу РФП и вес больного [30 – 32] и широко используется для оценки опухолей при ПЭТ исследовании всего тела. Ранее существовало мнение, что пороговое значение этого

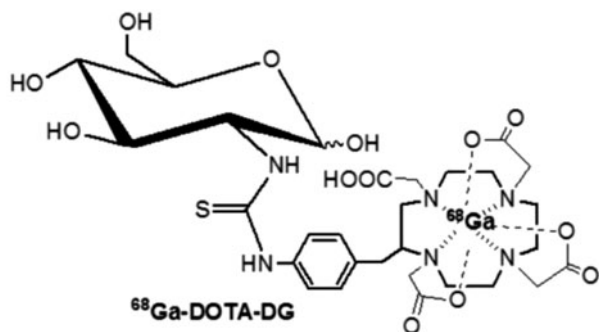


Рис. 5. Структурная формула ^{68}Ga -DOTA-2-дезоксид-D-глюкозамина (^{68}Ga -DOTA-DG) [84]

показателя, равное 2,5, может разграничивать злокачественные и доброкачественные новообразования, т.е. очаги с более высоким уровнем накопления следует расценивать как злокачественные, с более низким — как доброкачественные [33]. Однако в настоящее время ценность этого показателя большинством исследователей поставлена под сомнение. Неоднократно встречаются очаги воспаления с высокими уровнями накопления и метастазы со значением SUV около 1,0 [34]. Поэтому в настоящее время этот показатель используется в основном для оценки эффективности терапии [35].

Фармакокинетические исследования с ^{18}F -ФДГ, проводимые на здоровых мышах, выявили, что препарат быстро накапливается в почках, печени, легких и тонком кишечнике, а затем быстро выводится из этих органов [36]. С другой стороны, содержание [^{18}F]ФДГ в головном мозге (2–3 %/орган) и сердце (3–4 %/орган) оставалось неизменным в течение 2 ч. Выведение препарата осуществляется преимущественно через почки: за 1 ч выводится 16 % от введенной активности [36]. Анализ биологического поведения ^{18}F -ФДГ в организме крыс с асцитной гепатомой АН109А продемонстрировал, что препарат накапливается преимущественно в опухолевой ткани (до 2,65 %/г), сердце, кишечнике и головном мозге. ^{18}F -ФДГ быстро выводится из крови, что способствует формированию высоких численных соотношений опухоль/кровь (22,1) через 60 мин [37].

Существенный недостаток данного препарата состоит в способности накапливаться не только в опухолевых клетках, но и в воспалительных клетках, таких как гранулоциты, макрофаги, лейкоциты [38]. В норме значительное количество ^{18}F -ФДГ накапливается в кишечнике, мочевом пузыре, мышечной ткани и бурой жировой ткани [39, 40].

Возможности ПЭТ с [^{18}F]-ФДГ в онкодиагностике

ПЭТ исследование с ^{18}F -ФДГ открыло новые возможности для *in vivo* дифференциации злокачественных и доброкачественных новообразований, определения распространенности опухолевого процесса (уточнения стадии роста опухоли), выявления рецидивов и отдаленных метастазов после проведенного лечения, дифференциации областей некроза и метастазов, планирования и оценки эффективности противоопухолевой терапии и другие [41]. Возможности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и другими перспективными радиотрейсерами обсуждаются и в отечественных монографиях [3, 42]. В настоящее время ПЭТ проводят совместно с КТ исследованием на комбиниро-

ванном ПЭТ-КТ сканере [43, 44]. В целом применение ПЭТ/КТ снижает количество ложноположительных результатов, связанных с физиологическим захватом глюкозы бурой жировой тканью, мышцами, лимфоидной тканью и кишечником [40, 45, 46].

Диагностика рака легкого. Согласно данным работы [47] чувствительность и специфичность ^{18}F -ФДГ-ПЭТ при диагностике немелкоклеточного рака легких составила 96 и 80 % соответственно. Принципиально важным является то, что применение ПЭТ позволяет уменьшить количество инвазивных процедур, необходимых для стадирования опухоли [48].

Точность диагностического исследования возрастает при проведении повторного ПЭТ исследования через несколько часов после внутривенного введения ^{18}F -ФДГ, так как накопление радиотрейсера в опухоли увеличивается со временем [49, 50].

К ложноотрицательным результатам могут приводить размеры новообразования менее 5 мм, низкая метаболическая активность опухоли и гипергликемия [50].

Диагностика рака молочной железы. В диагностике рака молочной железы (РМЖ) наиболее важным практическим направлением применения ^{18}F -ФДГ-ПЭТ является оценка распространенности процесса, где ПЭТ по эффективности превышает другие методы медицинской визуализации. При диагностике первичного очага РМЖ чувствительность ПЭТ составляет 20–100 %, а специфичность — 65–100 % [51, 52]. Чувствительность данного исследования сильно зависит от размера первичного новообразования. Показано [53], что при диагностике опухоли размером менее 5 мм чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ не превышает 53 %, тогда как для поврежденных размером более 20 мм чувствительность возрастает до 92 %. Диагностика опухолей, размер которых не превышает 5 мм, успешно осуществляется методом позитронно-эмиссионной маммографии (ПЭМ) с ^{18}F -ФДГ. Многочисленные исследования продемонстрировали, что специфичность ПЭТ достигает 91–100 %, что выше, чем при проведении маммографии [54].

Диагностика опухолей головы и шеи. Опухоли низкой степени злокачественности (low-grade) характеризовались пониженным метаболизмом глюкозы, а опухоли высокой степени злокачественности (high grade) — гиперметаболизмом [55]. Скорость гликолиза в глиомах, определяемая методом ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, более точно отражает степень злокачественности, чем данные МРТ или КТ [93].

Несмотря на подтвержденную диагностическую значимость ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике новообразований мозга, длительный опыт исследований выявил ряд ограничений данного радиотрейсера, связанных с физиологически высоким уровнем метаболизма глюкозы в сером веществе мозга и сходством нарушений энергетического метаболизма в доброкачественных опухолях и неопухолевых поражениях [57]. Поскольку ^{18}F -ФДГ не является специфичным РФП для опухолей, ее утилизация в макрофагах, продуцируемых в абсцессах или очагах воспаления или при инфильтрирующем росте, может приводить к ложноположительным заключениям [58].

В отличие от МРТ, ПЭТ позволяет визуализировать зону лучевого некроза как участок пониженного метаболизма со значениями скоростей утилизации ^{18}F -ФДГ

ниже или сравнимыми с окружающей паренхимой, тогда как рецидив опухоли дает четкий “горячий очаг” со скоростями утилизации глюкозы выше, чем в прилегающей неизменной ткани и контрлатерально [59].

Диагностика новообразований щитовидной железы. У пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы ^{18}F -ФДГ-ПЭТ может эффективно применяться для выявления рецидивов и диагностики метастатических поражений лимфоузлов и легких при повышенных уровнях тиреоглобулина и негативных сканах “всего тела” с ^{131}I [60]. Чувствительность и специфичность данного метода у пациентов с повышенным уровнем тиреоглобулина составляют 88,5 – 95 и 25 – 84,7 % соответственно [61, 62].

Диагностика злокачественных опухолей в абдоминальной области. У больных раком пищевода применение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ наиболее эффективно для стадирования. В диагностике регионарных и отдаленных метастазов чувствительность исследования составляет 45 – 78 %, что превышает показатели КТ [63].

В диагностике рака желудка ^{18}F -ФДГ-ПЭТ показана для оценки распространенности опухолевого процесса. Основным преимуществом ПЭТ является более высокая чувствительность, чем КТ, при диагностике отдаленных метастазов [64, 65].

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ успешно применялся для стадирования процесса у больных с колоректальным раком [66]. ^{18}F -ФДГ превосходит КТ по чувствительности при диагностике отдаленных метастазов, особенно для случаев множественных метастазов в печень [67]. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ обладает высокой эффективностью в диагностике рецидивов колоректального рака независимо от локализации поражения [68, 69].

Актуальной остается проблема диагностики рака поджелудочной железы. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ может успешно применяться в комплексной диагностике рака и, в первую очередь, для выявления регионарных и отдаленных метастазов и для оценки эффективности лечения [70]. Главная проблема связана с неспецифическим накоплением препарата при очаговых или диффузных панкреатитах. Для разграничения этих патологий используются отсроченные повторные исследования примерно через 2 ч после инъекции препарата, когда уровень накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли обычно возрастает, а в очаге воспаления снижается, а также динамические ПЭТ исследования [71, 72].

Чувствительность ПЭТ при диагностике печеночных метастазов существенно выше, чем КТ, МРТ и ультразвукографии [65]. С помощью ПЭТ можно оценивать метаболическую активность опухолевой ткани и проводить дифференциальную диагностику злокачественных новообразований и доброкачественных заболеваний печени, в частности очаговой узловой гиперплазии [73].

Диагностика злокачественных новообразований урогенитального тракта. ^{18}F -ФДГ-ПЭТ редко используется для диагностики злокачественных новообразований урогенитального тракта из-за высокого физиологического накопления ^{18}F -ФДГ в почках и мочевом пузыре в сочетании с низкой метаболической активностью таких опухолей, как рак почки и предстательной железы [74]. В онкоурологии наибольшую значимость ПЭТ с ^{18}F -ФДГ имеет у больных с опухолями яичка для выявления ре-

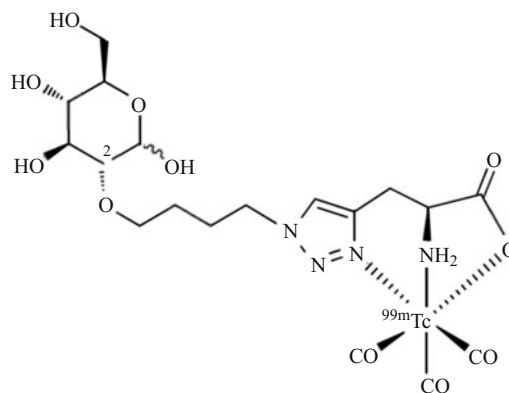


Рис. 6. Комплекс глюкозы на основе меченного $^{99\text{m}}\text{Tc}$ трикарбонила с функционализацией по С2 атому.

гионарных и отдаленных метастазов [75, 76]. Чувствительность метода в диагностике метастазов опухолей яичка превышает соответствующий показатель для КТ [76].

Другие области применения меченых аналогов глюкозы

Отдельного внимания заслуживают работы, в которых ^{18}F -ФДГ используется для мечения других более сложных соединений, например, пептидов, в молекулы которых прямое введение ^{18}F практически невозможно ввиду жестких условий радиофторирования (высокая температура, сильно щелочные условия). Для введения ^{18}F -ФДГ в молекулу пептида используются различные подходы, например, путем образования оксимного мостика. Принципиальная схема реакции приведена ниже (рис. 3). В основе этого подхода лежит тот факт, что при повышенных температурах устанавливается динамическое равновесие между циклической и линейной формами ^{18}F -ФДГ. Линейная форма содержит карбонильную группу в положении 1 атома углерода, которая и образует связь с аминоксифункциональной группой пептида.

Этот подход был успешно применен в синтезе меченых производных так называемого RGD пептида, ^{18}F -ФДГ-RGD (R — остаток аргинина, G — глицина и D — аспарагиновой кислоты) и его циклической тримерной формы, ^{18}F -ФДГ-cyclo(RGDDYK) (соответственно Y — остаток тирозина и K — лизина) [78]. Меченые производные RGD пептида специфически связываются с $\alpha_v\beta_3$ интегрином, рецептором, экспрессируемым в результате ускоренного ангиогенеза в различных типах солидных опухолей. Оценка плотности $\alpha_v\beta_3$ интегрина методом ПЭТ с использованием соответствующих РФП позволяет судить об эффективности антиангиогенезных препаратов, широко применяемых в последнее время для терапии злокачественных опухолей.

Другим примером использования ^{18}F -ФДГ в качестве радиоактивного синтона является предложенный недавно синтез производного фолиевой кислоты для визуализации фоллатных рецепторов (FR) методом ПЭТ. Нарушение регуляции этих рецепторов характерно для различных форм рака (FR- α изоформа) и активированных макрофагов (FR- β изоформа). Схема синтеза, основанного на принципе так называемой click chemistry, приведена на рис. 4. Первым этапом синтеза является получение 2-дезоксид-2-[^{18}F]фторглюкопиранозил азида ([^{18}F]1), ко-

торый вступает в реакцию с функционализированной молекулой фолиевой кислоты (алкин фольатом 2) в присутствии $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (10 μL , 0,1 М) и аскорбината натрия (50 °С, 15 мин) [79].

Большой интерес представляют работы по созданию противоопухолевых РФП на основе ^{18}F -ФДГ. Для этого ^{18}F -ФДГ связывают с химиотерапевтическими препаратами, в частности, хлорамбуцилом. Синтезировано 19 новых производных хлорамбуцила с ^{18}F -ФДГ [80]; при этом связывание препарата происходило через первый атом углерода молекулы глюкозы. В *in vitro* исследованиях было показано, что цитотоксичность полученных соединений была выше, чем несвязанного хлорамбуцила [80]. Для *in vivo* исследований были выбраны препараты, которые на уровне микромолярных концентраций ингибировали пролиферацию клеточных линий В16F0 и СТ-26 *in vitro*. В экспериментах *in vivo* на мышах с перевитыми опухолями оба препарата продемонстрировали противоопухолевую активность [81]. Таким образом, была продемонстрирована возможность использования ^{18}F -ФДГ в качестве основы для синтеза новых селективных РФП для противоопухолевой терапии.

Меченые производные глюкозы на основе генераторных ПЭТ радионуклидов

Как уже отмечалось, проведение ПЭТ исследований с ^{18}F -ФДГ имеет ряд ограничений, связанных, прежде всего, с необходимостью использования циклотрона и дорогостоящего оборудования для автоматизированного синтеза, что приводит к высокой стоимости клинической дозы РФП. Альтернативой является использование генераторных радионуклидов для получения РФП, наиболее перспективным из которых является галлий-68, по своим ядерно-физическим свойствам уступающий фтору-18, однако возможность его получения из коммерчески доступного генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ непосредственно в медицинском учреждении дает огромные преимущества [82, 83]. Период полураспада материнского радионуклида германия-68 составляет 288 сут, и это определяет достаточно большой срок службы генератора. ^{68}Ga используется в основном в синтезе меченых производных октреотида — перспективных агентов для диагностики нейроэндокринных опухолей с повышенной экспрессией рецепторов соматостатина, визуализации опухоли простаты и некоторых других. В качестве альтернативы ^{18}F -ФДГ был синтезирован препарат на основе 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусной кислоты — глюкозамина, меченный ^{68}Ga (^{68}Ga -DOTA-DG) [84], структура которого представлена на рис. 5.

В сравнении с синтезом ^{18}F -ФДГ, процедура введения металлов в различные молекулы отличаются простотой и обычно включают стадию конъюгации ^{68}Ga и субстрата с высокой эффективностью мечения (85 %) и радиохимической чистотой более 98 %. В *in vitro* исследованиях накопление ^{68}Ga -DOTA-DG в клетках эпителиальной карциномы А431 после 60 мин инкубации составляло 15,7 % и практически равнялось накоплению ^{18}F -ФДГ в этих же клетках (16,2 %). В отличие от ^{18}F -ФДГ, добавление избытка глюкозы не блокировало поступление ^{68}Ga -DOTA-DG в опухолевые клетки. Сравнительные фармакокинетические исследования нового радиотрейсера в организме мышей с эпителиальной карциномой по-

казало содержание в 1 г опухоли ($2,38 \pm 0,30$), ($0,75 \pm 0,13$) и ($0,39 \pm 0,04$) % через 10, 30 и 60 мин после внутривенного введения препарата, соответственно. Концентрация препарата в крови практически не отличалась от таковой для ^{18}F -ФДГ, тогда как в других органах содержание ^{68}Ga -DOTA-DG было ниже, чем ^{18}F -ФДГ. В сравнении с ^{18}F -ФДГ, для которой численные соотношения активностей опухоль/кровь, опухоль/печень и опухоль/почки были ниже, по сравнению с ^{68}Ga -DOTA-DG. При проведении ПЭТ исследований с использованием микроПЭТ (small animals PET) была подтверждена возможность четкой визуализации опухоли с ^{68}Ga -DOTA-DG [84], что указывает на перспективность дальнейшего исследования нового РФП.

Производные глюкозы, меченные гамма-излучающими радионуклидами для использования в ПС и ОФЭКТ

Среди гамма-излучающих радионуклидов наибольшего внимания заслуживает генераторный нуклид технеций-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), обладающий оптимальными ядерно-физическими характеристиками: период полураспада 6,04 ч, энергия гамма-излучения 0,140 МэВ. Рений-188 (^{188}Re) также является генераторным нуклидом. Из-за простоты получения и схожести его химических свойств с технецием интерес к его использованию в последние годы существенно возрос. Его ядерно-физические характеристики ($T_{1/2} = 16,9$ ч, $E_{\beta^-} = 0,728$ МэВ (25 %) и 0,716 МэВ (79 %)) позволяют создавать необходимую терапевтическую дозу в опухолевом очаге. ^{188}Re излучает также гамма-кванты ($E_{\gamma} = 0,155$ МэВ), что позволяет визуализировать распределение РФП *in vivo* [85].

Так как молекула глюкозы содержит только атомы углерода и кислорода, достаточно трудно образовать стабильную координационную связь с изотопами металлов. Поэтому часто для введения метки используют производные глюкозы, имеющие в структуре атом азота или серы: 1-тио-D-глюкоза (1-ТГ), 5-тио-D-глюкоза (5-ТГ), глюкозамин и др., а также их соли или гидраты. Кроме того, радионуклиды могут связываться с различными лигандами, которые, в свою очередь, связаны с глюкозой или ее производными.

Эффективность мечения 1-ТГ $^{99\text{m}}\text{Tc}$, по данным разных авторов, составляет более 96 – 99 % [86 – 88]. Стабильность $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-ТГ была выше при $\text{pH} < 7,0$. Уровень накопления препарата в опухоли зависел от концентрации лиганда: максимальное поступление $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-ТГ в опухолевые клетки отмечалось при минимальной концентрации лиганда (0,5 мг/мл 1-ТГ) [87]. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-ТГ в значительных количествах накапливался в клетках меланомы *in vitro* и *in vivo* [80].

Авторы [88] получили и провели фармакокинетические исследования $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-ТГ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -5-ТГ в организме кроликов с трансплантированными опухолевыми клетками VX-2. Концентрация активности в опухоли после внутривенного введения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-ТГ в 4 – 6 раз выше, чем в нормальных органах и тканях, а содержание $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -5-ТГ — в 2 – 3 раза выше. Показана возможность визуализации опухоли с помощью гамма-камеры [88].

Хорошие результаты продемонстрированы после внутривенного введения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -5-ТГ мышам с карциномой кишечника MC26 [89]. Содержание препарата в опухолевой ткани составило ($1,6 \pm 0,3$) и ($1,2 \pm 0,3$) %, а со-

отношения опухоль/мышца — 2,7:1 и 4:1 через 1 и 3 ч, соответственно. Выведение ^{99m}Tc -5-ТГ происходит через почки. Кроме того, наблюдается равномерное накопление ^{99m}Tc -5-ТГ в опухоли, т.е. препарат обладает сродством к зонам инфаркта или некроза опухоли [89].

В исследовании [90] накопление ^{99m}Tc -1-ТГ и ^{99m}Tc -5-ТГ в опухолевых клетках колоректальной карциномы и легочной аденокарциномы *in vitro* ниже, чем ^{18}F -ФДГ. При этом ^{99m}Tc -1-ТГ и ^{99m}Tc -5-ТГ накапливаются преимущественно в клеточных мембранах [90].

В работе [91] синтезировали и оценили биораспределение препаратов на основе этилендицистеина-глюкозамина, меченных ^{99m}Tc и ^{68}Ga (^{99m}Tc -ЭЦ-ГА и ^{68}Ga -ЭЦ-ГА) *in vivo*. Изучение фармакокинетических свойств проводилось на мышцах с перевитой мезотелиомой. Содержание ^{99m}Tc -ЭЦ-ГА в опухолевой ткани составило $(0,47 \pm 0,06) \%$ /г, $(0,12 \pm 0,01) \%$ /г и $(0,08 \pm 0,00) \%$ /г через 30 мин, 2 и 4 ч соответственно после внутривенного введения препарата. Уровень накопления ^{68}Ga -ЭЦ-ГА в опухоли составил $(0,70 \pm 0,06) \%$ /г, $(0,72 \pm 0,06) \%$ /г и $(0,92 \pm 0,08) \%$ /г через 15, 30 и 60 мин соответственно. Была показана возможность визуализации опухоли методами скинтиграфии с использованием ^{99m}Tc -ЭЦ-ГА и ПЭТ с ^{68}Ga -ЭЦ-ГА [91].

Сравнительное изучение фармакокинетических свойств ^{99m}Tc -ЭЦ-ГА и ^{18}F -ФДГ проведено на мышцах [92]. Мышам внутримышечно были введены клетки рака легких А549. Накопление активности в опухоли после внутривенного введения препарата составило $(0,79 \pm 0,16) \%$ /г, $(0,42 \pm 0,12) \%$ /г и $(0,41 \pm 0,16) \%$ /г через 30 мин, 2 и 4 ч соответственно. Содержание ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани выше: $(2,23 \pm 0,15) \%$ /г, $(1,70 \pm 0,17) \%$ /г и $(1,61 \pm 0,18) \%$ /г через 30 мин, 2 и 4 ч соответственно. Максимальное содержание ^{99m}Tc -ЭЦ-ГА отмечалось в печени $(5,81 \%$ /г), почках $(5,69 \%$ /г) и селезенке $(4,21 \%$ /г) через 2 ч после начала исследования. Скитиграфические изображения опухолей были получены через 1, 30 и 120 мин после введения препарата, причем минимальный размер визуализируемой опухоли был равен 3 мм [92].

В другой работе также получили скитиграфические изображения опухоли с помощью ^{99m}Tc -ЭЦ-ГА [93], а также показали возможность применения препарата для оценки эффективности лечения.

Дозиметрические исследования ^{99m}Tc -ЭЦ-ГА были проведены в клинике у 7 пациентов с немелкоклеточным раком легких [94]. Максимальная поглощенная доза отмечалась в мочевом пузыре $(0,0247 \text{ мГр/МБк})$. Также высокие поглощенные дозы наблюдались в почках $(0,0123 \text{ мГр/МБк})$ и легких $(0,0056 \text{ мГр/МБк})$. Эффективная эквивалентная доза составила $0,0059 \text{ мЗв/МБк}$, что в 5 раз ниже, чем при введении ^{18}F -ФДГ. Препарат быстро выводился из крови: через 1 ч после инъекции концентрация ^{99m}Tc -ЭЦ-ГА в крови составила $0,005 \%$ от введенной активности. Ни у одного из пациентов не было отмечено серьезных побочных эффектов. Накопление препарата в опухоли в 3–4 раза выше, чем в окружающих здоровых тканях. Изображения первичной опухоли в легких были получены методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [94]. Кроме того, в [94] показали, что наличие нескольких гидроксильных групп делает изучаемое соединение гидро-

фильным, что способствует более быстрому его выведению через почки. Гидрофильность препарата ограничивает его пассивную диффузию через клеточные мембраны, за счет чего снижается накопление ^{99m}Tc -ЭЦ-ГА в головном мозге. Таким образом, ^{99m}Tc -ЭЦ-ГА — перспективный РФП для диагностики опухолей.

Еще одним производным глюкозы, пригодным для создания РФП на его основе, является диэтилентриаминопентауксусная кислота — дезоксиглюкоза (ДТПУ-ДГ). ДТПУ-ДГ, меченная ^{99m}Tc , была получена с высокой радиохимической чистотой ($> 98,6 \%$) [95]. При внутривенном введении $0,037 - 0,111 \text{ МБк } ^{99m}\text{Tc}$ -ДТПУ-ДГ крысам с перевитой опухолью MCF-7 значительные уровни активности отмечались в опухолевой ткани: $(5,12 \pm 1,43) \%$ /г (10 мин), $(3,10 \pm 0,87) \%$ /г (1 ч), $(2,10 \pm 0,02) \%$ /г (2 ч), $(1,59 \pm 0,04) \%$ /г (4 ч) и $(1,69 \pm 0,03) \%$ /г (8 ч), что выше по сравнению с ^{18}F -ФДГ [95]. В мышечной ткани с индуцированным воспалением содержание препарата не превышает $(0,81 \pm 0,03) \%$ /г [96]. Высокая концентрация препарата наблюдалась в почках — до $(28,86 \pm 8,88) \%$ /г и печени — до $(5,20 \pm 0,93) \%$ /г. В остальных внутренних органах и тканях значительного уровня активности не отмечалось. Соотношения активностей опухоль/головной мозг и опухоль/мышца для ^{99m}Tc -ДТПУ-ДГ выше, чем для ^{18}F -ФДГ. Через 4 ч после введения эти величины составляли $(19,88 \pm 3,45)$ и $(4,30 \pm 0,89)$ для ^{99m}Tc -ДТПУ-ДГ и $(0,65 \pm 0,09)$ и $(0,36 \pm 0,06)$ — для ^{18}F -ФДГ [95].

В ряде работ показана возможность визуализации опухоли после внутривенного введения ^{99m}Tc -ДТПУ-ДГ с помощью гамма-камеры [95–97]. Выявление опухоли лучше всего осуществлять через 2 ч после введения ^{99m}Tc -ДТПУ-ДГ [96].

^{188}Re -ДТПУ-ДГ во многом обладает схожими с ^{99m}Tc -ДТПУ-ДГ свойствами. Мечение ДТПУ-ДГ ^{188}Re осуществлялось в присутствии ионов олова и глюконата натрия при $\text{pH} = 7$ и времени инкубации 3 ч при температуре $37 \text{ }^\circ\text{C}$. Радиохимическая чистота полученного препарата составила $95,0 \%$ [98, 99]. Было показано, что ^{188}Re -ДТПУ-ДГ обладает значительным апоптотическим эффектом в отношении опухолевых клеток карциномы молочной железы MCF-7 и карциномы легких А549 *in vitro*, что позволяет говорить о нем, как об эффективном РФП для внутриопухолевой радиотерапии [100]. Фармакокинетические исследования на мышцах с перевитой опухолью показали, что значительная часть препарата накапливается в опухолевой ткани. Через 3, 12 и 24 ч эти величины составили $(1,98 \pm 0,29)$, $(2,89 \pm 0,43)$ и $(0,42 \pm 0,06) \%$ /г, соответственно [98]. Отношение активностей препарата после внутривенного введения в опухолевой ткани к нормальной ткани через 12 и 24 ч составило 5,9 и 7,8 соответственно [99]. Значительное количество препарата накапливалось в почках и желчном пузыре. Выведение препарата осуществлялось преимущественно почками [99, 100]. Совсем незначительный уровень активности был отмечен в щитовидной железе, легких, кишечнике, мышечной и костной тканях. Было отмечено замедление роста опухоли после введения препарата [98, 99]. Так, через 21 день после инъекции ^{188}Re -ДТПУ-ДГ объем опухоли составил $(823,6 \pm$

50,58) мм³, а в контрольной группе эта величина равнялась (1162,7 ± 73,08) мм³ ($p < 0,01$) [99].

В качестве РФП для диагностики опухолей предложены дитиокарбамат ^{99m}Tc-нитридо-дезоксиглюкозы- (^{99m}Tc-Н-ДГ-ДТК) и дитиокарбамат ^{99m}Tc-оксо-дезоксиглюкозы- (^{99m}Tc-О-ДГ-ДТК) [101, 102]. Радиохимическая чистота ^{99m}Tc-Н-ДГ-ДТК после приготовления составила 90 %, которая сохранялась на этом уровне в течение 6 ч [101]. Исследования фармакокинетики препарата в организме мышей с опухолью S180 показали, что значительное количество его накапливается в опухолевой ткани. Соотношения опухоль/кровь и опухоль/мышца увеличивались со временем и достигали максимальных значений 2,32 и 1,68, соответственно, через 4 ч после введения [101].

^{99m}Tc-О-ДГ-ДТК был получен с помощью лигандообменной реакции дитиокарбамата дезоксиглюкозы- и ^{99m}Tc(V)-глюкогептоната. Реакция проводилась в нейтральной среде при температуре 100 °С в течение 15 мин [102]. Радиохимическая чистота ^{99m}Tc-О-ДГ-ДТК составила более 90 %. При анализе биораспределения препарата в организме мышей с опухолью S180 установлено, что препарат накапливается преимущественно в опухолевой ткани и сохраняется в ней на протяжении длительного времени. По сравнению с другими производными глюкозы, меченными ^{99m}Tc, содержание ^{99m}Tc-О-ДГ-ДТК в опухоли максимальное. Соотношение опухоль/мышца для изучаемого препарата выше, чем для ¹⁸F-ФДГ [102].

Для мечения глюкозы и ее производных также использовался карбонильный комплекс [^{99m}Tc/Re(CO)₃(H₂O)₃]⁺ [103 – 107]. Три молекулы воды в составе данного комплекса являются лабильными, и поэтому они легко могут быть замещены моно-, би- и тридентатными лигандами. Этим методом была помечена ^{99m}Tc 2-деокси-D-глюкоза [105]. Фармакокинетические исследования, проведенные на мышцах с перевитой меланомой C57BL/6, показали повышенное накопление меченого препарата в опухолевой ткани, поэтому данные препараты являются перспективными для диагностики меланомы. В других работах показано, что комплексное производное глюкозы, полученное реакцией с [^{99m}Tc(CO)₃(H₂O)₃]⁺ методами “click chemistry” (рис. 6) отличается существенно более низким накоплением в индуцированной у мышей опухоли легких, чем ¹⁸F-ФДГ. Принципиально важным является тот факт, что в отличие от ¹⁸F-ФДГ полученные производные ^{99m}Tc/¹⁸⁸Re не повторяют основной транспортный путь глюкозы через Глут1 транспортирующий белок.

В работе [106] синтезировали два препарата, меченных ^{99m}Tc: ^{99m}Tc-2-деокси-2-амино(этилкарбамат)глюкоза (^{99m}Tc-ЭК-ДГ) и ^{99m}Tc-2-деокси-2-амино-(1,2-дигидросипропил)глюкоза (^{99m}Tc-ДГП-ДГ). Мечение осуществлялось с помощью [^{99m}Tc(CO)₃(H₂O)₃]⁺. Радиохимическая чистота ^{99m}Tc-ЭК-ДГ и ^{99m}Tc-ДГП-ДГ составила 96 и 93 %, соответственно. Фармакокинетику полученных соединений изучали на здоровых мышцах. Максимальное накопление препаратов отмечали в печени, кишечнике и почках. В головном мозге содержание ^{99m}Tc-ЭК-ДГ в 2,8 раза ниже, чем ¹⁸F-ФДГ ((0,61 ± 0,09) %/г против (1,7 ± 0,2) %/г через 60 мин). Содержание ^{99m}Tc-ДГП-ДГ в сердце через 60 мин после введения препаратов в 1,9 раза ниже, чем ¹⁸F-ФДГ ((1,16 ± 0,10) %/г против (2,2 ± 0,05) %/г). Сцинтиграфические изображения были

получены через 2 ч после введения препаратов. Полученные соединения могут быть использованы для получения изображений головного мозга и сердца [106, 108].

^{99m}Tc-D-глюкоза-меркаптоацетилтриглицин была получена с высоким радиохимическим выходом [109]. Биологические исследования и сцинтиграфическое изображение опухоли Эрлиха у мышей показали высокое накопление препарата в опухолевой ткани и соотношение опухоль/мышца [109].

Таким образом, анализ данной литературы свидетельствует о том, что наряду с ¹⁸F-ФДГ, производные глюкозы, меченные другими радионуклидами, например ^{99m}Tc, могут быть полезны для диагностики опухолевых заболеваний методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, позволяющими диагностировать не только опухолевые новообразования, но и воспалительные процессы, а также оценивать эффективность химиотерапевтического метода лечения. Производные дезоксиглюкозы в значительных количествах накапливаются в активно пролиферирующих клетках, что позволяет четко визуализировать опухолевую или воспалительную ткань как с помощью ПЭТ, так и с помощью гамма-камеры. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* было показано, что радиохимическая чистота и стабильность меченых производных дезоксиглюкозы достаточно высокая. Уровень накопления активности в опухолевой ткани в несколько раз выше, чем в здоровой ткани. Некоторые РФП на основе глюкозы, меченные ¹⁸⁸Re, являются перспективными соединениями для внутриопухолевой радиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. Е. Кодина, Р. Н. Красикова, *Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины*, Издательский дом МЭИ, Москва (2014).
2. T. Beyer, D. W. Townsend, T. Brun, et al., *J. Nucl. Med.*, **41**, 1369 – 1379 (2000).
3. С. В. Медведев, Т. Ю. Скворцова, Р. Н. Красикова, *ПЭТ в России: позитронно-эмиссионная томография в клинике и физиологии*, Астрель-СПб, Санкт-Петербург (2008).
4. G. N. Chacko, *Hell J. Nucl. Med.*, **8**(3), 140 – 144 (2005).
5. R. H. Slart, J. J. Bax, van D. J. Veldhuisen, et al., *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, **22**(1), 63 – 80 (2006).
6. S. Kumar, G. Rajshekhkar, S. Prabhakar, *Neurol. India*, **53**(2), 149 – 155 (2005).
7. N. Singhal, *Semin. Neurol.*, **32**(4), 421 – 431 (2012).
8. A. K. Buck, K. Herrmann, T. Stargardt, et al., *J. Nucl. Med.*, **51**, 401 – 412 (2010).
9. S. C. Cathy, M. H. Heather, S. Nebiat, et al., *Chem. Rev.*, **113**, 858 – 883 (2013).
10. S. Eberl, T. Eriksson, O. Svedberg, *Appl. Radiat. Isot.*, **70**(6), 922 – 930 (2012).
11. B. M. Gallagher, J. S. Fowler, N. I. Guttererson, et al., *J. Nucl. Med.*, **19**, 1154 – 1161 (1978).
12. C. Caraco, L. Aloj, L. Y. Chen, et al., *J. Biol. Chem.*, **275**(24), 18489 – 18494 (2000).
13. E. K. Pauwels, M. J. Ribeiro, J. H. Stoot, et al., *Nucl. Med. Biol.*, **25**(4), 317 – 322 (1998).
14. M. L. Macheda, S. Rogers, J. D. Best, *J. Cell Physiol.*, **202**(3), 654 – 662 (2005).
15. L. C. Ong, Y. Jin, I. C. Song, et al., *Acta Radiol.*, **49**(10), 1145 – 1153 (2008).
16. S. P. Mathupala, Y. H. Ko, P. L. Pedersen, *Semin. Cancer Biol.*, **19**(1), 17 – 24 (2009).
17. T. A. Smith, *Br. J. Biomed. Sci.*, **57**(2), 170 – 178 (2000).

18. T. Ido, C. N. Wan, V. Casella, et al., *J. Label. Compds. Radiopharm.*, **14**, 171 – 183 (1978).
19. K. Hamacher, H. H. Coenen, G. Stocklin, *J. Nucl. Med.*, **27**, 235 – 238 (1986).
20. F. Fuchtnr, J. Steinbach, P. Mading, et al., *Appl. Radiat. Isot.*, **47**, 61 – 66 (1996).
21. Н. А. Гомзина, Д. А. Васильев, Р. Н. Красикова, *Радиохи- мия*, **44**, 366 – 372 (2002).
22. Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose: *Guidance for Facility, Pro- duction and Quality Control. IAEA Radioisotopes and Radiop- harmaceuticals*, Series No. 3 (2011); <http://www-pub.iaea.org/books/IAEABooks/Series/143/IAEA-Radioisotopes-and-Radiopharmaceuticals-Series>.
23. M. M. Ter-Pogossian, M. E. Raichle, M. E. Phelps, et al., *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, **98**, 11 – 3 (1973).
24. R. N. Krasikova, Chapter 11, in: “*PET chemistry: the driving force in molecular imaging*”, Ernst Schering Research Founda- tion Workshop 62, Eds. Schubiger, Lehmann L, Fribe M., Sprin- ger-Verlag, Berlin (2007), pp. 290 – 316.
25. R. Krasikova, *Cur. Org. Chem.*, **17**(19), 2097 – 2107 (2013).
26. О. С. Федорова, О. Ф. Кузнецова, А. С. Демьянов и др., *Мед. физика*, **2**, 61 – 67 (2010).
27. O. Warburg, *The metabolism of tumors*, Constabel & Co., Lon- don (1930).
28. L. Sokoloff, M. Reivich, C. Kennedy, et al., *J. Neurochem.*, **28**, 897 – 916 (1977).
29. G. Galli, L. Indovina, M. L., et al., *Nucl. Med. Biol.*, **40**, 720 – 730 (2013).
30. A. S. Allal, P. Dulguerov, M. Allaoua, et al., *J. Clin. Oncol.*, **20**(5), 1398 – 1404 (2002).
31. A. S. Allal, D. O. Slosman, T. Kebdani, et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **59**(5), 1295 – 1300 (2004).
32. E. Brun, E. Kjellen E, J. Tennvall, et al., *Head Neck*, **24**(2), 127 – 135 (2002).
33. X. N. Ning, Q. L. Meng, Y. Z. Wang, C. M. Bai, *Chin. Med. Sci. J.*, **24**(2), 117 – 121 (2009).
34. E. J. Chun, H. J. Lee, W. J. Kang, et al., *Lung Cancer*, **65**(2), 180 – 186 (2009).
35. М. С. Рудас, В. А. Манукова, В. Б. Сергиенко, Г. Г. Матя- кин, *Кремлёвская мед. Клин. вестник*, **1**, 57 – 59 (2011).
36. B. M. Gallagher, A. Ansari, H. Atkins, et al., *J. Nucl. Med.*, **18**(10), 990 – 996 (1977).
37. H. Fukuda, T. Matsuzawa, Y. Abe, et al., *Eur. J. Nucl. Med.*, **7**(7), 294 – 297 (1982).
38. C. Love, M. B. Tomas, G. G. Tronco, C. J. Palestro, *Radiog- raphics*, **25**(5), 1357 – 1368 (2005).
39. K. Wechalekar, B. Sharma, G. Cook, *Clin. Radiol.*, **60**(11), 1143 – 1155 (2005).
40. H. W. Yeung, R. K. Grewal, M. Gonen, et al., *J. Nucl. Med.*, **44**(11), 1789 – 1796 (2003).
41. K. A. Wood, P. J. Hoskin, M. L. Saunders, *Clin. Oncol.*, **19**, 237 – 255 (2007).
42. *Национальное руководство по радионуклидной диагности- ке*, Ю. Б. Лишманов, В. И. Чернов (ред.), СТТ, Томск (2010).
43. J. K. Iglehart, *N. Engl. J. Med.*, **354**(26), 2822 – 2828 (2006).
44. V. Kapoor, B. M. McCook, F. S. Torok, *Radiographics*, **24**(2), 523 – 543 (2004).
45. E. Tsukamoto, S. Ochi, *Ann. Nucl. Med.*, **20**(4), 255 – 267 (2006).
46. S. J. Rosenbaum, T. Lind, G. Antoch, A. Bockisch, *Eur. Radiol.*, **16**(5), 1054 – 1065 (2006).
47. S. N. Reske, J. Kotzerke, *Eur. J. Nucl. Med.*, **28**(11), 1707 – 1723 (2001).
48. H. Kramer, W. J. Post, J. Pruijm, H. J. Groen, *Lung Cancer*, **52**(2), 213 – 217 (2006).
49. C. Nahmias, L. M. Wahl, *J. Nucl. Med.*, **49**(11), 1804 – 1808 (2008).
50. K. Alkhalwaldeh, G. Bural, R. Kumar, A. Alavi, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **35**(2), 246 – 252 (2008).
51. R. Peare, R. T. Staff, S. D. Heys, *Breast Cancer Res. Treat.*, **123**(1), 281 – 290 (2010).
52. H. Schirmmeister, T. Kühn, A. Guhlmann, et al., *Eur. J. Nucl. Med.*, **28**(3), 351 – 358 (2001).
53. T. F. Cernik, A. Mavi, S. Basu, A. Alavi, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **35**(3), 475 – 483 (2008).
54. E. A. Levine, R. I. Freimanis, N. D. Perrier, et al., *Ann. Surg. Oncol.*, **10**(1), 86 – 91 (2003).
55. D. Di Chiro, R. L. De La Pas, R. A. Brooks, et al., *Neurology*, **32**, 1323 – 1329 (1982).
56. N. J. Patronas, R. A. Brooks, R. L. De La Paz, et al., *Am. J. Neuroradiology*, No. 4, 533 – 535 (1985).
57. Т. Ю. Скворцова, З. Л. Бродская, М. С. Рудас и др., *Мед. ви- зуализация*, № 1, 67 – 74 (2001).
58. L. G. Strauss, *Eur. J. Nucl. Med.*, **23**, 1409 – 1415 (1996).
59. D. Di Chiro, E. Oldfield, D. C. Wright, et al., *Am. J. Roentgeno- logy*, **150**, 189 – 197 (1988).
60. D. van Dijk, J. T. Plukker, H. T. Phan, et al., *Thyroid*, **23**(8), 1003 – 1009 (2013).
61. A. Frilling, K. Tecklenborg, R. Gorges, et al., *Ann. Surg.*, **234**(6), 804 – 811 (2001).
62. M. J. Dong, Z. F. Liu, K. Zhao, et al., *Nucl. Med. Commun.*, **30**(8), 639 – 650 (2009).
63. H. L. van Westreenen, M. Westererp, G. W. Sloof, et al., *Br. J. Surg.*, **94**(12), 1515 – 1520 (2007).
64. J. Chen, J. H. Cheong, M. J. Yun, et al., *Cancer*, **103**(11), 2383 – 2390 (2005).
65. K. Kinkel, Y. Lu, M. Both, et al., *Radiology*, **224**(3), 748 – 756 (2002).
66. J. M. Llamas-Elvira, A. Rodríguez-Fernandez, J. Gutier- rez-Sáinz, et al., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **34**(6), 859 – 867 (2007).
67. H. Abdel-Nabi, R. J. Doerr, D. M. Lamonica, et al., *Radiology*, **206**(3), 755 – 760 (1998).
68. T. Arulampalam, D. Costa, D. Visvikis, et al., *Eur. J. Nucl. Med.*, **28**(12), 1758 – 1765 (2001).
69. M. Lonneux, A. M. Reffad, R. Detry, et al., *J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **29**(7), 915 – 921 (2002).
70. Z. Wang, J. Q. Chen, J. L. Liu, et al., *World J. Gastroenterol.*, **19**(29), 4808 – 4817 (2013).
71. 126. А. М. Гранов, Л. А. Тюгин, Д. В. Рыжкова и др., *Вест- ник рентгенол. и радиол.*, **3**, 54 – 58 (2002).
72. E. U. Nitzsche, S. Hoegerle, M. Mix, et al., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **29**(2), 237 – 242 (2002).
73. S. Keiding, O. L. Munk, K. M. Schiott, S. B. Hansen, *Eur. J. Nucl. Med.*, **27**(4), 407 – 412 (2000).
74. N. Takahashi, T. Inoue, J. Lee, et al., *Oncology*, **72**(3 – 4), 226 – 233 (2007).
75. S. F. Hain, M. J. O’Doherty, A. R. Timothy, et al., *Eur. J. Nucl. Med.*, **27**(5), 590 – 594 (2000).
76. P. Albers, H. Bender, H. Yilmaz, et al., *Urology*, **53**(4), 808 – 811 (1999).
77. F. Wuest, C. Hultsch, M. Berndt, R. Bergmann., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **19**, 5426 – 5428 (2009).
78. M. Namavari, Z. Cheng, R. Z. Abhijit De, et al., *Bioconjugate Chem.*, **20**, 432 – 436 (2009).
79. C. R. Fischer, C. Müller, J. Reber, et al., *Bioconjugate Chem.*, **23**, 805 – 813 (2012).
80. B. Reux, V. Weber, M. J. Galmier, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **16**(9), 5004 – 5020 (2008).
81. E. Miot-Noirault, B. Reux, E. Debiton, et al., *Invest. New Drugs*, **29**(3), 424 – 433 (2011).
82. M. A. Green, M. J. Welch, *Int. J. Rad. Appl. Instrum. B.*, **16**(5), 435 – 448 (1989).
83. H. R. Maecke, J. P. Andre, *Ernst Schering Res Found Works- hop*, **62**, 215 – 242 (2007).
84. Z. Yang, C. Xiong, R. Zhang, et al., *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2**(4), 499 – 507 (2012).
85. M. R. Pillai, A. Dash, F. F. Knapp., *Cur. Radiopharm.*, **5**(3), 228 – 243 (2012).

86. R. Castelli, M. Fernández, W. Porcal, et al., *Cur. Radiopharm.*, **4**(4), 355 – 360 (2011).
87. O. S. Jun, J. S. Ryu, E. J. Yoon, et al., *Appl. Radiat. Isot.*, **64**(2), 207 – 215 (2006).
88. H. K. Lee, D. H. Moon, J. S. Ryu, et al., *US2003120046* (A1), (2003).
89. K. Ozker, B. D. Collier, D. J. Lindner, et al., *Nucl. Med. Commun.*, **20**(11), 1055 – 1058 (1999).
90. M. Seindensticker, G. Ulrich, F. L. Muehlberg, et al., *Mol. Imaging Biol.*, **16**(2), 189 – 198 (2014).
91. Y. H. Zhang, J. Bryant, F. L. Kong, et al., *J. Biomed. Biotechnol.*, 2012, Article ID 232863, 9 pages (2012).
92. D. J. Yang, C. G. Kim, N. R. Schechter, et al., *Radiology*, **226**(2), 465 – 473 (2006).
93. D. Yang, M. Yukihiro, D. F. Yu, et al., *Cancer Biother. Radiopharm.*, **19**(4), 443 – 456 (2004).
94. N. R. Schechter, W. D. Erwin, D. J. Yang, et al., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **36**(10), 1583 – 1591 (2009).
95. O. Couturier, A. Luxen, J. F. Chata, et al., *Eur. J. Nucl. Med. Imaging*, **31**, 1182 – 1206 (2004).
96. Y. Chen, Q. Xiong, X. Yang, et al., *Cancer Biother. Radiopharm.*, **22**(3), 403 – 405 (2007).
97. J. Liang, Y. Chen, Z. Huang, et al., *Cancer Biother. Radiopharm.*, **23**(3), 363 – 370 (2008).
98. Y. Chen, Q. F. Xiong, Z. Q. Yang, et al., *AJR Am. J. Rpentgenol.*, **194**(3), 761 – 765 (2010).
99. Y. Chen, Q. Xiong, X. Yang, et al., *Cancer Biother. Radiopharm.*, **22**(3), 400 – 402 (2007).
100. Q. Xiong, Y. Chen, L. He, et al., *Cancer Biother. Radiopharm.*, **22**(4), 543 – 550 (2007).
101. J. Zhang, J. Ren, X. Lin, X. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **19**(10), 2752 – 2754 (2009).
102. X. Lin, Z. Jin, J. Ren, et al., *Chem. Biol. Drug. Des.*, **79**(3), 239 – 245 (2012).
103. T. Storr, M. Obata, C. L. Fisher, et al., *Chemistry*, **11**(1), 195 – 203 (2004).
104. S. R. Bayly, C. L. Fisher, T. Storr, et al., *Bioconjug. Chem.*, **15**(4), 923 – 926 (2004).
105. R. Dapucto, R. Castelli, M. Fernández, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **21**(23), 7102 – 7106 (2011).
106. M. Sadeghzadeh, G. Charkhlooiea, D. F. Johari, *Iran J. Pharm. Res.*, **12**(3), 273 – 280 (2013).
107. S. Fernández, N. Crocamo, M. Incerti, et al., *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **55**, 274 – 280 (2012).
108. A. L. de Barros, V. N. Cardoso, L. D. Mota, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **19**(9), 2497 – 2499 (2009).
109. A. L. de Barros, V. N. Cardoso, L. D. Mota, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **20**(8), 2478 – 2480 (2010).

Поступила 28.10.14

¹⁸F-FDG AND OTHER LABELED GLUCOSE DERIVATIVES FOR DIAGNOSTICS OF ONCOLOGICAL DISEASES BY NUCLEAR IMAGING TECHNIQUES (REVIEW)

V. M. Petriev¹, V. K. Tishchenko¹ R. N. Krasikova^{2,3}

¹ Medical Radiological Research Center, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Obninsk, Kaluga oblast, 249036Russia;

² N. P. Bekhtereva Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences, Russian Federation, St. Petersburg, 197376 Russia;

³ Department of Radiochemistry, St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia;

* e-mail: petriev@mrrc.obninsk.ru

This review summarizes recent advances in diagnostics of oncology diseases by nuclear imaging techniques using labeled glucose derivatives as radiopharmaceuticals (RPs). A major attention is focused on 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG), fluorinated glucose analog labeled with fluorine-18 ($T_{1/2}$, 110 min). This unique radiotracer is applied in 90% of all clinical studies by positron emission tomography (PET). The general aspects of the ¹⁸F-FDG synthesis and modern automation platforms ensuring generation of dozen clinical doses of radiotracers for human PET studies are described. Various applications of ¹⁸F-FDG in PET imaging of various types of tumor are discussed. In addition, the potential of recently developed derivatives of glucose labeled with other radionuclides (⁶⁸Ga, ¹²³I, ^{99m}Tc, ¹⁸⁸Re) as tumor seeking agents for PET and single-photon emission computer tomography (SPECT) is assessed.

Keywords: 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose; ¹⁸F-FDG; radiopharmaceuticals; radiotracers; oncodiagnostics; positron emission tomography; PET; single photon emission computer tomography; SPECT; planar scintigraphy; PS; labeled derivatives of glucose.