

А.А. Ларенков, Г.Е. Кодина, А.Б. Брускин

РАДИОНУКЛИДЫ ГАЛЛИЯ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ: РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ИЗОТОПА ^{68}Ga

A.A. Larenkov, G.E. Kodina, A.B. Bruskin

Gallium Radionuclides in Nuclear Medicine: Radiopharmaceuticals Based on ^{68}Ga

СОДЕРЖАНИЕ

Введение
Радионуклиды галлия в ядерной медицине
Генераторы $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$
Радиофармацевтическая химия галлия
Хелатирующие агенты для галлия
Радиофармпрепараты на основе БХА-конъюгированных соединений ^{68}Ga
Визуализация нейроэндокринных опухолей
 ^{68}Ga -DOTA-TOC
 ^{68}Ga -DOTA-NOC
 ^{68}Ga -DOTA-TATE
Сравнительные исследования
 ^{68}Ga -NOTA-RGD-BBN - пептид для двойной визуализации опухолей, экспрессированных интегриновыми и гастрин-высвобождающими пептидными рецепторами.
[^{68}Ga] Ga-DO₂A-(OBu-L-tyr)₂: новое тирозин-производное – потенциальный ПЭТ-индикатор.
Разработка специфического радиофармпрепарата на основе ^{68}Ga -DOTA-Re(Arg11)CCMSH, аналога MC1-рецепторов, экспрессируемых клетками меланомы
 ^{68}Ga -DOTA – связанный пептид белка сосудистой адгезии (VAP-1): потенциальный ПЭТ-индикатор для диагностики остеомиелита
Заключение

Ключевые слова: ядерная медицина, галлий, ^{68}Ga , радиофармацевтические препараты, ПЭТ

CONTENTS

Introduction
Gallium radionuclides in nuclear medicine
 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generators
Radiopharmaceutical chemistry of gallium
Gallium chelating agents
Radiopharmaceuticals based on BHA conjugated compounds of ^{68}Ga
Neuroendocrine tumour visualization
 ^{68}Ga -DOTA-TOC
 ^{68}Ga -DOTA-NOC
 ^{68}Ga -DOTA-TATE
Comparative studies
 ^{68}Ga -NOTA-RGD-BBN peptide for double visualization of tumours expressed by integrin and gastrin releasing peptide receptors.
[^{68}Ga] Ga-DO₂A-(OBu-L-tyr)₂: new tyrosine derivate of PET indicator potential.
Development of specific radiopharmaceutical based on ^{68}Ga -DOTA-Re(Arg11)CCMSH, the analogous of MC1 receptors expressed by melanoma cells
 ^{68}Ga -DOTA bind peptide of vascular adhesion (VAP-1): potential PET indicator for osteomyelitis diagnosis
Conclusion

Key words: nuclear medicine, radiogallium, ^{68}Ga , radiopharmaceuticals, PET

Введение

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является атравматичной медицинской диагностической технологией, позволяющей визуализировать с высоким разрешением различные физиологические процессы. Основные области применения ПЭТ – это диагностика онкологических заболеваний (до 90 %), предоперационная диагностика кардиологических заболеваний и дифференциальная диагностика неврологических заболеваний. Общепризнано, что с начала широкого применения ПЭТ в онкологии прогноз выживания пациентов увеличился в два раза. Внедрение позитронно-излучающих радионуклидов в определенные биомолекулы позволяет получать высокоспецифичные изображения тканей, органов и молекулярных процессов. Нехватка циклотронов в медицинских учреждениях и их дорогостоящая эксплуатация стимулировали ученых к разработке

ПЭТ-маркеров на основе более доступных генераторных радионуклидов.

В течение 2004–2010 гг. в мировой научной периодике появилось большое количество публикаций, посвященных получению и клиническому изучению препаратов ^{68}Ga . В настоящее время коммерческое производство генераторов $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ началось в нескольких странах мира. Большой период полураспада материнского ^{68}Ge ($T_{1/2} = 270,9$ сут) обеспечивает продолжительный срок эксплуатации генератора, а малый период полураспада ^{68}Ga ($T_{1/2} = 67,7$ мин) позволяет использовать радиофармпрепараты (РФП) необходимой активности, не создавая при этом значительной дозовой нагрузки на пациента. Кроме того, катион $^{68}\text{Ga}^{3+}$ может формировать устойчивые комплексные соединения со многими лигандами, что делает его пригодным для синтеза большого количества комплексов и макромолекул

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна (ФМБЦ) ФМБА России, Москва.
E-mail: anton.larenkov@gmail.com

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center (FMBC) FMBA of Russia, Moscow. E-mail: anton.larenkov@gmail.com

различного функционального назначения. При этом уже показано, что в диагностике целого ряда достаточно распространенных онкологических заболеваний методом ПЭТ РФП с ^{68}Ga являются более информативными, чем, например, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (ФДГ). По мнению некоторых экспертов, не исключено, что в условиях продолжающегося «молибденового кризиса» усилия исследователей будут направлены на разработку новых РФП с ^{68}Ga , которые со временем заменят РФП с $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Радионуклиды галлия в ядерной медицине

На сегодняшний день известно 34 изотопа галлия – от ^{56}Ga до ^{86}Ga , два из которых стабильны и встречаются в природе: ^{69}Ga (60,1 % природного содержания) и ^{71}Ga (39,9 % природного содержания) [1]. Радиоактивные изотопы галлия в природе не встречаются. Из всех известных радиоактивных изотопов галлия три – ^{66}Ga , ^{67}Ga и ^{68}Ga , – благодаря своим ядерно-физическим свойствам нашли применение в ядерной медицине [2, 3].

^{67}Ga ($T_{1/2}=78$ ч) является чистым γ -излучателем – 93 кэВ (36 %), 185 кэВ (20 %), 300 кэВ (16 %) и 394 кэВ (5 %), – распадается электронным захватом в стабильный ^{67}Zn , и используется в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). ^{67}Ga получают на циклотроне по реакции $^{68}\text{Zn}(p, 2n)^{67}\text{Ga}$ [4]. Основной областью применения ^{67}Ga является визуализация очагов воспаления и новообразований, когда 2–5 мКи ^{67}Ga -цитрата вводится внутривенно (^{67}Ga -сцинтиграфия, “Galliumscan”). Несмотря на большой срок использования ^{67}Ga в повседневной клинической практике (более 30 лет) [5], количество работ, посвященных РФП на основе биоциркулирующих производных ^{67}Ga , сравнительно мало [6].

Два других изотопа – ^{66}Ga ($T_{1/2}=9,45$ ч) и ^{68}Ga ($T_{1/2}=68,1$ мин), – распадаются эмиссией позитрона и электронным захватом.

^{66}Ga (ЭЗ: 43,5 % E_{γ} : 833 – 1039,5 кэВ; β^+ : 56,5 % $E_{\text{max}\beta^+}=4,2$ МэВ) может быть получен на циклотроне по реакции $^{66}\text{Zn}(p,n)^{66}\text{Ga}$. Интерес к данному радионуклиду вызван его большим (чем, например, у ^{68}Ga) периодом полураспада при возможности его применения в ПЭТ [7], а также в радионуклидной терапии [8, 9].

И лишь для получения ^{68}Ga нет необходимости в циклотроне. Радионуклид получают на месте применения элюированием из генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.

Радионуклиды галлия были одними из первых (вместе с изотопами йода и фосфора), которые ядерная медицина взяла на вооружение для диагностики и лечения злокачественных новообразований [10].

Отправным моментом в истории применения радионуклидов галлия в медицине можно считать 1949 год, когда Г. Дадли с коллегами проводил исследования токсикологических характеристик стабильного галлия в различных химических формах. Они изучали распределение галлия в тканях живых организмов, используя сначала стабильный галлий, а затем ^{72}Ga , полученный в ядерном реакторе в Оак-Ридже [11]. Было обнаружено, что галлий имеет тенденцию накапливаться в местах повышенного метаболизма костной ткани (остеогенной активности). Г. Дадли предположил, что ^{72}Ga (и, следовательно, другие радионуклиды галлия) может быть использован для обнаружения остеогенной саркомы и других злокачественных поражений скелета, а также высказал возможность применения радионуклидов галлия в терапевтических целях. Исследования Дадли привели в 1951–1952 гг. к началу клинического изучения ^{72}Ga в целях использования для диагностики и лечения рака.

В ходе дальнейших исследований было признано, что ^{72}Ga имеет далеко не самые лучшие ядерно-физические характеристики для ядерной медицины. Несмотря на высокие значения коэффициентов дифференциального накопления (КДН) – опухоль/здоровая ткань 10:1, дозовая нагрузка на пациента является чрезмерной, и гораздо эффективнее было бы использовать ^{67}Ga , исследования которого начались параллельно с ^{72}Ga . Однако производство ^{67}Ga является дорогим в связи с необходимостью использования циклотрона, поэтому преимущество еще достаточно долго оставалось на стороне ^{72}Ga , получаемого в реакторе. Первичные сравнительные данные о сравнении ^{67}Ga и ^{72}Ga были крайне неутешительными: значение КДН резко упало, выведение из организма значительно увеличилось, возросло накопление в печени и почках. Единственным плюсом ^{67}Ga была высокая удельная активность. Однако дальнейшие исследования показали, что при добавлении к ^{67}Ga стабильного галлия, результаты оказались ничуть не уступающими результатам, полученным с ^{72}Ga , а преимущества ^{67}Ga сохранялись. В течение некоторого времени ^{67}Ga с добавлением стабильного галлия успешно применялся в ядерной медицине. Однако споры между сторонниками применения того или иного радионуклида не прекратились, что, в свою очередь, привело к значительному снижению интереса к радионуклидам галлия практически на десять лет [10].

Новый пик роста внимания исследователей к перспективам клинического применения радионуклидов галлия относится к началу 60-х годов XX века – периоду активных работ по созданию генераторов медицинского назначения, в том числе и генератора

$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Позитронно-излучающий ^{68}Ga был признан перспективным для ПЭТ. Однако технология ПЭТ в то время была развита плохо, и интерес медиков вновь вернулся к ^{67}Ga – наиболее приемлемому на тот момент радионуклиду для статической гамма-топографии. До сегодняшнего дня сцинтиграфия с цитратом ^{67}Ga является рутинной методикой в онкологической практике и используется для визуализации злокачественных лимфом, при оценке распространенности патологического процесса, оценке эффективности противоопухолевого лечения и выявления рецидивов заболевания. Кроме того, в последние годы с развитием методов радионуклидной терапии ^{67}Ga рассматривают в качестве возможного кандидата для создания терапевтических РФП, поскольку распад радионуклида сопровождается испусканием большого количества низкоэнергетических электронов Оже и внутренней конверсии. В этом направлении достаточно перспективным считают и ^{68}Ga . При этом оба радионуклида обеспечивают возможность визуализации патологического очага в процессе лечения методами ОФЭКТ (^{67}Ga) или ПЭТ (^{68}Ga).

Благодаря работам М. Тер-Погосяна [12], приведшим к развитию и усовершенствованию ПЭТ, преимущества ^{68}Ga стали неоспоримыми: удобный и экономичный генераторный способ получения, хорошие ядерно-физические свойства и химические свойства в целом, высокая точность исследования.

Генераторы $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Генетическая система $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ является весьма благоприятной для использования в радионуклидном генераторе. ^{68}Ge ($T_{1/2} = 67,71$ мин) распадается путем электронного захвата (ЭЗ) (10 %) и испускания позитронов (90 %, $E_{\beta^+} = 1900$ кэВ) Распад сопровождается испусканием аннигиляционных квантов ($E_{\gamma} = 511$ кэВ, выход 180 %) и γ -квантов с энергией $E_{\gamma} = 1077,4$ кэВ (выход 2,93 %) – см. рис. 1.

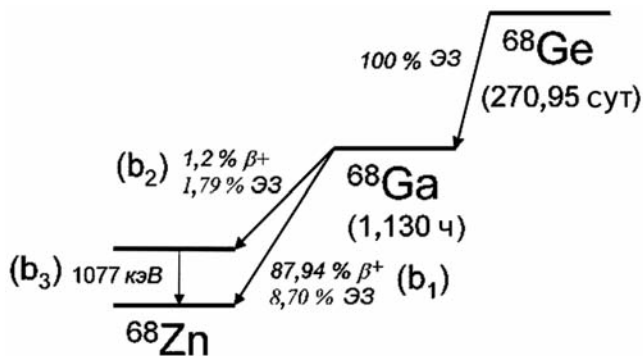


Рис. 1. Схема распада в генетической системе $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Материнский радионуклид ^{68}Ge ($T_{1/2} = 271$ сут) распадается только путем ЭЗ (100 %) [13]. Получение ^{68}Ge осуществляют на циклотронах по реакциям: $^{69}\text{Ga}(p,2n)$, $^{71}\text{Ga}(p,4n)$, $^{69}\text{Ga}(d,3n)$, $^{66}\text{Zn}(^3\text{He},n)$, $^{67}\text{Zn}(^3\text{He},2n)$, $^{68}\text{Zn}(^3\text{He},3n)$. Большой период полураспада материнского нуклида может обеспечить продолжительный срок службы генератора, а соотношения периодов полураспада материнского и дочернего радионуклидов позволяет элюировать ^{68}Ga несколько раз в день (уже через два-три часа после элюирования накопление новой порции ^{68}Ga составляет более 70 % от максимального) [14, 15]. Время достижения равновесия составляет 14,23 часа (табл. 1).

Таблица 1

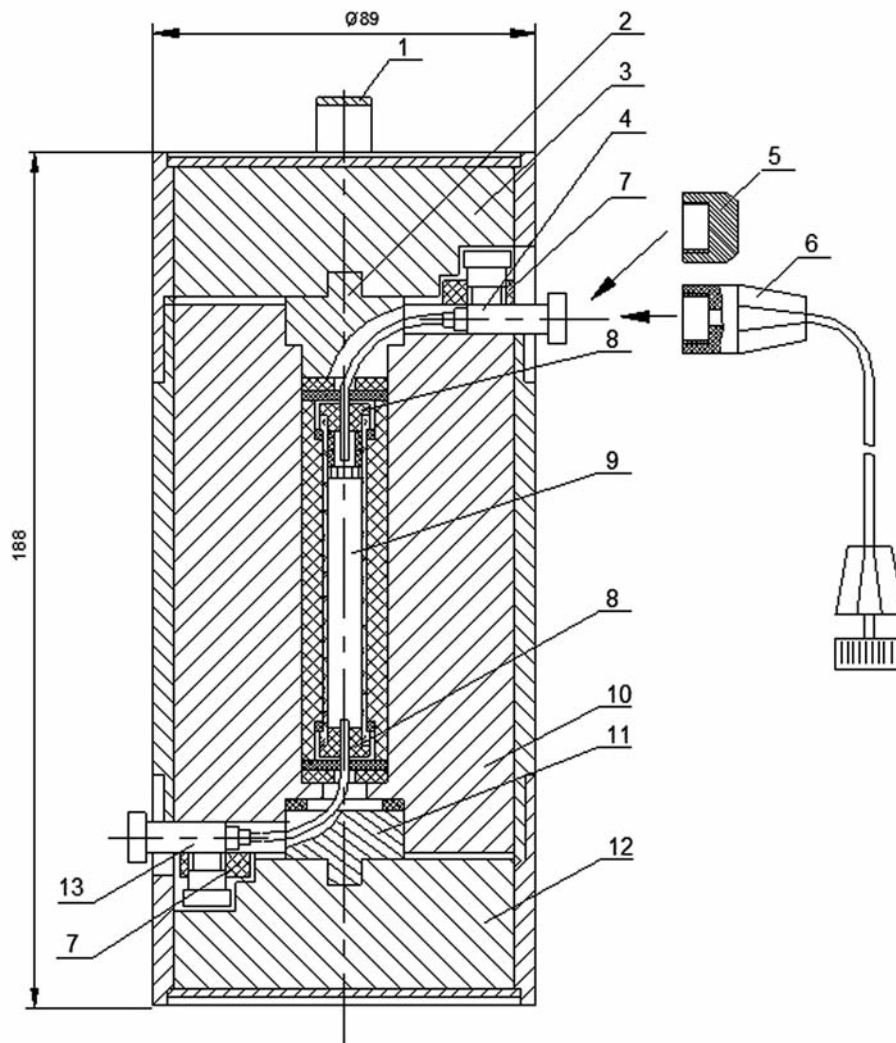
Накопление активности дочернего радионуклида в генераторе $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Время, ч	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	14
^{68}Ga , %	45,6	70,4	83,9	91,2	95,2	97,4	98,6	99,2	99,8	99,95	99,997

Впервые идея создания генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ была предложена в 1960 году Дж. Глисоном [16], затем подтверждена и реализована в 1961 г. М. Грином и У. Такером [17], и 1964 г. на ее основе Ю. Яно и Х. Энджером [18] был создан первый генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, пригодный для медицинского применения. В качестве сорбента для ^{68}Ge использовали оксид алюминия, а элюентом являлся 0,005 М водный раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), т.е. в получаемом элюате радионуклид находился в форме комплекса ^{68}Ga -ЭДТА. Выход ^{68}Ga составлял ~70 %, а примесь материнского радионуклида $^{68}\text{Ge} \sim 3 \cdot 10^{-4}$ %. Впоследствии был опубликован ряд работ, где предлагались различные технологические решения по созданию генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ [19].

Работы по созданию генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ с приемлемым для медицины качеством велись в Институте биофизики МЗ СССР еще с середины 60-х годов прошлого столетия. Позднее, в 80-х годах, были выполнены исследования сорбции германия и галлия на большом количестве сорбентов, практически всех, которые в то время были доступны в СССР. В результате было установлено, что наиболее перспективным является сорбент, представляющий собой диоксид титана, модифицированный 4–8 % диоксида циркония, с размером частиц (диаметром) 0,2–0,4 мм. В итоге был разработан генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, обеспечивающий элюирование ^{68}Ga в ионном состоянии (в форме хлоридных комплексов) 0,1 М HCl_{aq} . Впоследствии генератор был доработан совместно с ЗАО «Циклотрон» (Обнинск) и защищен патентом РФ № 2126271 [20]. Схема конструкции генератора представлена на рис. 2. Промышленный выпуск таких ге-

Рис. 2. Схема конструкции генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, производитель — ЗАО «Циклотрон» (г. Обнинск): 1 — ручка; 2 — верхняя защитная вставка (заглушка верхняя); 3 — верхняя крышка защитного контейнера; 4 — канюля катетера линии элюента; 5 — заглушка катетера; 6 — удлинительная линия; 7 — прижим (фиксатор) канюли катетера; 8 — перфорируемая пробка; 9 — генераторная колонка; 10 — корпус защитного контейнера; 11 — нижняя защитная вставка; 12 — нижняя крышка защитного контейнера; 13 — канюля катетера линии элюата



нераторов начат в 2000 г. ЗАО «Циклотрон». Следует отметить, что подавляющее большинство опубликованных к настоящему времени работ по синтезу и исследованию соединений, меченных ^{68}Ga , в том числе цитируемых в данном обзоре, выполнено с использованием российского генератора.

Радиофармацевтическая химия галлия

Элемент галлий относится к четвертому периоду Периодической системы и является элементом третьей группы (главная подгруппа). На сегодняшний день не известно ни одного естественного физиологического процесса с участием этого элемента.

Наиболее устойчивая степень окисления галлия в водных растворах составляет +3 (рис. 3) [4].

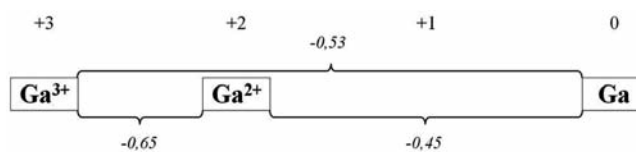
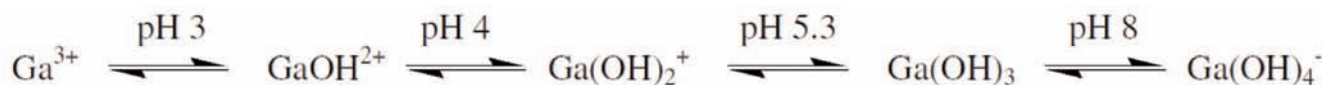


Рис. 3. Стандартные окислительно-восстановительные потенциалы галлия (В)

В свободном состоянии катион Ga^{3+} может существовать в водном растворе только при $\text{pH} < 3$. В интервале pH от 3 до 7 Ga^{3+} , без присутствия стабилизирующих лигандов, постепенно гидролизует с образованием нерастворимого гидроксида $\text{Ga}(\text{OH})_3$:



При физиологических рН (7,4) $\text{Ga}(\text{OH})_3$ превращается в растворимый комплексный анион $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$. При этом возможно достижение концентрации $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^- \sim 2,5 \times 10^{-6}$ моль/л без образования нерастворимого $\text{Ga}(\text{OH})_3$ [21, 22].

Катион Ga^{3+} благодаря высокой плотности заряда и малому ионному радиусу (0,62 Å) может быть классифицирован как сильная кислота по Льюису. Поэтому в его хелатах доминируют связи с соединениями, классифицируемыми как сильные неполяризуемые основания по Льюису, т.е. такими, которые содержат азот и кислород как атомы-доноры. Наиболее часто Ga^{3+} образует гексадентатные комплексы и октаэдрическую координационную сферу [4, 6].

Хелатирующие агенты для $^{68}\text{Ga}^{3+}$. Для применения в РФП комплексы Ga^{3+} должны отвечать ряду основных условий, а именно: быть термодинамически устойчивыми при физиологических значениях рН и/или кинетически стабильными в течение периода, соответствующего времени медицинского обследования; комплекс Ga^{3+} не должен вступать в обмен с белком плазмы крови трансферрином, у которого имеется два центра, связывающих железо [13]. Сходство координационной химии трехвалентных галлия и же-

леза должно учитываться при выборе хелатирующих агентов для галлия, поскольку велика вероятность лигандного обмена с трансферрином (константы связывания равны: $\log \beta_1 = 20,3$ и $\log \beta_2 = 39,6$ для Ga^{3+} , а для Fe^{3+} : $\log \beta_1 = 22,8$ и $\log \beta_2 = 44,3$ [6, 23]).

Большинство меченых молекулярных визуализирующих агентов содержит лигандную систему, которая связывает радионуклид и имеет функциональные группы, способные конъюгировать комплекс с биомолекулой. Оптимальные условия реакции конъюгирования включают значения рН, близкие к физиологическим, короткое время реакции и минимальную необходимость очистки [24]. Однако выбор подходящего хелатирующего агента является далеко не единственной задачей в создании ^{68}Ga -РФП. Повышение специфичности связывания меченых соединений с пораженным органом/тканью является одной из основных задач, стоящих перед разработчиками РФП. Одним из возможных путей решения этой задачи является использование молекул с высоким сродством к тем или иным клеточным фрагментам. К таким молекулам относятся, в первую очередь, моноклональные антитела (МКАТ), их фрагменты и аналоги. Главный недостаток МКАТ — их долгое нахождение в

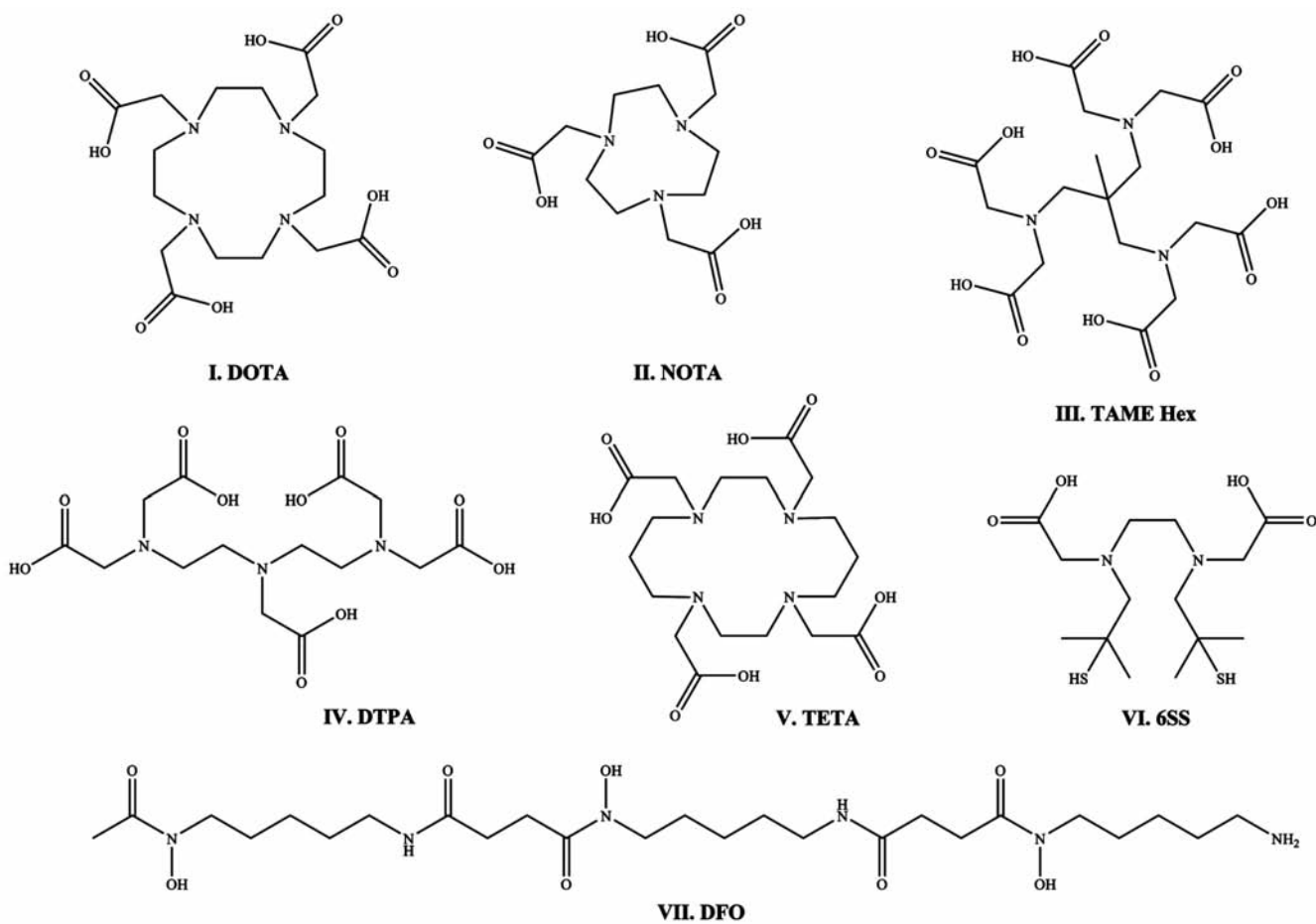


Рис. 4. Бифункциональные хелатирующие агенты различных структурных типов

крови и низкая скорость достижения мишени, что значительно увеличивает дозовую нагрузку на организм пациента. Меньшие по размеру молекулы пептидов, особенно короткие пептиды, лишены этих недостатков и потому привлекают к себе все большее внимание [25, 26, 27].

Открытие в опухольевых клетках рецепторов, способных взаимодействовать с природными пептидами, а также развитие химии и технологии синтетических пептидов обусловили появление нового класса РФП — меченых пептидов.

Обычно специфичные к рецепторам биомолекулы (за редким исключением) не способны образовывать прочные связи с металлами. Таким образом, задача получения рецепторспецифичного РФП, содержащего радионуклид-металл, сводится к модификации молекулы пептида посредством введения дополнительной хелатирующей группировки для связывания радионуклида. Для этих целей и используются так называемые бифункциональные хелатирующие агенты (БХА). В последние годы БХА различных структурных типов (см. рис. 4) с высокой селективностью и стабильностью были предложены для связывания Ga^{3+} *in vivo* [6, 19, 25, 28].

Наиболее известными БХА являются лиганды NOTA и DOTA, имеющие одну дополнительную карбоксильную группу на каждом атоме азота макроцикла.

Исторически DOTA (1,4,7,10-тетра-азамакродекан-N, N', N'', N'''-тетра-уксусная кислота) была первым полиаза-макроциклом (раньше NOTA и ее производных), примененным для комплексования катионов металлов в биологических целях. Благодаря простому синтезу, сегодня DOTA является одним из наиболее широко используемых БХА в медицине для получения визуализирующих агентов на основе различных металлов из-за достаточно высокой стабильности получаемых комплексов. Например, она используется в комплексе с гадолинием как контраст для МРТ («Дотарем») [29, 30], а также в комплексе с γ -излучающими радионуклидами, такими как ^{111}In , для скинтиграфии злокачественных новообразований [31]. Но наибольшее внимание на данный момент уделяется комплексам DOTA с ^{68}Ga в целях разработки новых РФП для ПЭТ [32, 33].

В кристаллических структурах $Ga(DOTA-D-Phe-NH_2)$ и $Ga(DOTA)$ Ga^{3+} координирован донорной группой N_4O_2 , в которой катион заключен цис-псевдооктаэдрическим образом с помощью группировок лиганда DOTA, в то время как одна карбоксильная группа протонирована и не координирует металл. Оставшиеся карбоксильные группировки также связаны с аминокислотой через амид в $Ga(DOTA-D-Phe-NH_2)$ или вообще не связываются с металлом.

Незадействованная амидная связь, следовательно, может демонстрировать большую гибкость, а свободная карбоксильная «рука» играет роль разделителя между пептидом и хелатором (подобная координационная модель может в значительной мере повышать качественные характеристики РФП) [32, 33].

Комплекс $Ga-NOTA$ стабильнее, чем $Ga-DOTA$ вследствие того, что маленький катион Ga^{3+} хорошо проходит в полость девятичленного триаза-макроцикла NOTA [34]. Переход к 12-членным циклам в случае DOTA приводит к нежелательно широкой координационной геометрии и, следовательно, к пространственной деформации скелета лиганда и снижению стабильности. NOTA связывает $Ga(III)$ слабдеформированной псевдооктаэдрической донорной группировкой *fac*- N_3O_3 , как показано с помощью кристаллической структуры родственного NOTA соединения NODASA (1,4,7-триазамакродекан-N-янтарная кислота-N', N''-диуксусная кислота). Бифункциональное производное NOTA с боковой карбоксильной группой для связывания также доступно. Другим бифункциональным аналогом NOTA является NODAGA (1,4,7-триазамакродекан-N-глутаминовая кислота-N', N''-диуксусная кислота) [35, 36, 37, 38]. Оба лиганда обеспечивают более высокую эффективность мечения по сравнению с DOTA и образуют более устойчивые комплексы галлия. Наиболее полный обзор БХА для ^{68}Ga был сделан профессором Ф. Решем [39].

РФП на основе БХА-конъюгированных соединений ^{68}Ga

Визуализация нейроэндокринных опухолей. На сегодняшний день изучено большое количество всевозможных соединений с ^{68}Ga , позволяющих визуализировать методом ПЭТ различные физиологические процессы — от ^{68}Ga -цитрата и ^{68}Ga -апотрансферрина для визуализации инфекционных очагов и воспалений до сложных макроциклических биоконъюгатов, меченных ^{68}Ga и стабилизированных нерадиоактивными элементами [40, 41]. Однако большинство работ в направлении рецепторспецифичных РФП (в частности, с ^{68}Ga) посвящено получению и исследованию меченых синтетических аналогов природного циклического пептида соматостатина (Cс).

Cс (соматотропин-релизинг-ингибирующий фактор, гормон) в организме животных и человека синтезируется в клетках гипоталамуса и внегипоталамических областей ЦНС, в поджелудочной железе, а также в желудочно-кишечном тракте. В организме Cс вначале синтезируется в виде высокомолекулярного белка-предшественника препросоматостатина, состоящего из 116 аминокислотных остатков, кото-

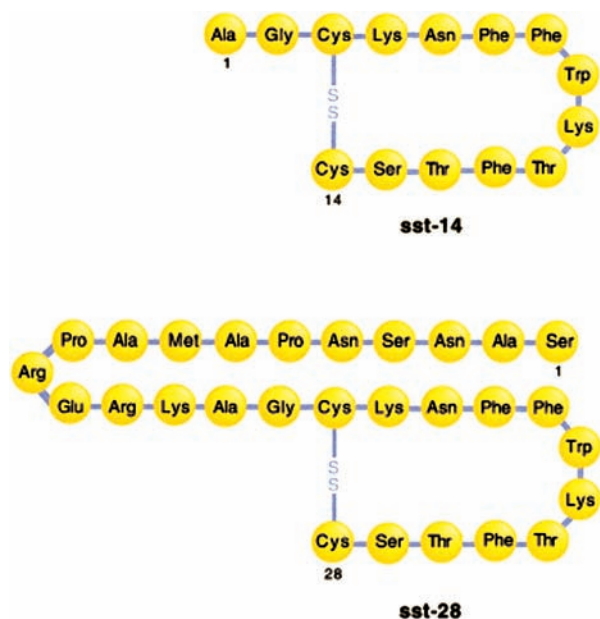


Рис. 5. Биологические формы соматостатина

рый в результате посттрансляционного процессинга превращается в просоматостатин (92 аминокислотных остатка). Из последнего путем специфического протеолиза образуется Сс. В организме млекопитающих Сс существует в двух формах, которые образуются из общего предшественника – собственно Сс (Сс-14, Sst-14) и полипептида, состоящего из 28 аминокислотных остатков (т. н. Сс-28, Sst-28; в нем аминокислотная последовательность Сс соответствует фрагменту 15–28) – рис. 5 [42].

Перерождение здоровой ткани, содержащей рецепторы Сс (pCc, sst), в раковую сопровождается резким увеличением количества рецепторов на поверхности клетки. Эта сверхэкспрессия является основой для визуализации и терапии опухолей с использованием радионуклидов. Основоположниками данного направления являются Е. Кренинг, В. Бейкер и В. Бриман [43], разработавшие его в 1989 году. Считают, что сверхэкспрессия pCc является отличительной особенностью нейроэндокринных опухолей (НЭО). Однако, исследования, проведенные Е. Кренингом, показали, что сверхэкспрессия pCc может быть обнаружена и в ряде других заболеваний (см. табл. 2) [44].

Таблица 2

Обнаружение pCc при НЭО и других заболеваниях: *in vivo* скинтиграфия с ¹¹¹In-[DTPA-D-Phe¹]-октреотидом по сравнению с *in vitro* автордиографией pCc*

Название заболевания	<i>In vivo</i> скинтиграфия		<i>In vitro</i> автордиография	
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
<i>Нейроэндокринные опухоли</i>				
ГН-продуцирующая опухоль гипофиза	7/10	70	45/46	98
TSH- продуцирующая опухоль гипофиза	2/2	100	—	—
Нефункциональная опухоль гипофиза	12/16	75	12/22	55
Гастронома	12/12	100	6/6	100
Инсулинома	14/23	61	8/11	72
Глюкагонома	3/3	100	2/2	100
Неклассифицируемая апудома	16/18	89	4/4	100
Парагангиома	33/33	100	11/12	92
Медулярный рак щитовидной железы	20/28	71	10/26	38
Нейробластома	8/9	89	15/23	65
Феохромоцитома	12/14	86	38/58	73
Карциноид	69/72	96	54/62	88
Мелкоклеточный рак легких	34/34	100	4/7	57
<i>Ненейроэндокринные опухоли</i>				
Немелкоклеточный рак легких	36/36	100	0/17	0
Менингиома	14/14	100	54/55	98
Рак молочной железы	37/50	74	33/72	46
Экзокринные опухоли поджелудочной железы	0/24	0	0/12	0
Астроцитомы	4/6	67	14/17	82
<i>Другие заболевания</i>				
Неходжкинская лимфома	59/74	80	26/30	87
Ходжкинская лимфома	23/24	96	2/2	100
Саркоидоз	23/23	100	3/3	100
Гранулематоз Вегенера	4/4	100	—	—
Туберкулез	6/6	100	2/2	100

*Примечание: *in vivo* и *in vitro* данные получены у разных групп пациентов

РсС являются рецепторами, сопряженными с G-белками, и интернализируются после специфического связывания с лигандами [45]. В организме человека было идентифицировано шесть типов sst рецепторов (sst1, sst2 /2A, 2B/, sst3, sst4, sst5). К. Бой с соавт. [46] представил данные (посредством ^{68}Ga -конъюгированных аналогов Сс) об экспрессии различных типов рСс в нормальных тканях человека, а С. Фрадево были представлены данные об экспрессии различных типов рСс в различных опухолях [47].

НЭО – гетерогенные медленно растущие опухоли, образуемые у 1–4 из 100000 человек в год [48, 49, 50]. Клетки НЭО происходят из эндокринных клеток [51] и характеризуются эндокринным механизмом и типичной патологической структурой. Несмотря на то, что НЭО могут появиться в любом месте организма (нейроэндокринные клетки широко распространены в теле человека), наиболее часто встречающимся местом образования НЭО являются бронхи/легкие и желудочно-кишечный тракт [52]. Низкая скорость метаболизма НЭО, небольшой размер и различные анатомические локализации представляют основные сложности для диагностики очагов новообразования. Комбинация радиационных процедур морфологической визуализации, включающих КТ, УЗИ, МРТ, с функциональной визуализацией с помощью гамма-камеры (метод получил название «сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов» – ССР) обеспечила более высокую, чем только КТ, точность диагностики НЭО как при первичной, так и при метастатической локализации. Развитие новых, специфичных для НЭО ПЭТ-РФП, стало революционным диагностическим подходом [44, 53, 54].

В последние 20 лет, некоторые ПЭТ-РФП для визуализации НЭО получили развитие, в основном, вследствие неоднозначной роли ^{18}F -ФДГ в оценке этих опухолей [55]. Высокодифференцированные НЭО характеризуются низкой скоростью метаболизма и, соответственно, низким потреблением глюкозы, делающим ^{18}F -ФДГ неподходящей для оценки высокодифференцированных форм, в то время как ее роль все еще может быть весьма ценной при пролиферирующих недифференцированных опухолях или в случаях опухолей с низкой выработкой рСс (например, медулярного рака щитовидной железы). П. Антунес с соавт. [56] показали, что мечение ^{68}Ga имеет преимущества по сравнению с другими изотопами.

Поскольку Сс претерпевает быстрое энзиматическое расщепление в крови и его биологический период полувыведения составляет всего несколько минут (период полураспада S-14 у человека около 1 мин, S-28 – около 3 мин) [57], то данную молекулу нельзя использовать для создания РФП. Поэтому большое число исследований было направлено на

поиски более устойчивого аналога Сс. Путем укорачивания молекулы при сохранении ее циклической структуры и введения правовращающих изомеров аминокислот, был получен октреотид (рис. 6), а впоследствии и его производные.

На сегодняшний день существует несколько DOTA-конъюгированных аналогов Сс, успешно применяющихся в повседневной медицинской практике, общая структурная формула которых представлена на рис. 7. Структура ^{68}Ga -DOTA-пептидов может быть обобщена следующим образом: (1) – активная часть, связывающаяся с sst (ТОС, НОС, ТАТЕ), (2) – хелатор (DOTA) и (3) – изотоп (^{68}Ga).

Наиболее значимое различие между этими соединениями состоит в разном сродстве к типам sst [56]: все могут связывать sst2 и ss5, только DOTA-НОС демонстрирует хорошее сродство к sst3. Это еще не получило прямой клинической корреляции и является предметом многих исследований, в которых изучаются преимущества клинического применения того или иного аналога Сс.

Общая тенденция была обнаружена в отношении связывающей способности Ga(III) по сравнению с другими Me(III)-DOTA-пептидами (In, Lu, Y). Что касается sst2, то связывающая способность была значительно выше у пептидов, меченных Ga(III), чем у Me(III)-DOTA-пептидов ($p < 0,0125$). Разница

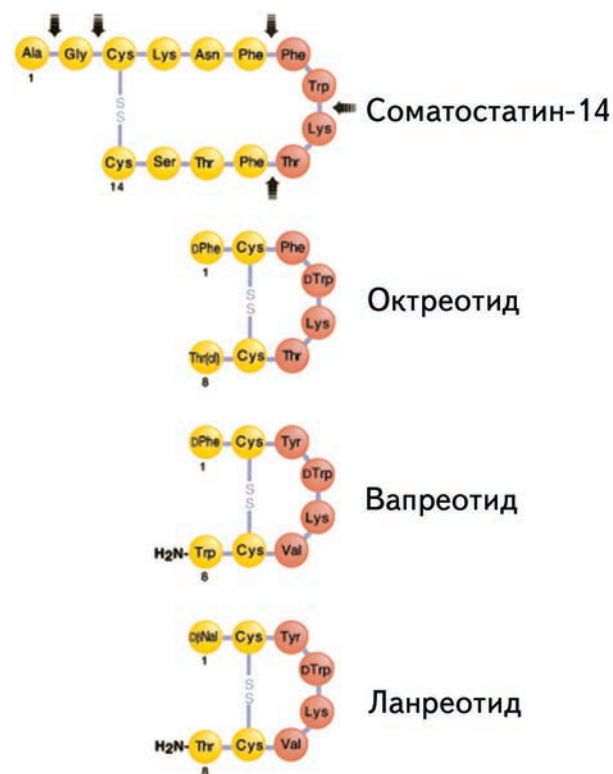


Рис. 6. Соматостатин-14 (стрелками показаны места энзиматического расщепления); октреотид и его аналоги

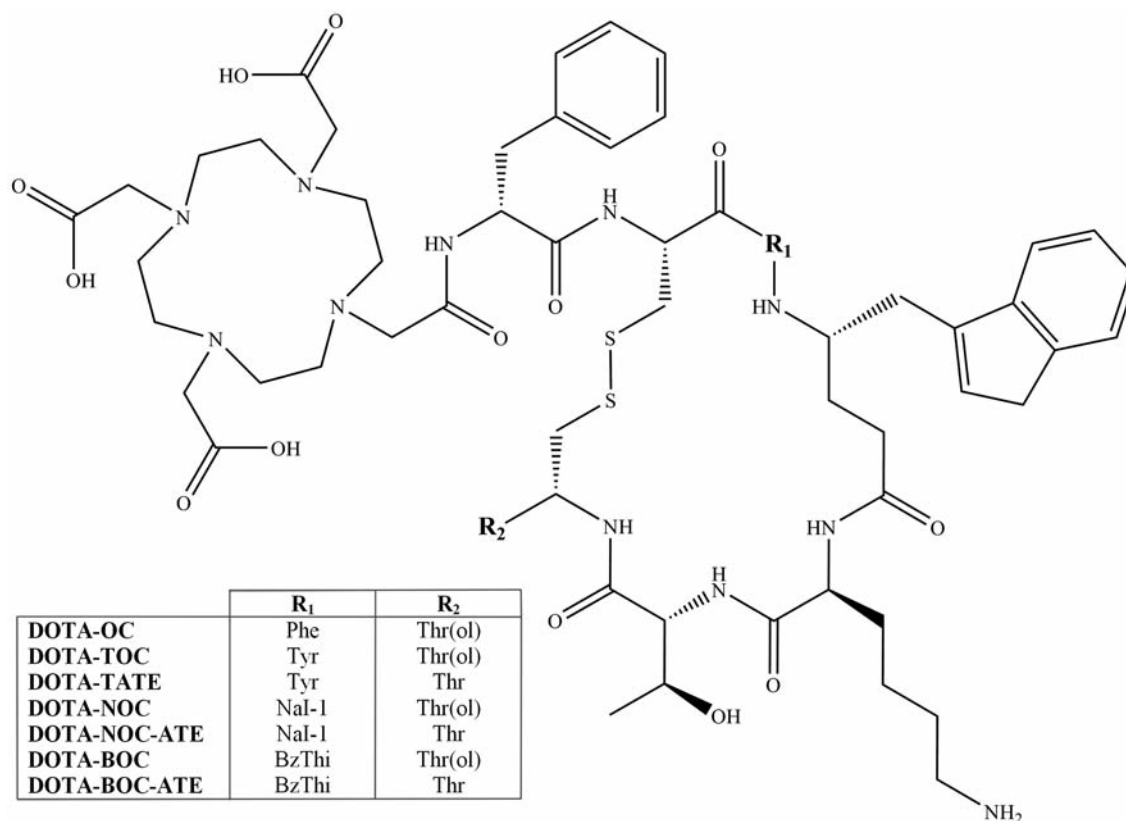


Рис. 7. DOTA-конъюгированные аналоги соматостатина

была незначительной для [Ga(III)-DOTA]-NOC-ATE по сравнению с [Y(III)-DOTA]-NOC-ATE ($p \geq 0,124$), с другой стороны, производные Ga(III) имели от двух до восьми раз большее связывание. На sst3 была обнаружена обратная тенденция: связывание комплексов пептидов с Ga(III) было в два-пять раз ниже. На sst5 не было обнаружено четкой тенденции. Ни один из пептидов не показал связывания с sst1, но, что удивительно, некоторое обнадеживающее связывание с sst4 было обнаружено, особенно у комплексов Ga(III). На сегодняшний день остается неясным, какие структурные особенности отвечают за последний факт.

Преимущество Ga-DOTA-пептидов обнаруживается при изучении скорости интернализации в различные клеточные линии. В клетках, экспрессирующих sst2, все меченные ^{67}Ga пептиды показали высокую и специфичную интернализацию со значительно более высокой скоростью, чем аналоги ^{111}In . Разница между двумя радионуклидами становится более значительной при исследовании клеток HEK-sst2, которые экспрессируют большее количество рСс по сравнению с клетками AR4-2J. Интернализация в HEK-sst3 была сравнительно низкой, без накопления [$^{67}\text{Ga}/^{111}\text{In}$ -DOTA]-TOC, как ожидалось, и сопро-

вождалась очень низкой связывающей способностью этих двух пептидов к sst3. В противоположность результатам по sst2, общая тенденция для пептидов, меченых ^{111}In , показала более эффективную интернализацию в sst3, кроме [^{67}Ga -DOTA]- и [^{111}In -DOTA]-NOC, которые интернализировались с равной скоростью, не соответствующей пятикратной разнице в связывающей способности. Ни один из меченых пептидов не интернализировался в sst5, что, скорее всего, связано с внутренними свойствами этого рецептора [58].

Анализ биораспределения *in vivo* за 4 и 24 ч показал значительно большее накопление в опухоли [^{67}Ga -DOTA]-NOC, чем [^{111}In -DOTA]-NOC. Вероятно, более быстрая кинетика интернализации, наблюдаемая в условиях *in vitro*, способствует возрастанию накопления *in vivo*. Ранее было обнаружено, что в группе из шести октапептидов на основе Сс, меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и ^{111}In , существует хорошая корреляция между накоплением в опухоли и поджелудочной железе *in vivo* и скоростью интернализации в клетки AR4-2J [59]. Накопление в других рСс-положительных тканях, таких как надпочечники, желудок и кишечник, следует этой же тенденции.

При сравнении *in vivo* [^{67}Ga -DOTA]- и [^{111}In -DOTA]-NOC, оба пептида показали высокое соотношение (КДН – коэффициент дифференциального накопления) опухоль/кровь, но самое высокое значение было у [^{67}Ga -DOTA]-NOC. Кроме того, КДН опухоль/почка, равный 4,5 через 4 ч и 5,1 через 24 ч является, вероятно, самым высоким из всех, опубликованных до сих пор результатов по меченым пептидам. С другой стороны, КДН опухоль/печень для [^{67}Ga -DOTA]-NOC был самым низким. Этот результат обусловлен почти в пять раз большим накоплением [^{67}Ga -DOTA]-NOC в печени по сравнению с [^{111}In -DOTA]-NOC, что оказалось несколько удивительным, учитывая более высокую гидрофильность [^{67}Ga -DOTA]-NOC по сравнению с [^{111}In -DOTA]-NOC. Неясно, связано ли возрастание накопления в печени с активными механизмами, в которых участвуют переносчики органических анионов. Самым интересным результатом является то, что радионуклид действительно влияет на фармакологические свойства пептидов. Мечение пептидов с помощью $^{67}/^{68}\text{Ga}$ приводит к лучшим биологическим результатам, чем для тех же пептидов, меченных ^{111}In , ^{177}Lu , ^{90}Y . Наиболее очевидным объяснением этого эффекта является разница в координационной геометрии различных Me-комплексов [32, 33, 56].

^{68}Ga -DOTA-пептиды не участвуют в метаболизме клеток (по сравнению, например с ^{18}F -DOPA), могут быть легко синтезированы и предоставляют значимую информацию об экспрессии sst, имеющую непосредственное значение для выбора терапии. В настоящее время наиболее часто используемыми DOTA-конъюгированными пептидами являются ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-NOC, ^{68}Ga -DOTA-TATE.

^{68}Ga -DOTA-TOC. ^{68}Ga -DOTA-TOC был первым агентом, предложенным для визуализации НЭО. Этот агент обеспечивает высокие КДН опухоль/здоровая ткань, а также более высокую чувствительность по сравнению со скинтиграфией (ССР, ^{111}In -октреотид) [60, 61]. В исследовании с наибольшим числом пациентов (84 пациента с НЭО) было сообщено о том, что чувствительность к определению очагов НЭО для ПЭТ с DOTA-TOC (97 %) была выше, чем у КТ (61 %) и ССР (52 %), особенно в случае небольших опухолей на уровне лимфоузлов и скелета [62]. В исследовании 51 пациента с хорошо дифференцированными НЭО, ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-TOC показало лучшие результаты, чем КТ и ССР для раннего обнаружения вторичных очагов НЭО в костях (чувствительность 97 %, специфичность 92 %) [63].

^{68}Ga -DOTA-NOC. ^{68}Ga -DOTA-NOC также все больше используется в медицинских центрах по всему миру: по сравнению с DOTA-TOC, DOTA-NOC обладает более высоким средством к sst3 [56] и об-

уславливает меньшие лучевые нагрузки [64]. Сравнительно высокая чувствительность ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-NOC была отмечена для случаев небольших очагов, в частности, на уровне лимфоузлов и костей [65] или в случае необычной анатомической локализации [66].

ПЭТ/КТ исследование с ^{68}Ga -DOTA-NOC также более информативно, чем КТ и ССР, для определения неизвестных первичных опухолей у пациентов с хроническими вторичными очагами НЭО [67, 68]. Несмотря на то, что большинство исследователей сообщают о превосходстве ПЭТ/КТ с помощью ^{68}Ga -DOTA-NOC над традиционной визуализацией для оценки НЭО, за обнаружением большего количества очагов не обязательно следует изменение в определении стадии заболевания или терапии. Наоборот, определение непредвиденного метастатического заболевания или локального рецидива (по сравнению с традиционной визуализацией), обнаружение скрытой первичной опухоли или подтверждение выработки pCс на клетках опухоли являются условиями, которые могут изменить терапевтический подход [69].

^{68}Ga -DOTA-TATE. ^{68}Ga -DOTA-TATE характеризуется очень высоким средством к sst2 [56], значительно большим, чем у ^{111}In -DTPA-октреотида [70].

Недавно описано исследование ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE на 51 пациенте (35 отрицательных и 16 неоднозначных результатов по накоплению на ССР). ПЭТ с помощью ^{68}Ga -DOTA-TATE показала значительно большее количество очагов, чем ССР всего тела, и изменила план лечения у 36 пациентов (70,6 %), для которых в дальнейшем была сочтена применимой радионуклидная терапия пептидных рецепторов (PRRT)[71].

Сравнительные исследования. В нескольких исследованиях сравнивали чувствительность ^{68}Ga -DOTA-пептидов у пациентов с НЭО с другими с визуализирующими агентами: ^{18}F -FDG и ^{18}F -DOPA.

В единственном доступном исследовании с прямым сравнением ^{68}Ga -DOTA-NOC и ^{18}F -DOPA изучалось ограниченное количество пациентов (13): DOTA-NOC показал большее количество очагов (71 против 45) и в большем количестве случаев идентифицировал скрытые первичные опухоли (шесть против двух в случае неоперированных больных) [65].

^{68}Ga -DOTA-TATE также сравнивали с ^{18}F -DOPA [72] и получили схожие результаты: у 25 исследованных пациентов с хорошо дифференцированными НЭО при исследовании с обоими агентами полученная чувствительность для ^{68}Ga -DOTA-TATE была выше (96 % против 56 %).

Следует отметить, что в недавней публикации [73] были представлены исследования о возможности мечения аналогов Сс ^{18}F (в форме алюмофторида) при использовании в качестве линкера NOTA. В

статье приведены исследования *in vivo* на безволосых мышцах ^{18}F -NOTA-конъюгированного октреотида в сравнении с аналогичным препаратом, меченным ^{68}Ga . Результаты исследования показали высокую селективность полученного препарата к рСс (высокое отношение опухоль/здоровая ткань), сопоставимую с аналогичными характеристиками для ^{68}Ga -NOTA-конъюгированного октреотида.

Различные варианты накопления РФП (^{68}Ga -DOTA-пептиды по сравнению с ^{18}F -FDG) были описаны в клинической практике в областях одних и тех же очагов опухолей или различных очагов одних и тех же пациентов [74]. Было обнаружено, что применение в ПЭТ ^{68}Ga -DOTA-TATE гораздо более информативно для оценки хорошо дифференцированных НЭО, чем ^{18}F -FDG [75, 76] – рис. 8.

Стоит отметить, что в последнее время появи-

лись исследования, указывающие на то, что БХА-конъюгированные антагонисты рСс могут иметь преимущества в диагностике НЭО по сравнению с уже привычными агонистами (БХА-ТОС, НОС, ТАТЕ, ВОС и др.). Хотя для антагонистов отсутствует интернализация, для них характерно более высокое накопление в опухоли и более удобная фармакокинетика (быстрое выведение из организма, что позволяет уменьшить накопление в почках и печени, тем самым повышая контрастность изображения при ПЭТ) [77, 78]. Но в данный момент подобные исследования находятся на начальной стадии и их число невелико, так что говорить об их реальной клинической значимости пока рано.

DOTA-конъюгированные аналоги Сс, меченные ^{68}Ga , занимают основную часть разработок в области радиофармацевтических соединений ^{68}Ga . Однако в

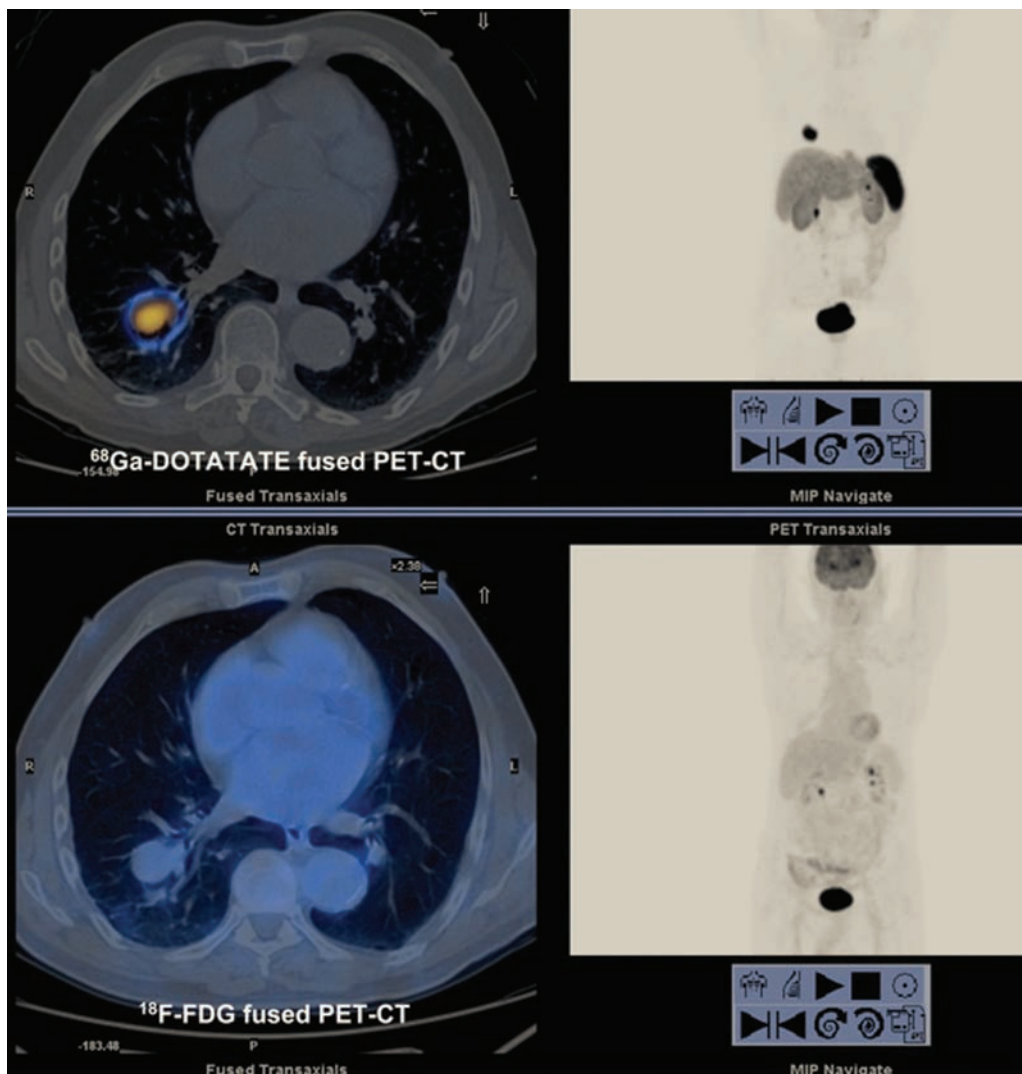


Рис. 8. ПЭТ/КТ изображение 85-летнего мужчины с типичным бронхиальным карциноидом в правой нижней доле. Опухоль показывает высокое накопление ^{68}Ga -DOTA-TATE и минимальное накопление ^{18}F -FDG

мире ведутся разработки все новых и новых соединений, мечение которых ^{68}Ga позволит визуализировать самые разнообразные физиологические процессы.

^{68}Ga -NOTA-RGD-BBN – пептид для двойной визуализации опухолей, экспрессированных интегриновыми и гастрин-высвобождающими пептидными рецепторами

Гастрин-высвобождающие рецепторы (GRPR) экспрессируются на поверхности клеток рака легкого, толстой кишки, желудка, поджелудочной железы, молочной железы и простаты. Интегриновые $\alpha_v\beta_3$ рецепторы также экспрессированы на поверхности клеток злокачественных новообразований, определяя их форму.

Пептид Arg-Gly-Asp (RGD) был разработан для визуализации интегрин-экспрессирующих опухолей в ПЭТ и ОФЭКТ (тропность и специфичность RGD к $\alpha_v\beta_3$ была доказана изначально в отношении [^{18}F]АН111585 и [^{18}F]galacto-RGD в клинической практике) [79–84].

В свою очередь, меченый бомбезин Pyl-Gln-Arg-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-NH₂ (BBN) является препаратом, селективно осаждающимся на гастрин-высвобождающих рецепторах (особенно в отношении опухолей, локализующихся в пищеварительном тракте).

Мономерные меченые RGD- и BBN-пептиды имеют некоторые ограничения, препятствующие их широкому применению в радионуклидной диагностике: во-первых, сродство к тем или иным рецепторам у мономерных пептидов зачастую крайне мало, во-вторых, *in vivo* фармакокинетика мономерных пептидов может быть субоптимальной, например, некоторые производные бомбезина метаболизируются в печени с последующей экскрецией, что препятствует их применению для визуализации опухолей, локализующихся в брюшной полости.

Используя эффект поливалентности хелатных комплексов, исследователи из Китайского национального онкологического института [85] синтезировали гетеродимер NOTA-RGD-BBN.

Испытания нового соединения, меченного ^{68}Ga и связывающегося уже с двумя типами рецепторов, проводились *in vitro* на клеточных линиях PC-3 – карциномы предстательной железы человека, MDA-MB-435 меланомы человека и U87MG глиомы человека, а также на животных и одновременно сравнивались с мономерами NOTA-RGD и NOTA-BBN, меченными ^{68}Ga . Авторы подробно описывают процесс приготовления ^{68}Ga -NOTA-RGD-BBN надлежащего качества. Время синтеза РФП 30 мин, выход реакции мечения 98 %. Полученный препарат обла-

дает низким накоплением в печени и низкой почечной задержкой (быстрый клиренс РФП, так что через два часа после введения 100 мкКи препарата основная детектируемая активность относилась непосредственно к опухоли). Контрастность опухоли увеличивалась со временем. РФП экскретировался, главным образом, через почки, что доказано более высоким почечным поглощением в ранних точках кривой «время–активность» и экскреции через мочевой пузырь. Почечное поглощение достигло пика приблизительно через десять минут после инъекции и затем уменьшалось со временем. КДН опухоль/печень и опухоль/почки NOTA-RGD-BBN были значительно выше, чем аналогичные КДН для NOTA-RGD и NOTA-BBN. Изменение КДН опухоль/мышцы соответствовало ряду BBN > RGD-BBN > RGD. Двойная связывающая способность биоконъюгата ^{68}Ga -NOTA-RGD-BBN с рецепторами интегрин $\alpha_v\beta_3$ и (GRPR) была подтверждена реакциями блокирования. Таким образом, высокое сродство, специфичность и улучшенные показатели фармакокинетики ^{68}Ga -гетеродимера RGD-BBN делают его перспективным для молекулярной визуализации опухолей, экспрессирующих интегрин $\alpha_v\beta_3$ - и GRPR-рецепторы.

^{68}Ga Ga-DO₂A-(OBu-L-tyr)₂: новое тирозин-производное – потенциальный ПЭТ-индикатор

Группой ученых из Института ядерной химии (Германия) и Национальной клиники ядерной медицины (Германия) [86] был разработан и *in vitro* протестирован (клеточная линия F98-глиобластомы) новый неспецифический ПЭТ-индикатор, совмещающий транспортные свойства метаболизма аминокислоты L-тирозина и ядерные свойства ^{68}Ga .

Проникновение аминокислот в активно пролиферирующие клетки происходит посредством специфических трансмембранных транспортеров, например, А для натрий-зависимых и ASC для натрий-независимых систем. Чтобы удовлетворить потребность быстро разрастающихся клеточных образований, особенно в неэндогенных аминокислотах, аминокислотные транспортные системы повышено продуцируются в некоторых клеточных линиях новообразований. Этот биохимический процесс может *in vivo* визуализироваться при помощи ПЭТ. Для выявления поглощения и инкорпорации аминокислоты в функциональные белковые соединения было предпринято несколько попыток создания подходящего ПЭТ-индикатора, как, например, (S)-2-амино-4-([^{11}C] метилтио)-бутановой кислоты (ограниченная пригодность в медицинском применении). Затем была синтезиро-

вана (S)-2-амино-3-(2 [^{18}F] фтор-4-гидроксифенил)-пропановая кислота, где ^{18}F с более долгим периодом полураспада лучше подходит для ПЭТ-исследований, однако этот индикатор долго не находил систематического применения. Дальнейшим шагом стало создание (S)-3-(4-(2 [^{18}F]-фторэтокси) фенил)-2-аминопропановой кислоты (FET), структура которой не встраивается в белки, а только отображает трансмембранный перенос аминокислоты.

Проведенные работы позволили доказать, что встраивание меченой аминокислоты в структуру функциональных белков необязательно для визуализации злокачественных образований при помощи ПЭТ. Оказалось достаточным использовать соединения, специфичные к трансмембранным транспортерам, для визуализации активно пролиферирующих клеточных образований за счет их повышенного метаболизма аминокислот. Это расширило номенклатуру применимых для данной диагностики соединений, в частности, комплексов с радионуклидами-металлами. Однако синтез таких биоконъюгатов не должен приводить к снижению биологической активности аминокислоты. В случае большинства металлов, используемых в ядерной медицине, ковалентная связь между катионом и аминокислотой оказывается нефункциональной. Проблему решает применение хелатирующих агентов, а L-тирозин является наиболее перспективной аминокислотой для синтеза подобных макромолекул.

В синтезе ^{68}Ga (III)-производного L-тирозина в качестве хелатирующего агента впервые была применена 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диуксусная кислота (DO_2A), посредством двух атомов азота в гетероцикле присоединяющая две молекулы аминокислоты (молекулярная «распорка» в виде алкила). Разработан также метод синтеза прекурсора (DO_2A - $(\text{OBu-L-tyr})_2$).

Процедура мечения прекурсора ^{68}Ga происходит в водном растворе при 90°C с 50 мкл кондиционированного (предварительно очищенного от примесей и сконцентрированного) элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Выход реакции мечения составлял $94 \pm 2\%$ через пять минут. Радиохимическая чистота продукта после твердофазной экстракции составляла более 98% (радио-ТСХ). Полученный препарат растворяли в фосфатном буфере ($\text{pH}=7,4$) и пропускали через стерилизующий фильтр. *In vitro* испытания на клеточной линии глиобластомы F98 показали неспецифическое непрерывно увеличивающееся клеточное поглощение [^{68}Ga] $\text{Ga-DO}_2\text{A-}(\text{OBu-L-tyr})_2$ в течение 90 мин, которое снижалось в присутствии смеси L-триптофана, L-серина и 2-аминобицикло-(2,2,1)-гептан-2-карбоксимовой кислоты (BCH). Предложенный авторами химический подход и результаты

испытаний служат весомыми аргументами в пользу разработки новых ПЭТ-индикаторов, визуализирующих опухоли по их аминокислотному метаболизму.

Разработка специфичного радиофармпрепарата на основе ^{68}Ga -DOTA-Re(Arg11)CCMSH, аналога MC1-рецепторов, экспрессируемых клетками меланомы

Меланома – самый агрессивный вид эпителиальной опухоли. К сожалению, существующие на сегодняшний день средства в большинстве случаев не позволяют обнаружить меланому на ранних стадиях, когда лечение может быть максимально эффективным. α -Меланоцит-стимулирующий гормон (α -MSH) регулирует биологическую выработку пигментов в эпидермисе, коже и роговице глаза. Этот гормон заинтересовал исследователей ввиду его способности связываться с рецепторами меланокортина-1, экспрессируемого клетками меланомы. Первые исследования были проведены Бугатти с соавт. [87], Бардом с соавт. [88] и Врейгтом с соавт. [89], породив интерес многих исследователей к использованию различных аналогов α -MSH для диагностики меланомы. Исследования синтеза меченых производных α -MSH начались с ДТПА-конъюгированного α -MSH, меченого ^{111}In , затем был синтезирован ^{111}In -DOTA- α -MSH. Многие из синтезированных аналогов показали неспецифическое связывание, высокое почечное накопление и нефротоксичность.

Фрадево и соавт. [90] проанализировали в своей работе различные варианты конъюгирования (различные комплексные модели с хелатирующими агентами (DOTA), гидрофобность и полный заряд DOTA-NAPamide) для определения негативных свойств ^{111}In -DOTA- α -MSH и возможности снижения его почечного накопления. Ченг и др. [91] на биологических моделях показали потенциальную возможность использования ^{64}Cu -DOTA-NAPamide для клинического скрининга больных и терапии меланомы.

Исходя из проведенных исследований, наибольший интерес представляет металлоциклический- α -MSH пептид – 11-аминокислотный аналог α -MSH гормона в комплексе с неактивным металлом рением, присутствие которого делает это соединение не только химически и протеолитически устойчивым, но и крайне биологически активным. Кроме того, в данном соединении лизин в положении 11 был заменен аргинином, что позволило значительно снизить неспецифическое почечное накопление при неизменном накоплении в опухоли. Это соединение, конъюгированное с DOTA, показало чрезвычайно высокое и специфичное накопление в клетках мела-

номы и низкую почечную задержку при мечении радионуклидами ^{212}Pb и ^{177}Lu , что говорит о возможности их применения для радионуклидной терапии метастазов меланомы. Проведенные группой колумбийских ученых исследования [92] показали, что биоконъюгат ^{68}Ga -DOTA-Re(Arg11)CCMSH является потенциальным ПЭТ-индикатором для раннего обнаружения метастазов меланомы. Из всех возможных меченых соединений DOTA-Re(Arg11)CCMSH, его комплекс с ^{68}Ga показал самые высокие значения КДН опухоль/мышцы, опухоль/кожа и опухоль/кровь (при подобных КДН опухоль/почки). Авторы детально проработали эффективную методику мечения и очистки РФП. Радиохимическая чистота всегда была выше 92 %. Синтезированный РФП устойчив при комнатной температуре более четырех часов. Также авторы отмечают, что существуют лучшие хелатирующие агенты для ^{68}Ga , но их поведение с α -MSH еще не изучено.

^{68}Ga -DOTA-связанный пептид белка сосудистой адгезии (VAP-1): потенциальный ПЭТ-индикатор для диагностики остеомиелита

Своевременная идентификация и локализация очагов инфекционно-воспалительных заболеваний в организме крайне важны для успешного лечения. Традиционные методики (КТ, МРТ и УЗИ) не способны идентифицировать такие очаги на ранних стадиях, когда лечение может оказаться наиболее эффективным. Хотя сцинтиграфическое отображение инфекционных очагов при помощи ^{67}Ga -цитрата и находит свое применение, «золотым стандартом» такого рода диагностики считается визуализация при помощи меченых лейкоцитов. Однако процесс мечения лейкоцитов занимает достаточно долгое время и представляет риск для медперсонала при контакте с кровью, инфицированной, например, ВИЧ или гепатитом В. За два прошедших десятилетия было синтезировано немалое количество соединений для идентификации инфекционно-воспалительных очагов, но ни одно из них не обладало требуемыми диагностическими и биологическими свойствами. Особенно сложной задачей является диагностика ранних стадий остеомиелита.

Белок сосудистой адгезии (VAP-1) играет ключевую роль в цитологическом обороте и «привлечении» лейкоцитов (в частности, T-лейкоцитов) к очагам воспалительных процессов. VAP-1 практически не присутствует в эндотелии здоровых тканей, однако при наличии воспалительного процесса происходит его перемещение из внутриклеточных источников к поверхности клеток. Такая специфическая функциональность этого белка сделала его объектом синтеза РФП. Группе исследователей из Финляндии удалось

синтезировать биоконъюгат ^{68}Ga -DOTA-VAP-P1 (VAP-P1 – наиболее селективный аналог белка) [93]. Разработчики освоили технологию синтеза РФП (радиохимическая чистота $\geq 95\%$; время синтеза 17 мин), а также провели *in vivo* и *in vitro* исследования динамики распространения и накопления препарата. Препарат обнаружил высокую гидрофильность. Стабильность препарата в физиологическом растворе, человеческой и крысиной плазме после четырехчасового инкубирования составила 93 %, 88 % и 87 % соответственно. 80 %-ная экскреция препарата почками наблюдалась через 15 мин после инъекции. *In vivo* распределение ^{68}Ga -DOTA-VAP-P1 было определено посредством динамической ПЭТ и показало высокую скорость накопления в почках, печени и мочевом пузыре. Временные кривые изменения активности в сердце, печени, почках и мочевом пузыре показали быструю почечную экскрецию препарата. Кроме того, ПЭТ выявила явное накопление препарата в лимфоидных органах и слизистой оболочке носовой полости.

In vivo накопление ^{68}Ga -DOTA-VAP-P1 в очаге инфекционного воспаления было продемонстрировано на биологической модели остеомиелита. Наблюдалась четкая визуализация очага воспаления с низким фоновым отношением. Максимальный уровень накопления препарата наблюдался через 10 мин после инъекции (в то время как для ^{18}F -ФДГ это время составило 50 мин). Таким образом, полученный РФП показал высокую специфичность, быстрое накопление в очагах инфекционного воспаления, их визуализацию и быстрое выведение из организма.

Заключение

Результаты, получаемые при испытаниях тех или иных меченых биоконъюгатов на биологических моделях (главным образом, крысах), не гарантируют аналогичного поведения этих веществ в человеческом организме. Однако интересные наработки и оптимистичные первичные результаты в области синтеза и исследования различных ^{68}Ga -РФП дают надежду на то, что в скором времени появятся реальные и по-новому эффективные препараты, которые будут иметь огромное значение и займут достойное место в клинической практике.

Результаты Первого всемирного конгресса по ^{68}Ga и пептидной рецепторной терапии (*1st World Congress on Ga-68 and Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRNT)*), прошедшего с 23 по 26 июня 2011 года [41], показывают, что с каждым годом интерес к РФП на основе ^{68}Ga растет в геометрической прогрессии и все больше научных и медицинских центров во всем мире подключаются к этим исследованиям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Lederer C.M., Shirley V.S. Table of Isotopes. 7th Ed., 1978, 1632 pp.
2. Audi G., Bersillon O., Blachot J. A. et al. The Nubase evaluation of nuclear and decay properties. // Nucl. Phys. A, 2003, **729**, No. 1, P. 3–128.
3. Health Physics & Radiological Health Handbook. 3rd ed. – Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1998, P. 6–53.
4. Bartholoma M. D., Louie A. S., Valliant J. F., Zubieta J. Technetium and gallium derived radiopharmaceuticals: comparing and contrasting the chemistry of two important radiometals for the molecular imaging era. // Chem. Rev. 2010, **110**, P. 2903–2920.
5. Edwards C.L. Tumor scanning with ⁶⁷Ga citrate. // J. Nucl. Med., 1969, **10**, No. 2, P. 103–105.
6. Green M.A.; Welch M.J. Gallium radiopharmaceutical chemistry. // Int. J. Rad. Appl. Instrum., 1989, **16**, P. 435–438.
7. Ugura O., Kotharib P.J., Finn R.D. et al. Ga-66 labeled somatostatin analogue DOTA-DPhe1-Tyr3-octreotide as a potential agent for positron emission tomography imaging and receptor mediated internal radiotherapy of somatostatin receptor positive tumors. // Nucl. Med. and Biol., 2002, **29**, P. 147–157.
8. Zweit J., Sharma H., Downey S. Production of gallium-66, a shortlived, positron emitting radionuclide. // Int. J. Rad. Appl. Instrum. A, 1987, **38**, P. 499–501.
9. Valk P.E., Bailey D.L., Townsend D.W., Maisey M.N. Metal radionuclides for PET imaging. // In: «Positron Emission Tomography: Basic Science and Clinical Practice». – London Ltd.: Springer-Verlag, 2003, P. 251–264.
10. Raymond L.H. The medical use of gallium radionuclides: a brief history with some comments. // Semin. Nucl. Med., 1978, **8**, No. 3, P. 183–191.
11. Dudley H.C. et al. Deposition of radiogallium ⁷²Ga in skeletal tissues. // J. of Pharmacol. Exp. Ther., 1949, **96**, P. 224–227.
12. Ter-Pogossian M.M., Raichle M.E., Sobel B.E. Positron emission tomography. // Sci. Amer. 1980, **243**, P. 170–181.
13. Maecke H.R., Andru J.P. ⁶⁸Ga-PET radiopharmacy: a generator-based alternative to ¹⁸F-radiopharmacy in book PET chemistry. // Ernst Schering Res. Found. Workshop, 2007, **64**, P. 215–242.
14. Левин В.И. Получение радиоактивных изотопов. – М., 1972.
15. Левин В.И., Соколов С.В. Генератор галлия-68. // Радиохимия, 1970, № 12, С. 505–509.
16. Gleason G.I. A positron cow. // Int. J. Appl. Radiat. Isotopes, 1960, **8**, P. 90–94.
17. Green M.W., Tucker W.D. An improved gallium-68 cow. // J. Appl. Radiat. Isotop., 1961, **12**, P. 62–64.
18. Yano Y., Anger H.O. A gallium-68 positron cow for medical use. // J. Nucl. Med., 1964, **5**, P. 484–487.
19. Fani M., Andre J.P., Maecke H.R. ⁶⁸Ga-PET: a powerful generator-based alternative to cyclotron-based PET radiopharmaceuticals. // Contrast Media Mol. Imaging, 2008, **3**, No. 2, P. 67–77.
20. Кодина Г.Е., Козлова М.Д., Малинин А.Б. и соавт. Патент РФ № 2126271 «Радионуклидный генератор ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga для получения физиологически приемлемого раствора». Приоритет от 14.05.1998; рег. 20.02.99, бюлл. № 5.
21. Schibli R., Schwartzbach R., Alberto R. et al. Steps toward high specific activity labeling of biomolecules for therapeutic application: preparation of precursor [¹⁸⁸Re(H₂O)₃(CO)₃]⁺ and synthesis of tailor-made bifunctional ligand systems. // Bioconjugate Chem., 2002, **13**, P. 750–755.
22. Harris W.R., Pecoraro V.L. Thermodynamic binding constants for gallium transferrin. // Biochemistry, 1983, **22**, P. 292–299.
23. Struthers H., Spingler B., Mindt T.L., Schibli R. “Click-to-Chelate”: design and incorporation of triazole-containing metal-chelating systems into biomolecules of diagnostic and therapeutic interest. // Chemistry-A Eur. J., 2008, **14**, P. 6173–6183.
24. Bandoli G., Dolmella A., Tisato F. et al. Mononuclear six-coordinated Ga(III) complexes: A comprehensive survey. // Coord. Chem. Rev., 2009, **253**, P. 56–77.
25. Yang D.J., Azhdarinia A., Kim E.E. Tumor specific imaging using Tc-99m and Ga-68 labeled radiopharmaceuticals. // Curr. Med. Imaging Rev., 2005, **1**, P. 25–34.
26. Anderson C.J.; Welch M.J. Radiometal-labeled agents (non-technetium) for diagnostic imaging. // Chem. Rev., 1999, **99**, No. 9, P. 2219–2234.
27. Liu S. Bifunctional coupling agents for radiolabeling of biomolecules and target-specific delivery of metallic radionuclides. // Adv. Drug Delivery Rev., 2008, **60**, P. 1347–1370.
28. Waldherr C., Pless M., Maecke H.R. et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumor after 7.4 GBq Y-DOTATOC. // J. Nucl. Med., 2002, **43**, P. 610–616.
29. Chapon C., Lemaire L., Franconi F. et al. Assessment of myocardial viability in rats: Evaluation of a new method using superparamagnetic iron oxide nanoparticles and Gd-DOTA at high magnetic field. // Magn. Reson. Med., 2004, **52**, P. 932–936.
30. Gari H., Sieckman G.L., Hoffman T.J. et al. // Bioconj. Chem., 2002, **13**, P. 224–231.
31. Heppeler A., Froidevaux S., Maecke H.R. et al. Radiometal labeled macrocyclic chelator derivatised somatostatin analogue with tumor targeting properties and

- potential for receptor mediated internal radiotherapy. // Chemistry-A Eur. J., 1999, **5**, P. 1974–1981.
32. *Viola N.A., Rarig R.S.Jr., Ouellette W., Doyle R.P.* Synthesis, structure and thermal analysis of the gallium complex of 1,4,7,10 tetraazacyclo-dodecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid (DOTA). // Polyhedron, 2006, **25**, P. 3457–3462.
 33. *Delgado R., da Silva F.* Metal complexes of cyclotetraazatetraacetic acids. // Talanta, 1982, **29**, P. 815–822.
 34. *Andre J.P., Maecke H.R. et al.* 1,4,7-Triazacyclononane-1-succinic acid-4,7-diacetic acid (NODASA): a new bifunctional chelator for radio gallium-labelling of biomolecules. // Chem. Commun., 1998, **12**, P. 1301–1302.
 35. *Andre J.P., Maecke H.R., Kaspar A. et al.* // Inorg. Biochem., 2002, **88**, P. 1–6.
 36. *Andre J.P., Maecke H.R.* NMR spectroscopy of group 13 metal ions: biologically relevant aspects. // J. Inorg. Biochem., 2003, **97**, No. 4, P. 315–323.
 37. *Velikyán I., Beyer G.J., Bergström-Pettermann E. et al.* Microwave-supported in the performance of ⁶⁸Ga-labeled peptide. // Nucl. Med. Biol., 2008, **35**, P. 529–536.
 38. *Rösch F., Riss P.J.* The renaissance of the ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga radionuclide generator initiates new development in ⁶⁸Ga radiopharmaceutical chemistry. // Current Topics in Med. Chem., 2010, **10**, P. 1633–1668.
 39. *Fania M., Andre J.P. and Maecke H.R.* ⁶⁸Ga-PET: a powerful generator-based alternative to cyclotron-based PET radiopharmaceuticals. // Contrast Media Mol. Imaging, 2008, **3**, P. 67–77.
 40. Abstracts of 1st World Congress on Ga-68 and Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRNT). // World J. Nucl. Med., 2011, **10**, No. 1, P. 25–107.
 41. *Булатов А.А.* Эндокринология и метаболизм. Т. 1–2. Пер. с англ. – М., 1985, 763 с.
 42. *Krenning E.P., Bakker W.H., Breeman W.A.P. et al.* Localisation of endocrine-related tumors with radioiodinated analogue of somatostatin. // Lancet, 1989, **1**, P. 242–244.
 43. *E.P. Krenning, D.J. Kwkkeboom, W.H. Bakker et al.* Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe] - and [¹²³I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. // Eur. J. Nucl. Med., 1993, **20**, P. 716–731.
 44. *Cescato R., Schulz S., Waser B. et al.* Internalization of sst2, sst3, and sst5 receptors: effects of somatostatin agonists and antagonists. // J. Nucl. Med., 2006, **47**, P. 502–511.
 45. *Boy Ch., Heusner T.A., Poeppel T.D. et al.* ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT and somatostatin receptor (sst1–sst5) expression in normal human tissue: correlation of sst2 mRNA and SUV_{max}. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2011, **38**, No. 7, P. 1224–1236.
 46. *Froidevaux S., Eberle A.N.* Somatostatin analogs and radiopeptides in cancer therapy. // Biopolymers (Peptide Sci.), 2002, **66**, P. 161–183.
 47. *Ambrosinia V., Campanab D., Tomassettib P.* PET/CT with ⁶⁸Gallium-DOTA-peptides in NET: An overview. // Eur. J. Radiol., doi:10.1016/j.ejrad.2010.07.022 (Article in Press).
 48. *Modlin I.M., Kidd M., Latich I. et al.* Current status of gas- trointestinal carcinoids. // Gastroenterology, 2005, **128**, No. 6, P. 1717–1751.
 49. *Taal B.G., Visser O.* Epidemiology of neuroendocrine tumours. // Neuroendocrinol., 2004, **80**, No. 1, P. 3–7.
 50. *Reubi J.C.* Neuropeptide receptors in health and disease: the molecular basis for *in vivo* imaging. // J. Nucl. Med., 1995, **36**, P. 1825–1835.
 51. *Jensen R.T.* Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. // In: “Harrison’s Principles of Internal Medicine.” Ed. by *D.L. Kasper, A.S. Fauci, D.L. Longo et al.* – McGraw-Hill, No. 16, 2005, 105 pp.
 52. *Sundin A., Garske U., Orlefors H.* Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 2007, **21**, P. 69–85.
 53. *Ramage J.K., Davies A.H., Ardill J. et al.* UKNET work for neuroendocrine tumours, guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. // Gut, 2005, **54**, No. 4, P. 1–16.
 54. *Adams S., Baum R., Rink T. et al.* Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumors. // Eur. J. Nucl. Med., 1998, **25**, P. 79–83.
 55. *Antunes P., Ginj M., Zhang H. et al.* Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2007, **34**, P. 982–993.
 56. *Гельфанд Б.П., Бурневич С.З., Гройзик К.Л.* Препараты соматостатина в неотложной панкреатологии: состояние и перспектива. // Вестник интенсивной терапии, 1998, № 3, С. 19–24.
 57. *Cescato R., Schulz S., Waser B. et al.* Internalization of sst2, sst3, and sst5 receptors: effects of somatostatin agonists and antagonists. // J. Nucl. Med., 2006, **47**, P. 502–511.
 58. *Storch D., Behe M., Walter M.A. et al.* Evaluation of [^{99m}Tc/EDDA/HYNIC0]octreotide derivatives compared with [¹¹¹In-DOTA0,Tyr3,Thr8]octreotide and [¹¹¹In-DTPA0]octreotide: does tumor or pancreas uptake correlate with the rate of internalization. // J. Nucl. Med., 2005, **46**, P. 1561–1569.
 59. *Hofmann M., Maecke H., Burner R. et al.* Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET ra-

- dioligand ^{68}Ga -DOTATOC: preliminary data. // *Eur. J. Nucl. Med.*, 2001, **28**, P. 1751–1757.
60. Kowalski J., Henze M., Schuhmacher J. et al. Evaluation of positron emission tomography imaging using ^{68}Ga -DOTA-D Phe (1)-Tyr (3)-Octreotide in comparison to ^{111}In -DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. // *Mol. Imaging Biol.*, 2003, **5**, P. 42–48.
 61. Gabriel M., Decristoforo C., Kendler D. et al. ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. // *J. Nucl. Med.*, 2007, **48**, P. 508–518.
 62. Putzer D., Gabriel M., Henninger B. et al. Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor: ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy. // *J. Nucl. Med.*, 2009, **50**, P. 1214–1221.
 63. Pettinato C., Sarnelli A., Di Donna M. et al. ^{68}Ga -DOTANOC: biodistribution and dosimetry in patients affected by neuroendocrine tumors. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2008, **35**, P. 72–79.
 64. Ambrosini V., Tomassetti P., Castellucci P. et al. Comparison between ^{68}Ga -DOTA-NOC and ^{18}F -DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuroendocrine tumours. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2008, **35**, P. 1431–1438.
 65. Fanti S., Ambrosini V., Tomassetti P. et al. Evaluation of unusual neuroendocrine tumours by means of ^{68}Ga -DOTA-NOC PET. // *Biomed. Pharmacother.*, 2008, **62**, P. 667–671.
 66. Prasad V., Ambrosini V., Hommann M. et al. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using ^{68}Ga -DOTA-NOC receptor PET/CT. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2010, **37**, P. 67–77.
 67. Raber M.N., Faintuch J., Abbruzzese J.L. et al. Continuous infusion 5-fluorouracil, etoposide and cis-diamminedichloroplatinum in patients with metastatic carcinoma of unknown primary origin. // *Ann. Oncol.*, 1991, **2**, P. 519–520.
 68. Ambrosini V., Campana D., Bodei L. et al. ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. // *J. Nucl. Med.*, 2010, **51**, P. 669–673.
 69. Reubi J.C., Schar J.C., Waser B. et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes sst1-sst5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. // *Eur. J. Nucl. Med.*, 2000, **27**, P. 273–282.
 70. Srirajaskanthan R., Kayani I., Quigley A.M. et al. The role of ^{68}Ga -DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ^{111}In -DTPA octreotide scintigraphy. // *J. Nucl. Med.*, 2010, **51**, P. 875–882.
 71. Haug A., Auernhammer C.J., Wängler B. et al. Intraindividual comparison of ^{68}Ga -DOTA-TATE and ^{18}F -DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, **36**, P. 765–770.
 72. Laverman P., William J. McBride. A novel facile method of labeling octreotide with ^{18}F -fluorine. // *J. Nucl. Med.*, 2010, **10**, P. 315–317.
 73. von Falck C., Boerner A.R., Galanski M., Knapp W.H. Neuroendocrine tumour of the mediastinum: fusion of ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT datasets demonstrates different degrees of differentiation. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2007, **34**, P. 812.
 74. Kayani I., Bomanji J.B., Groves A. et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ^{68}Ga -DOTATATE (DOTA-DPhe1, Tyr3-octreotate) and ^{18}F -FDG. // *Cancer*, 2008, **112**, P. 2447–2455.
 75. Koukouraki S., Strauss L.G., Georgoulas V. et al. Comparison of the pharmacokinetics of ^{68}Ga -DOTATOC and ^{18}F -FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for ^{90}Y -DOTATOC therapy. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2006, **33**, P. 1115–1122.
 76. Fani M., Del Pozzo L., Abiraj K. Development of ^{64}Cu - and ^{68}Ga -somatostatin receptor antagonists for improved PET imaging. // *J. Nucl. Med.*, 2011, **52**, P. 1491–1496.
 77. Maecke H. Ga-68-labeled peptides targeting G-protein coupled receptors: agonists versus antagonists. Abstracts of 1st World Congress on Ga-68 and Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRNT). // *World J. Nucl. Med.*, 2011, **10**, No. 1, P. 31–35.
 78. Beer A.J., Grosu A.L., Carlsen J. et al. [^{18}F]galacto-RGD positron emission tomography for imaging of $\alpha_v\beta_3$ expression on the neovasculature in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. // *Clin. Cancer Res.*, 2007, **13**, P. 6610–6616. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-0528.
 79. Beer A.J., Haubner R., Sarbia M. et al. Positron emission tomography using [^{18}F]Galacto-RGD identifies the level of integrin $\alpha_v\beta_3$ expression in man. // *Clin. Cancer Res.*, 2006, **12**, P. 3942–3949. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-0266.
 80. Haubner R., Weber W.A., Beer A.J. et al. Noninvasive visualization of the activated $\alpha_v\beta_3$ integrin in cancer patients by positron emission tomography and [^{18}F]galacto-RGD. // *PLoS Med.*, 2005, **2**, P. 70. doi:10.1371/journal.pmed.0020070.
 81. Kenny L.M., Coombes R.C., Oulie I. et al. Phase I trial of the positron-emitting Arg-Gly-Asp (RGD) peptide radioligand ^{18}F -AH111585 in breast cancer patients. // *J. Nucl. Med.*, 2008, **49**, P. 879–886. doi:10.2967/jnuclmed.107.049452.

82. *Cornelio D.B., Roesler R., Schwartzmann G.* Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target in experimental anticancer therapy. // *Ann. Oncol.*, 2007, **18**, P. 1457–1466. doi:10.1093/annonc/mdm058.
83. *Dimitrakopoulou-Strauss A., Hohenberger P., Haberkorn U., Macke H.R. et al.* ⁶⁸Ga-labeled bombesin studies in patients with gastrointestinal stromal tumors: comparison with ¹⁸F-FDG. // *J. Nucl. Med.*, 2007, **48**, P. 1245–1250. doi:10.2967/jnumed.106.038091.
84. *Zhaofei Liu, Gang Niu, Fan Wang, Xiaoyuan Chen.* ⁶⁸Ga-labeled NOTA-RGD-BBN peptide for dual integrin and GRPR-targeted tumor imaging. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 2009, **36**, P. 1483–1494.
85. *Burchardt C., Riss P.J., Roesch F. et al.* [⁶⁸Ga]Ga-DO2A-(OBu-L-tyr)₂: Synthesis, ⁶⁸Ga-radiolabeling and *in vitro* studies of a novel ⁶⁸Ga-DO2A-tyrosine conjugate as potential tumor tracer for PET. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, P. 3498–3501.
86. *Bagutti C., Stolz B., Albert R. et al.* ¹¹¹In-DTPA labeled analogues for alpha-melanocyte-stimulating hormone for melanoma targeting: receptor binding *in vitro* and *in vivo*. // *Int. J. Cancer.*, 1994, **58**, P. 749–750.
87. *Bard D.R., Knight C.G., Page-Thomas D.P.* A chelating derivative of α-melanocyte stimulating hormone as a potential imaging agent for malignant melanoma. // *Brit. J. Cancer.*, 1990, **62**, P. 919–922.
88. *Wraight E.P., Bard D.R., Maughan T.S., Knight C.G., Page-Thomas D.P.* The use of a chelating derivative of alpha-melanocyte stimulating hormone for the clinical imaging of malignant melanoma. // *Brit. J. Radiol.* 1992, **65**, P. 112–118.
89. *Froidevaux S., Calame-Christe M., Tanner H. et al.* A novel DOTA-α-melanocyte-stimulating hormone analog for metastatic melanoma diagnosis. // *J. Nucl. Med.*, 2002, **43**, P. 1699–706.
90. *Cheng Z., Xiong Z., Subbarayan M. et al.* ⁶⁴Cu-labeled alpha-melanocyte-stimulating hormone for micro-PET imaging of melanocortin 1 receptor expression. // *Bioconjug. Chem.*, 2007, **18**, P. 765–72.
91. *Cantorias M.V., Figueroa S.D., Quinn T.P. et al.* Development of high-specific-activity ⁶⁸Ga-labeled DOTA-rhenium-cyclized α-MSH peptide analog to target MC1 receptors overexpressed by melanoma tumors. // *Nucl. Med. Biol.*, 2009, **36**, P. 505–513.
92. *Ujula T., Salomäki S., Virsu P. et al.* Synthesis, ⁶⁸Ga labeling and preliminary evaluation of DOTA peptide binding vascular adhesion protein-1: a potential PET imaging agent for diagnosing osteomyelitis. // *Nucl. Med. Biol.*, 2009, **36**, P. 631–641.

Поступила: 19.04.2011

Принята к публикации: 14.09.2011