

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.65-002-006

ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ТЕРАНОСТИЧЕСКИХ ПАР РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Великова М. В., Тимофеев В. В., Рыжкова Д. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Великова Мария Викторовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: mariavelikova07@gmail.com

Статья поступила в редакцию 12.03.2023
и принята к печати 07.04.2023.

РЕЗЮМЕ

В настоящее время рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Ежегодно в мире выявляется свыше 400 000 случаев рака предстательной железы; в ряде стран он занимает в структуре онкологических заболеваний второе или третье место. Перспективной технологией диагностики и лечения онкологических заболеваний в ядерной медицине является радиотераностика — комплексный подход, сочетающий в себе диагностику и терапию с помощью одной химической молекулы, но различных радиоизотопов. Для РПЖ используют диагностический радиоизотоп ^{68}Ga и терапевтические изотопы — ^{177}Lu и ^{225}Ac . В статье рассматриваются современные технологии получения радиофармацевтических препаратов для диагностики и радионуклидной терапии РПЖ с помощью тераностических пар на основе изотопов $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$, а также перспективы синтеза новых терапевтических радиофармацевтических лекарственных препаратов, меченных изотопом ^{177}Lu .

Ключевые слова: ГРП, ПСМА, ПЭТ/КТ, радиофармацевтические лекарственные препараты, рак предстательной железы, тераностика.

Для цитирования: Великова М.В., Тимофеев В.В., Рыжкова Д.В. Технологии получения тераностических пар радиофармацевтических лекарственных препаратов для диагностики и лечения рака предстательной железы: обзор литературы. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(3):172-185. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-172-185.

APPROACHES TO THE PRODUCTION OF THERANOSTIC COUPLES OF RADIOPHARMACEUTICALS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PROSTATE CANCER: A LITERATURE REVIEW

Velikova M. V., Timofeev V. V., Ryzhkova D. V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Velikova Mariia V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: mariavelikova07@gmail.com

Received 12 March 2023; accepted 07 April 2023.

ABSTRACT

Currently, prostate cancer (PC) is one of the most common malignant neoplasms in men. More than 400,000 cases of prostate cancer are diagnosed annually in the world; in a number of countries, it occupies the second or third place in the structure of oncological diseases. A promising technology for the diagnosis and treatment of oncological diseases in nuclear medicine is radiotheranostics as an integrated approach that combines diagnostics and therapy using a single chemical molecule, but different radioisotopes. For prostate cancer, the diagnostic radioisotope ^{68}Ga and the therapeutic isotopes — ^{177}Lu and ^{225}Ac are used. The article discusses modern technologies for the production of radiopharmaceuticals for the diagnosis and radionuclide treatment of prostate cancer using theranostic pairs based on $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ isotopes, as well as the prospects for the synthesis of new therapeutic radiopharmaceuticals labeled with the ^{177}Lu isotope.

Key words: EMG, PET/CT, prostate cancer, PSMA, radiopharmaceuticals, theranostics.

For citation: Velikova MV, Timofeev VV, Ryzhkova DV. Approaches to the production of theranostic couples of radiopharmaceuticals for the diagnosis and treatment of prostate cancer: a literature review. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):172-185. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-172-185.

Список сокращений: ГРП — гастрин-рилизинг пептид, ДМФА — диметилформамид, КТ — компьютерная томография, мКРРПЖ — метастатический кастрат-резистентный рак предстательной железы, ПСМА — простат-специфический мембранный антиген, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, РПЖ — рак предстательной железы, РФЛП — радиофармацевтический лекарственный препарат.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы все большую популярность в России и за рубежом приобретает тераностика — область медицины, сочетающая в себе терапию и определение опухолевых заболеваний путем использования одной молекулы, меченной радиоизотопами для диагностики (гамма-излучающие изотопы) и лечения (альфа- и бета-излучающие изотопы). Типичными радионуклидными парами для тераностики рака предстательной железы являются диагностический радиоизотоп ^{68}Ga и терапевтические изотопы — бета-излучатель ^{177}Lu и альфа-излучатель ^{225}Ac .

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СПОСОБОВ ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОИЗОТОПА ^{68}Ga

Радиоизотоп ^{68}Ga имеет ультракороткий период полураспада (67,7 мин.), что является преимуществом в медицине, так как этого времени достаточно для синтеза радиофармацевтических препаратов на его основе и выполнения радиоизотопного исследования — позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ).

Радиоизотоп ^{68}Ga можно наработать из ^{68}Zn , используя циклотрон — циклический ускоритель заряженных частиц. На циклотроне радиоизотопы для медицинского применения нарабатывают из нерадиоактивных материалов — мишенного вещества, которое подвергается бомбардировке протонами или дейтронами. Под воздействием пучка заряженных частиц происходит ядерная реакция в атомах мишенного вещества, при этом происходит превращение стабильных химических элементов в радиоактивные. Помимо циклотронного способа, дочерний радиоизотоп ^{68}Ga можно получить из генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, в котором в качестве материнского изотопа используется ^{68}Ge , который в последующем претерпевает распад посредством испускания позитрона (β^+ — 90 %) и электронного захвата с последующим превращением в стабильный изотоп ^{68}Zn . Период полураспада материнского радиоизотопа ^{68}Ge составляет 270,8 дня, что

определяет срок годности медицинского изделия генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ выпускается в России ЗАО «Циклотрон», Обнинск.

Важную роль в получении радиофармпрепаратов на основе изотопа ^{68}Ga играет его радионуклидная чистота при его получении из генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, который в большинстве случаев не может быть напрямую использован для синтеза радиологандов из-за содержащихся примесей катионов металлов в растворе элюата. Касаясь примесного состава элюата ^{68}Ga , следует отметить, что помимо дочернего изотопа в растворе в малом количестве могут присутствовать радионуклидные примеси как материнского изотопа ^{68}Ge (порядок 10^{-3} % от общей активности элюата), так и других конкурирующих катионов металлов в элюате: главным образом, Fe^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , которые препятствуют образованию комплексов $^{68}\text{Ga}^{3+}$ с хелатирующими фрагментами химических предшественников радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), а материнский изотоп ^{68}Ge несет дополнительную дозовую нагрузку на пациента [1].

В литературе описаны три методики для устранения примесей катионов металлов из элюата ^{68}Ga , получившие широкое распространение. Наиболее простой способ — это отбор фракции с максимальной концентрацией ^{68}Ga (фракционирование) [2]. Этот подход уменьшает относительное содержание химических и радионуклидных примесей за счет более высокой удельной активности ^{68}Ga , но не исключает их.

Вторая группа методов основана на сорбции изотопа в виде иона $^{68}\text{Ga}^{3+}$ на катионообменных смолах с последующими промывкой и элюированием. Методы хорошо себя зарекомендовали при очистке от химических примесей Ti^{4+} , Zn^{2+} и Fe^{3+} , а также от материнского ^{68}Ge . Недостаток этого метода в том, что необходимо использовать органические растворители в синтезе РФЛП [3–7]. Радиохимический синтез с использованием обработанного ацетоном ^{68}Ga может обеспечить необходимую радиохимическую чистоту, однако требуются дополнительные этапы очистки, поскольку ацетон не одобрен для медицинского применения. Учитывая ультракороткий период полураспада радиоизотопа ^{68}Ga , дополнительные временные затраты на очистку РФЛП становятся препятствием для его применения.

Группа методов анионообменной очистки основана на способности ^{68}Ga образовывать комплексы $[\text{GaCl}_4]^-$ и $[\text{GaCl}_6]^{3-}$ при смешивании с концентрированными растворами HCl или NaCl . Эти комплексы можно сорбировать на анионообменных смолах, а затем легко разрушать их путем пропускания че-

рез сорбент небольшого количества воды [8–11]. При этом получаемый элюат по своему составу сразу пригоден для мечения пептида без корректировки состава. В ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России разработан способ образования анионных комплексов ^{68}Ga путем его пропускания через слой сухого NaCl с последующим элюированием водой для инъекций, что позволило увеличить выход сорбции и увеличить суммарный выход очищенного радиоизотопа до 80 %. Для этого использовались картриджи увеличенной массы с использованием сорбента Oasis WAX и стандартных колонок для твердофазной экстракции [12].

ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РПЖ занимает второе место в структуре заболеваемости онкологическими патологиями у мужчин, поэтому поиск новых высокоэффективных методов визуализации для первичного опухолевого очага, стадирования и рестадирования РПЖ является актуальной проблемой здравоохранения. Наиболее перспективными представляются методы функциональной визуализации, в том числе гибридные технологии ядерной медицины — ПЭТ-КТ и ПЭТ-МРТ с мечеными лигандами к простат-специфическому мембранному антигену (ПСМА).

Простат-специфический мембранный антиген также известен как фолатгидролаза I, глутаматкарбоксипептидаза II — это интегральный мембранный протеин, впервые обнаруженный в клетках РПЖ линии LNCaP [13]. Антиген в норме экспрессируется на мембранах всех клеток предстательной железы. Гиперэкспрессия ПСМА наблюдается в опухолевых клетках РПЖ. Многочисленные исследования продемонстрировали прямую корреляционную зависимость между гиперэкспрессией ПСМА на поверхности клеток РПЖ и степенью анаплазии первичной опухоли, появлением отдаленных метастазов и переходом заболевания в кастрационно-резистентную форму [14]. Уровень экспрессии данного антигена может служить прогностическим фактором возникновения рецидива заболевания [15]. Следует отметить, что ПСМА не только является тканевым биомаркером РПЖ, но и мишенью для таргетной терапии с помощью лигандов, меченных бета- или альфа-эмиттерами. Поэтому развитие методов получения ПСМА, меченных ^{68}Ga , является актуальным.

В настоящее время предложено множество лигандов к ПСМА, предназначенных для визуализации методом ядерной медицины, среди которых наиболее широкое применение получила ациклическая *N,N'*-бис-[2-гидрокси-5-(карбоксиэтил)бензил]этилендиамин-*N,N'*-диуксусная кислота (PSMA-HBED-CC; ПСМА-11) [16], способная образовывать комплексы с изотопом ^{68}Ga , формула которой представлена на рисунке 1. Этот комплекс успешно используется в медицине для диагностики рака предстательной железы [17, 18].

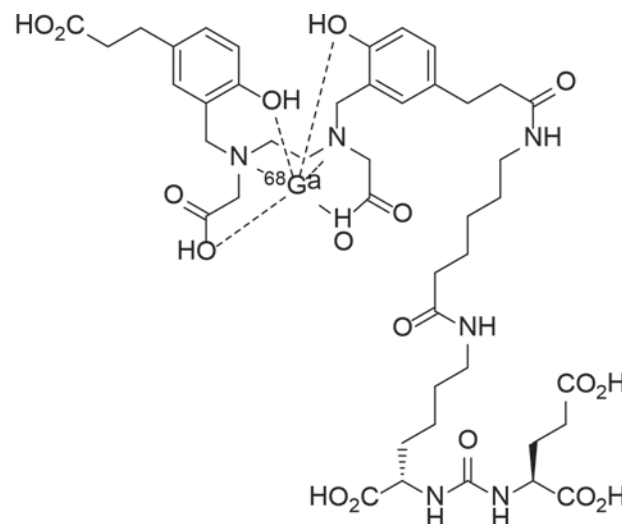


Рис. 1. Структура комплекса ^{68}Ga -ПСМА-11

Отличительными свойствами ^{68}Ga -ПСМА-11 являются сильная аффинность связывания с ПСМА-белком и инкорпорация в клетку РПЖ, что обеспечивает получение диагностического изображения высокого качества. Недавно РФЛП ^{68}Ga -ПСМА-11 был одобрен FDA для его использования в диагностике рака предстательной железы. Структурно лиганд ПСМА-11 состоит из трех частей: производное мочевины (связующее), полученное из природных аминокислот L-лизина и L-глутаминовой кислоты, шестичленный линейный углеводород с функциональностью амина и карбоновой кислоты на конце и специфический хелатор для ^{68}Ga , называемый HBED-CC.

Синтез ПСМА-11 включает в себя создание двух основных фрагментов, спейсера 7 и мочевинового компонента 8, с последующим их связыванием через амидную связь с использованием связующего агента, и полученный аддукт будет впоследствии лигирован с хелатирующим агентом (HBED-CC-трис(трет-бутил)эфиром) (рис. 2).

Соединение 6 может быть получено путем конъюгации кислоты 7 и аминопроизводного мочевины

ного компонента 8 после удаления карбаматной защиты. Кислота 7 может быть получена из коммерчески доступной 6-аминокапроновой кислоты с использованием соответствующего процесса защиты. Компонент мочевины 8 может быть результатом конъюгации соответствующим образом защищенной глутаминовой кислоты и производного лизина с дисукцинимидилмочевиной.

Чтобы убедиться в возможности эффективного введения изотопа ^{68}Ga в структуру, синтезированный ПСМА-11 подвергли радиоактивному мечению с помощью ^{68}Ga . Было обнаружено, что радиохимическая чистота меченого продукта ^{68}Ga -ПСМА-11 составляет $> 95\%$, что свидетельствует о высококачественном продукте, который пригоден для медицинского применения [19].

Несмотря на значимое преимущество в визуализации онкологического процесса перед другими лигандами к ПСМА, оказалось, что химический предшественник ПСМА-11 не способен связываться с терапевтическими радионуклидами (^{177}Lu или ^{225}Ac), поэтому в последние годы широкое применение находит модифицированный 1,4,7,10-тетраазациклододекан- $\text{N,N',N'',N'''}'$ -тетрауксусной кислотой (ДОТА) хелатор ПСМА-617, представленный

на рисунке 3. У ^{68}Ga -ПСМА-617 схожее биораспределение, но его использование требует более длительного протокола сканирования [20, 21].

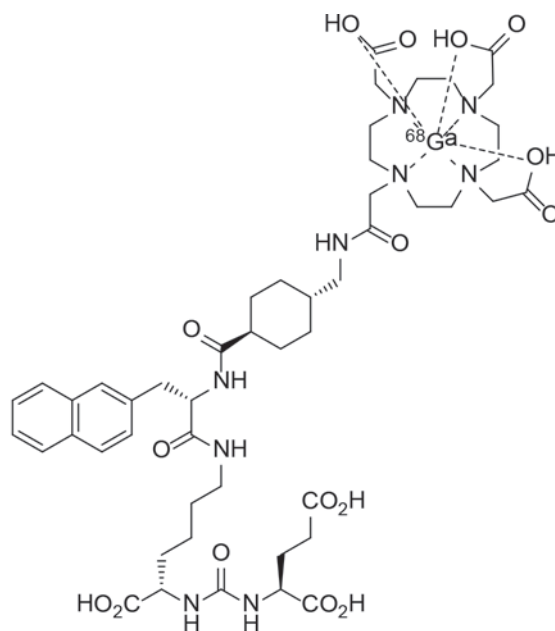


Рис. 3. Структура комплекса ^{68}Ga -ПСМА-617

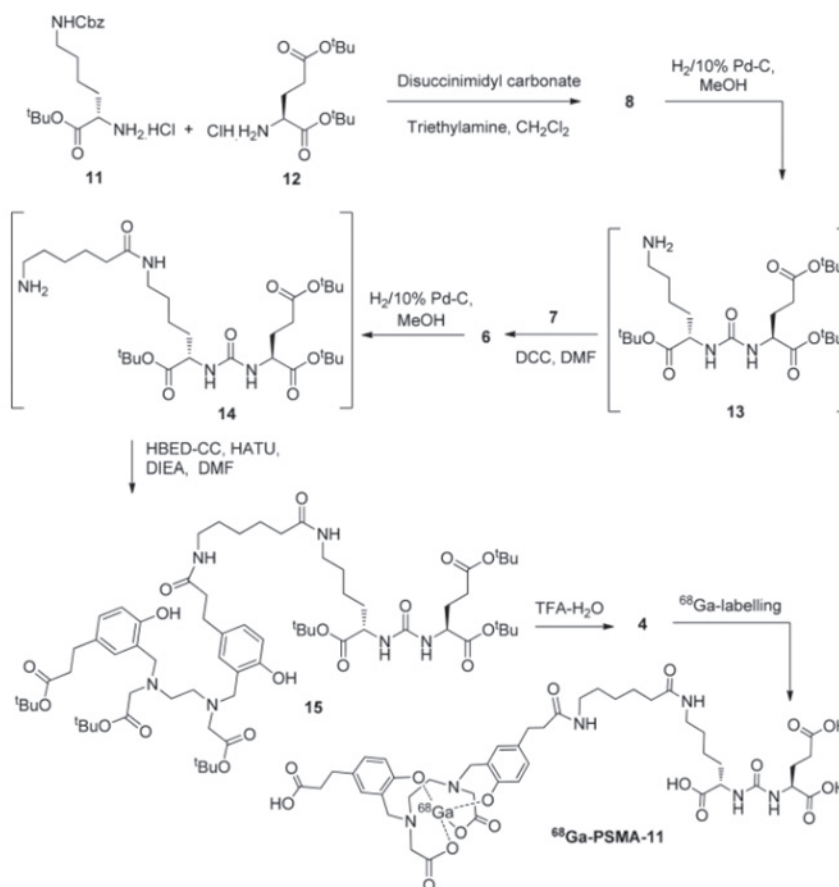


Рис. 2. Синтез ^{68}Ga -ПСМА-11 [19]

В работе [22] проведен анализ публикаций, посвященных информативности ПЭТ с ^{68}Ga -ПСМА в диагностике рака предстательной железы. Чувствительность в обнаружении первичной опухоли составляет 70 %, метастазов в лимфоузлы — 61 %, а специфичность — 84 % и 97 %. Основными причинами низкой чувствительности ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА являются не только малые размеры опухолевого очага, но и низкая экспрессия ПСМА на мембранах опухолевых клеток примерно у 10 % больных раком предстательной железы, резистентные к антиандрогенной терапии формы рака предстательной железы (например, нейроэндокринный рак).

Новым шагом к повышению эффективности ПЭТ-диагностики рака предстательной железы стала разработка меченых соединений на основе гастрин-рилизинг пептида (ГРП), рецепторы к которому также экспрессируются на клетках рака предстательной железы [23]. Гастрин-рилизинг пептид обладает высоким сродством к рецепторам бомбезина BB1 и BB2. В исследовании Minamimoto R. с соавторами (2018 г.) продемонстрирована высокая чувствительность меченого соединения, имеющего тропность к рецепторам ГРП для обнаружения первичного РПЖ — 88 % и для обнаружения метастазов в лимфатических узлах — 70 % [24]. В более раннем исследовании Minamimoto R. с соавторами (2016 г.), выполненном на малой когорте пациентов (7 пациентов), произведено пря-

мое сопоставление результатов ПЭТ-визуализации с мечеными ПСМА и ГРП [25]. При этом не было обнаружено полной сопоставимости полученных результатов, что позволило сделать вывод о необходимости создания соединения — гетеродимера, которое будет иметь аффинность одновременно к ПСМА и ГРП [25].

В последние годы появились публикации о разработке меченных изотопами гетеродимеров на основе лиганда к ПСМА и агониста к ГРП производного от бомбезина (рис. 4) [26–30].

Тем не менее, существенным недостатком агонистов к ГРП является их сильная физиологическая активность и митогенность — индукция клеточного деления, поэтому в настоящее время пристальное внимание сосредоточено на антагонистах к ГРП [31]. Кроме того, было продемонстрировано, что антагонисты ГРП имеют больше сайтов связывания с опухолевой клеткой, чем агонисты, что повышает захват меченого изотопом гетеродимера опухолевым узлом [32].

В публикациях последних лет появились сведения о разработке новых гетеродимеров, которые включают ПСМА-связывающий фрагмент и антагонист ГРП — GRPR RM26, связанный через глутаминовую кислоту, несущую хелатор NOTA, для мечения радиометаллами или тирозин для радиогалогенирования (рис. 5) [33–35].

Меченый гетеродимер, описанный в исследовании Mitran B. с соавторами (2019 г.), продемонстри-

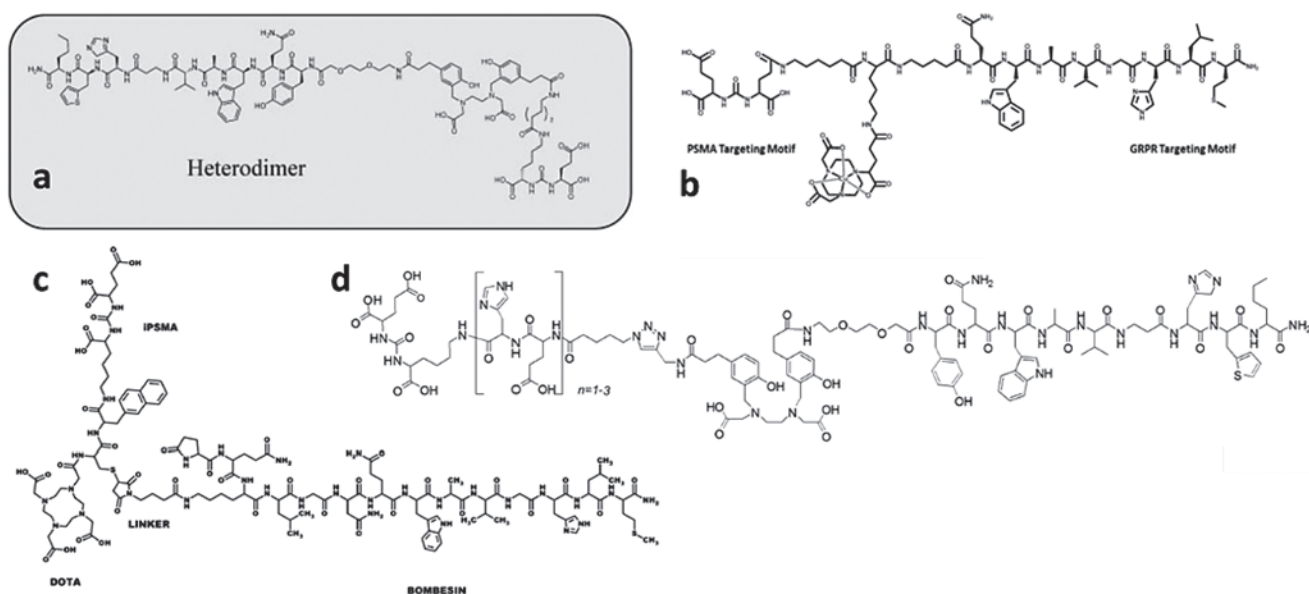


Рис. 4. Гетеродимеры, нацеленные на ПСМА и ГРП на основе агонистов ГРП: а) Glu-urea-Lys(Ahx)-HBED-CC-BZH3; б) DUPA-6-Ahx-(NODAGA)-5-Ava-BBN(7-14)NH₂; в) DOTA-PSMA(inhibitor)-Lys3-bombesin; д) HE0-HE3 [26–29]

ровал специфическое связывание с обеими мишенями: ПСМА и ГРП, однако его сродство к ПСМА было в субмикромольном диапазоне, что привело к низкому накоплению в опухолях, экспрессирующих только ПСМА [34]. Далее, той же группой исследователей были синтезированы три аналога гетеродимеров на основе пептида BQ7800 [35], используя следующие две стратегии для повышения аффинности к ПСМА-связывающего домена, а именно: путем включения фенилаланина, предполагая, что его гидрофобная боковая цепь будет взаимодействовать с Phe546, и Trp541 во входном тоннеле к месту связывания Glu-Ureido ПСМА-связывающего фрагмента и увеличения длины хелатора, который не влияет на сродство к ГРП.

Синтез BQ7810, BQ7812 и BQ7813 проводили на твердой фазе (смола Rink Amide MBHA). Все реакции сочетания проводили в ДМФА с использованием PyBOP и диизопропилэтиламина (DIPEA). После каждого связывания смолу промывали ДМФА, Fmoc удаляли обработкой 20 % пиперидином в ДМФА, и смолу снова промывали ДМФА. Сначала Fmoc-NH-PEG₆-COOH для BQ7810 и Fmoc-O₂Os-OH для BQ7812 и BQ7813 соединяли со связанным со смолой RM26. После этого Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Phe-OH и Fmoc-8-Aoc-OH соединяли по одному для получения BQ7810 и BQ7812, и Fmoc-Lys(Alloc)-OH и Fmoc-8-Aoc-OH соединяли по одному для BQ7813. Перед окончательным удалением Fmoc защитную группу боковой цепи Alloc

на лизине удаляли добавлением PhSiH₃ и Pd(PPh₃)₄ в ДХМ. Реакцию оставляли на 3 часа, и смолу промывали дихлорметаном с последующим сочетанием NOTA-бис(третбутил)эфира, используя те же условия сочетания, что и для других. После этого Fmoc удаляли и на последней стадии связывали R₂-OH. Продукты отделяли от смолы, очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (ОФ-ВЭЖХ) и лиофилизировали с получением 2,7 мг BQ7810, 1,6 мг BQ7812 и 0,93 мг BQ7813 (рис. 6) [35].

Не меченный радиоизотопом гетеродимер BQ7812 продемонстрировал 10-кратное повышение аффинности к ПСМА. Он включает в себя ПСМА-связывающий фрагмент и антагонист ГРП RM26, связанный через глутаминовую кислоту, несущую хелатор NOTA для мечения радиометаллами.

Полученный гетеродимер имеет аффинность одновременно к ПСМА и к ГРП и специфически связывается с обеими клеточными мишенями. Быстрота связывания с биомишенями позволяет использовать его как визуализирующий радиофармацевтический препарат [35, 36].

В ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России совместно с учеными Уппсальского университета (Швеция) разработана технология получения РФЛП ⁶⁸Ga-BQ7812 на основе гетеродимера BQ7812. Технология заключается во включении радиоактивного изотопа ⁶⁸Ga в молекулу гетеродимера BQ7812, которое проходило по радиохимиче-

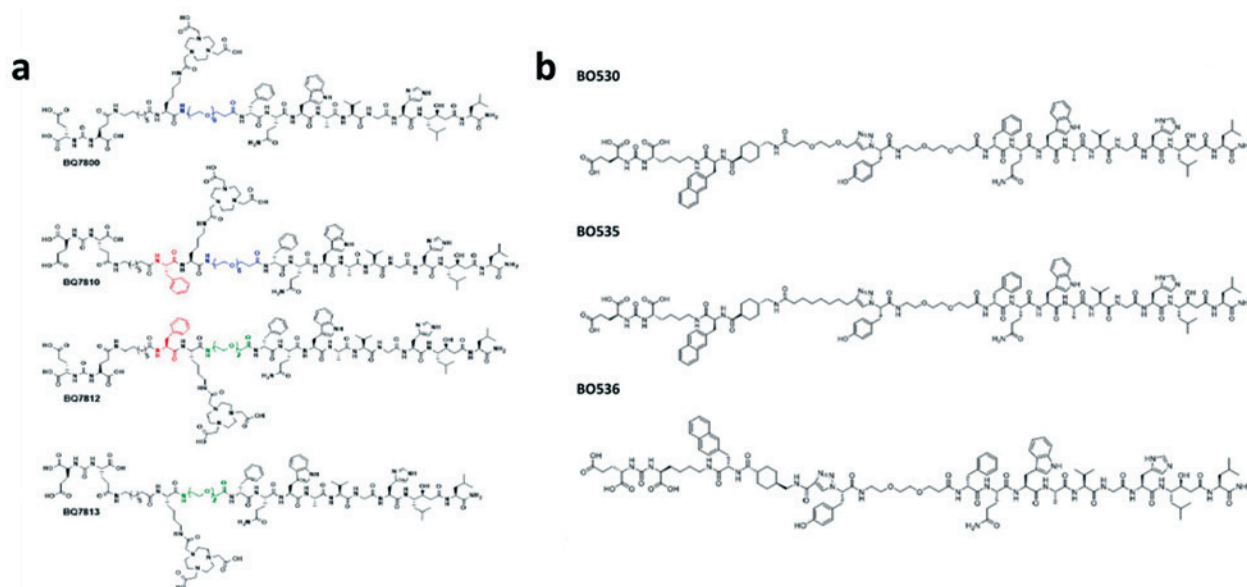


Рис. 5. Гетеродимеры лиганды к ПСМА и ГРП на основе агонистов ГРП:
а) производные NOTA-DUPA-RM26: BQ7800, BQ7810, BQ7812, BQ7813;
б) производные DUPA-X-triazolyl-Tyr-PEG2-RM26 (X=PEG2 (BO530), (CH₂)₈ (BO535), none (BO536)) [33–35]

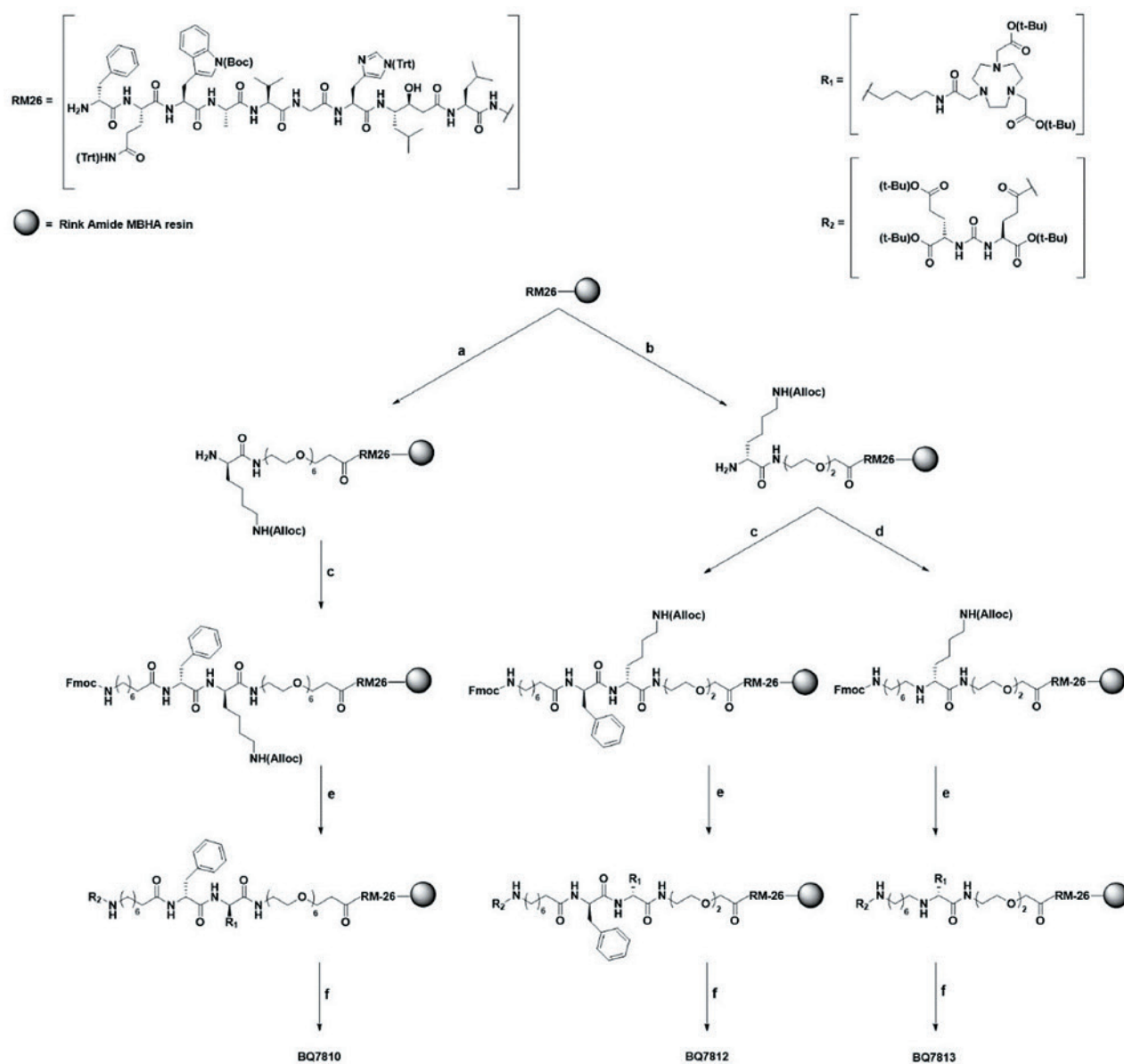


Рис. 6. Твердофазный синтез BQ7810, BQ7812 и BQ7813 с использованием смолы Rink Amide 4-Methylbenzhydrylamine (MBHA) [35]

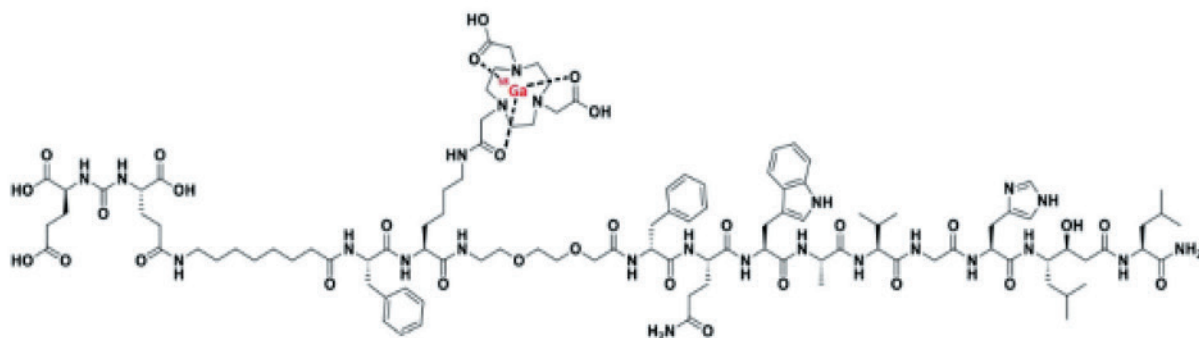


Рис. 7. Химическая формула радиофармацевтического препарата ⁶⁸Ga-BQ7812

ской реакции ионного обмена с радиоактивными металлами. Методика кондиционирования изотопа ^{68}Ga заключалась в элюировании $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ генератора 0,1 М раствором соляной кислоты, затем элюат, содержащий изотоп ^{68}Ga , пропускали последовательно через картридж с нанесенным в твердом агрегатном состоянии хлоридом натрия и через картридж WAX. В результате на картридж WAX осаждались $[\text{}^{68}\text{GaCl}_4]^- / [\text{}^{68}\text{GeCl}_4]^-$ и прочие анионные примеси. Картридж WAX промывали раствором хлорида натрия для удаления примесей, после чего через него пропускали воду для инъекций. При промывании картриджа происходит образование катиона $^{68}\text{Ga}^{3+}$, который впоследствии попадает в реакционный сосуд, установленный в модуле синтеза. В реакционный сосуд также загружается раствор гетеродимера BQ7812 и буферный раствор ацетата натрия для создания приемлемой осмолярности и pH [36]. После инкубации в реакционную смесь добавляется вода для инъекций. В результате синтеза было получено соединение, изображенное на рисунке 7.

ТЕРАНОСТИЧЕСКАЯ ПАРА РАДИОИЗОТОПОВ $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$

Термин «тераностика» включает в себя два понятия — «терапия» и «диагностика». В основе лежит применение химических соединений, которые являются одновременно средством диагностики и лечения. Тераностика в ядерной медицине основана на применении так называемых тераностических пар.

Для ^{68}Ga тераностической парой является бета-излучатель ^{177}Lu или альфа-излучатель ^{225}Ac [37]. Меняя радиоактивную метку в химическом соединении, возможно получить диагностический РФЛП для ПЭТ/КТ и терапевтический эффект от ^{177}Lu или ^{225}Ac за счет их высокой ионизирующей способности. Остальная часть молекулы остается неизменной по своим свойствам и распределяется в организме пациента практически одинаково.

Радиофармацевтические лекарственные препараты, содержащие терапевтические радиоизотопы, селективно накапливаются в пораженных тканях, где бета-излучение в случае ^{177}Lu или альфа-излучение в случае ^{225}Ac оказывает локальное летальное действие на опухолевые клетки, с которыми РФЛП специфически взаимодействует.

Не все хелаторы, способные связаться с изотопом ^{68}Ga , способны связаться с терапевтическим изотопом ^{177}Lu . Например, ^{68}Ga лучше связывается с хелатором NOTA, в то время как для ^{177}Lu более благоприятным для взаимодействия является хелатор DOTA.

Хелатор NOTA (1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусная кислота) быстро и эффективно подвергается радиоактивному мечению при комнатной температуре и отличается высокой стабильностью [38]. Триазациклононановые лиганды демонстрируют высокую конформационную и размерную селективность по отношению к ^{68}Ga (III) из-за меньших размеров соответствующей полости по сравнению с DOTA. Лиганд NOTA и его производные связывают ^{68}Ga (III) в псевдооктаэдрической координации — N_3O_3 с низкой деформацией [39].

Хелатор DOTA (1,4,7,10-тетраазациклодекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота). Металлический центр в комплексе Ga-DOTA инкапсулирован донорным набором N_4O_2 цикленового фрагмента и двух карбоксилатных групп цис-псевдооктаэдрическим способом. Как следствие, комплексы Ga-DOTA имеют отрицательный общий заряд в физиологических условиях. Радиомечение DOTA требует обычного или микроволнового нагрева для достижения адекватных выходов и специфической активности, что ограничивает его применение только термостойкими нацеленными векторами [40].

Термодинамическая стабильность комплекса Ga-NOTA примерно на девять порядков выше, чем Ga-DOTA [41]. Это является следствием встраивания небольшого катиона Ga(III) в полость девятичленного триазамакроцикла NOTA. В то же время катион Lu³⁺ имеет большие размеры, чем катион Ga³⁺, и из-за этих стерических факторов лучше связывается и удерживается хелатором DOTA.

Радиоизотоп ^{177}Lu используется в пептид-рецепторной радионуклидной терапии. Доказана терапевтическая эффективность использования РФЛП на основе лигандов к простат-специфическому мембранному антигену, меченных ^{177}Lu , в терапии метастатического кастрат-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ). Радиофармацевтический лекарственный препарат, недавно одобренный FDA, представляет собой ^{177}Lu -PSMA-617, который считается последним достижением в лечении трудноизлечимой формы метастатического кастрат-резистентного рака предстательной железы.

Структурно матрица ПСМА-617 состоит из двух природных аминокислот, лизина, глутаминовой кислоты, и двух неприродных аминокислот, нафтилаланина, транексамовой кислоты, а также хелатора DOTA. Природные аминокислоты были связаны друг с другом через карбонильную группу, которая образует функциональность мочевины, в то время как неприродные аминокислоты и хелатор были последовательно связаны через боковую аминогруппу лизина.

В данный момент разрабатываются методы синтеза ПСМА-617 (рис. 8, 9). В частности, удобен и экономичен синтез ПСМА-617 с помощью

надлежащим образом защищенных составляющих аминокислот с использованием двух важных синтетических подходов, линейного и конвергентного.

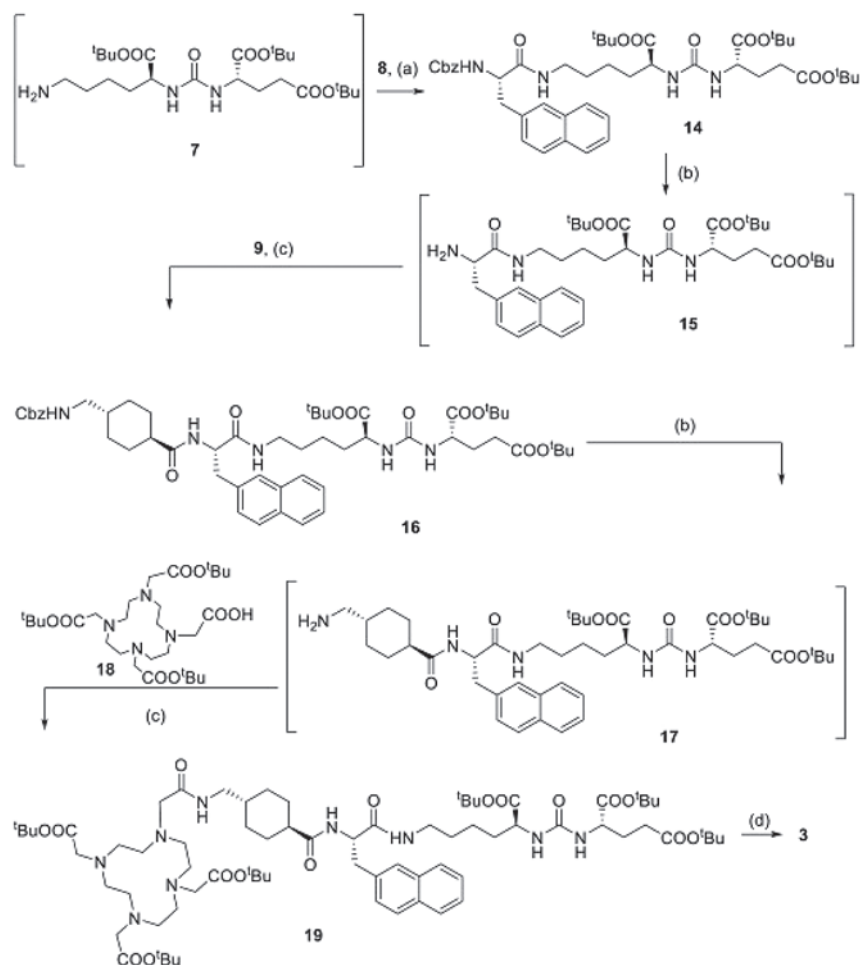


Рис. 8. Линейный синтез ПСМА-617 [42]

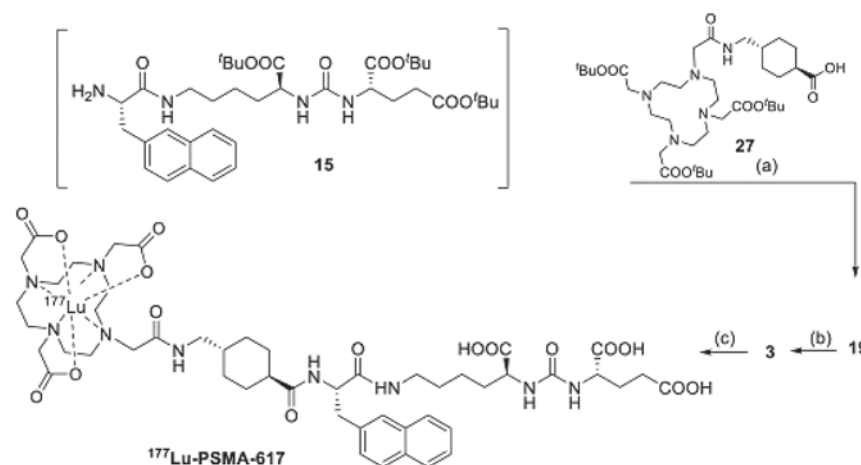


Рис. 9. Конвергентный синтез ПСМА-617 и мечение радионуклидом ^{177}Lu ($^{177}\text{LuCl}_3$, ацетатный буфер, 95 °C) [42]

Общий выход ^{177}Lu -ПСМА-617, достигнутый с помощью конвергентного подхода, был несколько выше, а задействованные химические процессы были менее сложными по сравнению с линейным подходом.

Анализ ВЭЖХ показал радиохимическую чистоту $> 98\%$ для радиофармацевтического препарата ^{177}Lu -ПСМА-617. Данные литературы свидетельствуют о безопасности и эффективности ^{177}Lu -ПСМА у мужчин с мКРПЖ, у которых традиционные методы лечения оказались неэффективными. Одно из исследований проводилось на группе из 254 мужчин с прогрессирующим гистологически подтвержденным мКРПЖ. ^{177}Lu -ПСМА-617 оказался безопасным и хорошо переносился пациентами с поздней стадией заболевания [42]. Случаев смерти, связанных с радиолигандной терапией, зафиксировано не было, и ни один пациент не прекратил терапию из-за побочных эффектов. Кроме того, четыре наиболее распространенных побочных эффекта, которые, возможно, связаны с ^{177}Lu -ПСМА-617, а именно: анемия, утомляемость, тромбоцитопения и лимфопения, наблюдались при третьей степени тяжести только у $7,1\%$ (18/254) [42].

ПЕРСПЕКТИВЫ СИНТЕЗА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ^{177}Lu -BQ7812

Известные соединения ^{177}Lu : ^{177}Lu -ПСМА-617 или ^{177}Lu -DOTATATE в настоящий момент успешно применяются в терапии многих типов рака. Однако, используя те же хелаторы, что и для ^{68}Ga , можно столкнуться с той же недостаточной чувствительностью к отдельным типам рака.

В связи с этим представляется перспективным синтез меченного изотопом ^{177}Lu гетеродимера BQ7812, имеющего аффинность одновременно к ПСМА и к ГРП. Именно за счет наличия у молекулы РФЛП двух специфических доменов, которые определяют ее способность взаимодействовать с двумя биологическими мишенями на поверхности опухолевых клеток рака предстательной железы, ожидается существенное повышение выявляемости заболевания с охватом трех когорт пациентов, а именно: больных с гиперэкспрессией на опухолевых клетках только рецепторов к гастрин-релизинг пептиду, лиц с гиперэкспрессией на поверхности опухолевых клеток только простат-специфического мембранного антигена и пациентов с умеренной экспрессией биологических маркеров рака предстательной железы. Однако

этот синтез может быть несколько проблематичным, так как, в отличие от уже известных препаратов ^{177}Lu -PSMA-617 и ^{177}Lu -DOTATATE, содержащих хелатор DOTA, гетеродимер BQ7812 содержит хелатор NOTA, с которым из-за стерических факторов могут возникнуть проблемы при включении в него радиоизотопа ^{177}Lu .

В настоящий момент существуют несколько успешных работ, посвященных изучению мечения соединений, содержащих хелатор NOTA, радиоизотопом ^{177}Lu .

В работе Pandeya U. с соавторами (2017 г.) изучалось взаимодействие NOTA-NCS и ^{177}Lu [43]. Для получения $> 95\%$ выхода ^{177}Lu -NOTA-NCS было определено, что оптимальное молярное соотношение ^{177}Lu и NOTA-NCS составляет 1:2 [44]. При соотношении 1:1 М ^{177}Lu и NOTA-NCS образовалось $84,1 \pm 4,6\%$ ^{177}Lu -NOTA-NCS при инкубации реакционной смеси в течение 15 мин. при комнатной температуре.

Стабильность изучалась в физиологическом растворе и сыворотке. После 7 суток инкубации в физиологическом растворе содержание ^{177}Lu -NOTA-NCS составило $86,8 \pm 1,4\%$. Связывание с белками ^{177}Lu -NOTA-NCS оценивали после 3 часов инкубации в сыворотке путем осаждения белков ацетонитрилом. ^{177}Lu -NOTA-NCS демонстрирует высокое связывание с белками ($75 \pm 4\%$).

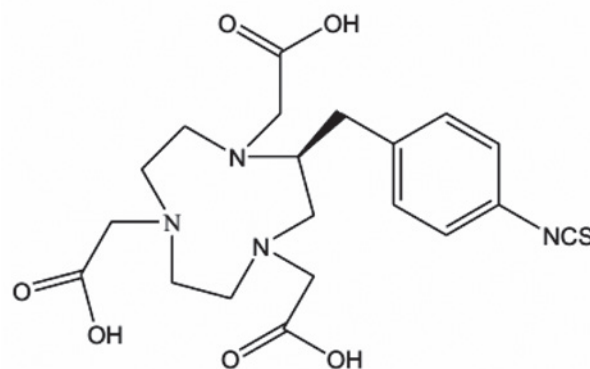


Рис. 10. Структура NOTA-NCS [43]

В работе Ahenkorah S. и коллег (2022 г.) авторами изучалось взаимодействие 3p-C-NETA и ^{177}Lu [44]. Комплексообразование $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$ с 3p-C-NETA проводилось 12 минут при 25°C ($0,25\text{M NH}_4\text{OAc}$, $\text{pH} = 5$). Радиохимическая чистота составила $99,4 \pm 0,4\%$. Аналогичные результаты наблюдались при 95°C . При этом более 95% комплекса ^{177}Lu -3p-C-NETA оставались интактными в фосфатно-солевом буфере и сыворотке человека даже после 10-дневной инкубации.

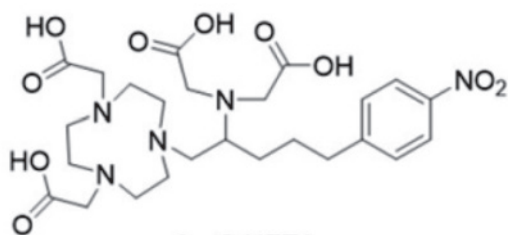


Рис. 11. Структура 3p-C-NETA [44]

В исследовании Zhuo L. с соавторами (2019 г.) изучалось взаимодействие ^{177}Lu пептидов на основе RM26, который является составной частью гетеродимера BQ7812 [45]. Для всех процессов меченая эффективность включения радиоактивного изотопа в состав химического соединения составила более 95 %, и свободного ^{177}Lu практически не было обнаружено. Радиохимическая чистота составила > 98 % для каждого производного RM26. В сыворотке при 37 °C было обнаружено, что меченые соединения стабильны через 72 часа. Радиохимическая чистота через 72 часа составила от 92 до 97 %.

Таким образом, синтез меченного изотопом ^{177}Lu гетеродимера BQ7812 представляется возможным и перспективным.

ВЫВОДЫ

В статье были рассмотрены современные технологии получения радиофармацевтических препаратов для диагностики РПЖ, возможности и перспективы применения тераностической пары $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$, а также синтеза нового терапевтического гетеродимера, меченного изотопом ^{177}Lu .

В заключение стоит еще раз подчеркнуть, что тераностика на данный момент является одним из наиболее успешных подходов к диагностике и лечению онкологических заболеваний. Поиск и изучение новых тераностических пар существенно расширит возможности ядерной медицины и позволит проводить более эффективную диагностику и лечение онкологических заболеваний, в том числе РПЖ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Larenkov A. Preparation of ^{68}Ga compounds of high chemical and radiochemical purity for positron emission tomography: Ph. Candidate of Chemical Sciences: 02.00.14. Federal State Research Institution of the

Burnazyan Federal Medical and Biological Center, Moscow, 2015. 154 p. In Russian [Ларенков А.А. Получение препаратов ^{68}Ga высокой химической и радиохимической чистоты для позитронно-эмиссионной томографии: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.14. ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва, 2015. 154 с.].

2. Velikyan I, Beyer GJ, Långström B. Microwave-supported preparation of ^{68}Ga bioconjugates with high specific radioactivity. *Bioconjug Chem.* 2004;15(3):554–60. DOI: 10.1021/bc030078f.

3. Zhernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP et al. Processing of generator-produced ^{68}Ga for medical application. *J Nucl Med.* 2007;48(10):1741–8. DOI: 10.2967/jnumed.107.040378.

4. Asti M, De Pietri G, Fraternali A, et al. Validation of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator processing by chemical purification for routine clinical application of ^{68}Ga -DOTATOC. *Nucl Med Biol.* 2008;35(6):721–4. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2008.04.006.

5. Ocak M, Antretter M, Knopp R, et al. Full automation of ^{68}Ga labelling of DOTA-peptides including cation exchange prepurification. *Appl Radiat Isot.* 2010;68(2):297–302. DOI: 10.1016/j.apradiso.2009.10.006.

6. Belosi F, Cicoria G, Lodi F, et al. Generator breakthrough and radionuclidic purification in automated synthesis of ^{68}Ga -DOTANOC. *Curr Radiopharm.* 2013;6(2):72–7. DOI: 10.2174/1874471011306020002.

7. Schultz MK, Mueller D, Baum RP, et al. A new automated NaCl based robust method for routine production of gallium-68 labeled peptides. *Applied Radiation and Isotopes.* 2013;76:46–54. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2012.08.011>.

8. Schuhmacher J, Maier-Borst W. A new $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ radioisotope generator system for production of ^{68}Ga in dilute HCl. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes.* 1981;32(1):31–36. DOI:10.1016/0020-708x(81)90174-5.

9. Meyer GJ, Mäcke H, Schuhmacher J, et al. ^{68}Ga -labelled DOTA-derivatised peptide ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31(8):1097–104. DOI: 10.1007/s00259-004-1486-0.

10. de Blois E, Sze Chan H, Naidoo C et al. Characteristics of SnO_2 -based $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator and aspects of radiolabelling DOTA-peptides. *Appl Radiat Isot.* 2011;69(2):308–15. DOI: 10.1016/j.apradiso.2010.11.015.

11. Mueller D, Klette I, Baum RP. Purification and labeling strategies for ^{68}Ga from $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator eluate. *Recent Results Cancer Res.* 2013;194:77–87. DOI: 10.1007/978-3-642-27994-2_5.

12. Antuganov DO, Ryzhkova DV, Timofeev VV, et al. Modification of the anion-exchange method of ^{68}Ga isotope concentration and automatic synthesis of [^{68}Ga]

Ga-PSMA-11 radiopharmaceutical. *Radiochemistry*. 2019;61(6):523–528. In Russian [Антуганов Д.О., Рыжкова Д.В., Тимофеев В.В. и др. Модификация анионо-обменной методики концентрирования изотопа ^{68}Ga и автоматический синтез радиофармпрепарата [^{68}Ga] Ga-ПСМА-11. *Радиохимия*. 2019;61(6):523–528].

13. Israeli RS, Powell CT, Fair WR, et al. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res*. 1993;53(2):227–30.

14. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem*. 2004;91(3):528–39. DOI: 10.1002/jcb.10661.

15. Ross JS, Sheehan CE, Fisher HA, et al. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2003;9(17):6357–62.

16. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. ^{68}Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem*. 2012;23(4):688–97. DOI: 10.1021/bc200279b.

17. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, et al. [^{68}Ga]Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with ^{18}F -FECH. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(6):1085–6. DOI: 10.1007/s00259-012-2069-0.

18. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [^{68}Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(4):486–95. DOI: 10.1007/s00259-012-2298-2.

19. Ajish Kumar KS, Mathur A. Total chemical synthesis of PSMA-11: API for ^{68}Ga -PSMA-11 used for prostate cancer diagnosis. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 2021; 3:100014. <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2021.100014>.

20. Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2015;56(6):914–20. DOI: 10.2967/jnumed.114.147413.

21. Benešová M, Bauder-Wüst U, Schäfer M, et al. Linker Modification Strategies To Control the Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeting and Pharmacokinetic Properties of DOTA-Conjugated PSMA Inhibitors. *J Med Chem*. 2016;59(5):1761–75. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01210.

22. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, et al. ^{68}Ga -Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2018;4(5):686–693. DOI: 10.1016/j.euf.2016.11.002.

23. Baratto L, Jadvar H, Iagaru A. Prostate Cancer Theranostics Targeting Gastrin-Releasing Peptide Receptors. *Mol Imaging Biol*. 2018; 20(4):501–509. DOI: 10.1007/s11307-017-1151-1.

24. Minamimoto R, Sonni I, Hancock S, et al. Prospective Evaluation of ^{68}Ga -RM2 PET/MRI in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer and Negative Findings on Conventional Imaging. *J Nucl Med*. 2018;59(5):803–808. DOI: 10.2967/jnumed.117.197624.

25. Minamimoto R, Hancock S, Schneider B, et al. Pilot Comparison of ^{68}Ga -RM2 PET and ^{68}Ga -PSMA-11 PET in Patients with Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(4):557–62. DOI: 10.2967/jnumed.115.168393.

26. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. Preclinical evaluation of a bispecific low-molecular heterodimer targeting both PSMA and GRPR for improved PET imaging and therapy of prostate cancer. *Prostate*. 2014;74(6):659–68. DOI: 10.1002/pros.22784.

27. Bandari RP, Jiang Z, Reynolds TS, et al. Synthesis and biological evaluation of copper-64 radiolabeled [DUPA-6-Ahx-(NODAGA)-5-Ava-BBN(7-14)NH₂], a novel bivalent targeting vector having affinity for two distinct biomarkers (GRPr/PSMA) of prostate cancer. *Nucl Med Biol*. 2014;41(4):355–63. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.083.

28. Escudero-Castellanos A, Ocampo-García B, Ferro-Flores G, et al. Synthesis and preclinical evaluation of the ^{177}Lu -DOTA-PSMA(inhibitor)-Lys3-bombesin heterodimer designed as a radiotheranostic probe for prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2019;40(3):278–286. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000966.

29. Liolios C, Schäfer M, Haberkorn U, et al. Novel Bispecific PSMA/GRPr Targeting Radioligands with Optimized Pharmacokinetics for Improved PET Imaging of Prostate Cancer. *Bioconjug Chem*. 2016;27(3):737–51. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00687.

30. Mendoza-Figueroa MJ, Escudero-Castellanos A, Ramirez-Nava GJ, et al. Preparation and preclinical evaluation of ^{68}Ga -iPSMA-BN as a potential heterodimeric radiotracer for PET-imaging of prostate cancer. *J. Radioanal. Nucl. Chem*. 2018;318:2097–2105. DOI: 10.1007/s10967-018-6285-3.

31. Casanueva FF, Perez FR, Casabiell X, et al. Correlation between the effects of bombesin antagonists on cell proliferation and intracellular calcium concentration in Swiss 3T3 and HT-29 cell lines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996;93:1406–1411. DOI: 10.1073/pnas.93.4.1406.

32. Mansi R, Fleischmann A, Mäcke HR, et al. Targeting GRPR in urological cancers — from basic research to clinical application. *Nat. Rev. Urol*. 2013;10:235–244. DOI: 10.1038/nrurol.2013.42.

33. Abouzayed A, Yim C-B, Mitran B, et al. Synthesis and Preclinical Evaluation of Radio-Iodinated GRPR/PSMA Bispecific Heterodimers for the Theranostics Application in Prostate Cancer. *Pharmaceutics*. 2019;11:358. DOI: 10.3390/pharmaceutics11070358.
34. Mitran B, Varasteh Z, Abouzayed A, et al. Bispecific GRPR-Antagonistic Anti-PSMA/GRPR Heterodimer for PET and SPECT Diagnostic Imaging of Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1371. DOI: 10.3390/cancers11091371
35. Lundmark F, Abouzayed A, Mitran B, et al. Heterodimeric Radiotracer Targeting PSMA and GRPR for Imaging of Prostate Cancer-Optimization of the Affinity towards PSMA by Linker Modification in Murine Model. *Pharmaceutics*. 2020;12(7):614. DOI: 10.3390/pharmaceutics12070614.
36. Lundmark F, Abouzayed A, Rinne SS, et al. Preclinical Characterisation of PSMA/GRPR-Targeting Heterodimer [⁶⁸Ga]Ga-BQ7812 for PET Diagnostic Imaging of Prostate Cancer: A Step towards Clinical Translation. *Cancers (Basel)*. 2023;15(2):442. DOI: 10.3390/cancers15020442.
37. Qaim SM. Theranostic radionuclides: recent advances in production methodologies. *J Radioanal Nucl Chem*. 2019;322:1257–1266. DOI: 10.1007/s10967-019-06797-y.
38. Velikyan I, Maecke H, Langstrom B. Convenient preparation of ⁶⁸Ga-based PET-radiopharmaceuticals at room temperature. *Bioconjug Chem*. 2008;19(2):569–73. DOI: 10.1021/bc700341x.
39. André JP, Maecke HR, Zehnder M, et al. 1,4,7-Triazacyclononane-1-succinic acid-4,7-diacetic acid (NODASA): a new bifunctional chelator for radio gallium-labelling of biomolecules. *Chemical Communications*. 1998;12:1301–1302. DOI: 10.1039/a801294f.
40. Viola NA, Rarig RS, Ouellette W, et al. 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(18):3457–3462. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2006.06.039>.
41. Clarke ET, Martell AE. Stabilities of the Fe(III), Ga(III) and In(III) chelates of N,N',N''-triazacyclononane-triacetic acid. *Inorganica Chimica Acta*. 1991;181:273–280. DOI: 10.1016/S0020-1693(00)86821-8.
42. Ajish Kumar KS, Mathur A. A convenient total synthesis of PSMA-617: A prostate specific membrane antigen (PSMA) ligand for prostate cancer endotherapeutic applications. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 2022;6:100084. <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2022.100084>.
43. Pandey U, Gamre N, Lohar SP, et al. A systematic study on the utility of CHX-A''-DTPA-NCS and NOTA-NCS as bifunctional chelators for ¹⁷⁷Lu radiopharmaceuticals. *Appl Radiat Isot*. 2017;127:1–6. DOI: 10.1016/j.apradiso.2017.04.028.
44. Ahenkorah S, Murce E, Cawthorne C et al. 3p-C-NETA: A versatile and effective chelator for development of Al18F-labeled and therapeutic radiopharmaceuticals. *Theranostics*. 2022;12(13):5971–5985. DOI: 10.7150/thno.75336.
45. Zhuo L, Yang X, Liao W, et al. Comparative cell uptake study of FITC-/177Lu-labeled RM26 monomer, dimer and trimer on PC-3: improving binding affinity of gastrin releasing peptide receptor (GRPR) antagonist via bivalency/trivalency. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2019;319:881–889. DOI: 10.1007/s10967-018-6396-x.

Информация об авторах:

Великова Мария Викторовна, магистрант, лаборант-исследователь НИГ терагностики, НИЛ нейроэндокринных опухолей, научно-исследовательский центр персонализированной онкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тимофеев Василий Владимирович, ведущий консультант циклотронно-радиохимической производственной группы отделения радиологии, младший научный сотрудник НИГ терагностики, НИЛ нейроэндокринных опухолей Научно-исследовательского центра персонализированной онкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рыжкова Дарья Викторовна, д.м.н., профессор РАН, главный научный сотрудник НИО ядерной медицины и терагностики, заведующий кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Velikova Mariia V., Master's student, laboratory researcher at the Theranostics Research Institute, Research Laboratory of Neuroendocrine Tumors, Research Center for Personalized Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Timofeev Vasilii V., Leading Consultant of the Cyclotron-Radiochemical Production Group of the Department of Radiology, Research Assistant of the Research Institute of Theranostics, Research Laboratory of Neuroendocrine Tumors, Research Center for Personalized Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Ryzhkova Daria V. Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Nuclear Medicine and Radiation Technologies with the Clinic of the Almazov National Medical Research Centre.