

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(10)

2013 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в:

- Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)
- Перечень журналов и изданий ВАК Минобрнауки РФ (редакция май 2012г.)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 25.09.13.
Формат 60×90/8. Бумага офсетная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 211 экз.
Усл. печ. л. 17,8. Уч.-изд. л. 16,01.
Зак. 1203.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и экологии
человека»
ЛИ № 02330/619 от 3.01.2007 г.
Продлена до 03.01.2017

Отпечатано в Филиале БОРБИЦ
РНИУП «Институт радиологии».
220112, г. Минск,
ул. Шпилевского, 59, помещение 7Н

ISSN 2074-2088

Главный редактор

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Ю.В. Висенберг (к.б.н., отв. секретарь), Н.Г. Власова (к.б.н., доцент), А.В. Величко (к.м.н., доцент), В.В. Евсеенко (к.п.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаяев (к.м.н.), А.Н. Лызииков (д.м.н., профессор), А.В. Макарович (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), О.В. Черныш (к.м.н.), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.)

Редакционный совет

А.В. Аклев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск), В.И. Жарко (министр здравоохранения Республика Беларусь, Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), Я.Э. Кенигсберг (д.б.н., профессор, Минск), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневич (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), В.П. Сытый (д.м.н., профессор, Минск), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.П. Филонов (д.м.н., профессор), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), А.Ф. Цыб (д.м.н., академик РАМН, Обнинск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции

246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНИЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbr.rcrm.by> e-mail: mbr@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический
центр радиационной медицины и
экологии человека», 2013

№ 2(10)

2013

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Содержание

Content

Обзоры и проблемные статьи

Д.В. Кравченко, Д.К. Новик, В.К. Шпудейко
Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток в онкогематологии
(обзор литературы)

6

Н.А. Ляхнович, Л.В. Гутикова
Роль йода и селена в гормональной ре-
гуляции функции щитовидной железы
при беременности

13

Н.А. Юдина, В.И. Азаренко, Н.Н. Пиванкова
Рентгенологическая диагностика в те-
рапевтической стоматологии (лекция)

24

Медико-биологические проблемы

Т.В. Андрияшина, В.С. Пятенко, Е.А. Са-
ратовских, И.К. Хвостунов, Н.Б. Козло-
ва, А.М. Колесникова, И.А. Домашнев,
М.А. Чижова

Оценка токсичности и генотоксично-
сти водной среды различными метода-
ми биоиндикации на примере обследо-
вания природных водоемов Орловской
области

37

И.А. Бехтерева, А.Е. Доросевич
Морфофункциональные характери-
стики сосудистого компонента коммуни-
кационных систем в тканях рака шей-
ки матки

52

Ф.И. Висмонт, М.А. Глебов
Роль детоксикационной функции пече-
ни в формировании тиреоидного ста-
туса организма и терморегуляции

61

Н.Н. Ильинских, А.Е. Янковская, И.Н. Ильин-
ских, Е.Н. Ильинских, Е.В. Ямковская
Цитогенетическая нестабильность
и типы темперамента как проблема
адаптогенеза человека к условиям не-
фтепромыслов севера Сибири

66

Reviews and problem articles

D.V. Kravchenko, D.C. Novik, V.K. Shpudeyko
Hematopoietic stem cell transplantation in
oncohematology (literature review)

N.A. Liakhnovich, L.V. Gutikova
The iodine and selenium work on the hor-
monal regulation of thyroid during preg-
nancy

N.A. Yudina, V.I. Azarenko, N.N. Pivankova
Roentgenologic diagnostics in therapeu-
tic stomatology

Medical-biological problems

T.V. Andriyashina, V.S. Pyatenko, E.A.
Saratovskikh, I.K. Khvostunov, N.B. Ko-
zlova, A.M. Kolesnikova, I.A. Domashnev,
M.A. Chizhova

The estimation of toxicity and genotox-
icity of aquatic medium by different bio-
logical benchmarks using monitoring of
native water bodies located in the terri-
tory of Orel region

I.A. Bekhtereva, A.E. Dorocevich
Morphofunctional characteristics of vas-
cular component of communication sys-
tems in tissue of cervical carcinoma

F.I. Vismont, M.A. Glebov
Role of the liver detoxication function in
thyroid status formation and thermoregu-
lation

N.N. Ilyinskikh, A.E. Yankovskaya, I.N. Ilyin-
skikh, E.N. Ilyinskikh, E.V. Yamkovaya
Cytogenetic instability and the type of
temperament as an issue of human adap-
togenesis in oilfield areas of the Arctic
North of Siberia

Ю.С. Корнева, А.Е. Доросевич Экспрессия каспазы-3 клетками паренхимы и стромы в различных топографо-анатомических зонах сердца при организации инфаркта миокарда	72	Yu. S. Korneva A.E. Dorosevich Expression of caspase-3 in parenchymal and stromal cells in different topographo-anatomical zones of heart during organization of myocardial infarction	
А.Г. Моренко Особенности электрической активности коры головного мозга у женщин с высокой и низкой исходной α -частотой во время выполнения привычных мануальных движений	78	A.G. Morenko Peculiarities of electrical activity of the cerebral cortex in women having high or low output α -frequencies while performing usual manual movements	
В.Б. Смычек, Н.В. Галиновская, А.Н. Цуканов, Н.Н. Усова, О.В. Лыщенко Клинико-патофизиологические особенности транзиторной глобальной амнезии	86	V.B. Smychek, N.V. Halinouskaya, A.N.Tsukanov, N.N. Usova, O.V. lyshchenko Feature cliniko-patophiziologi of transient global amnesia	
Клиническая медицина		Clinical medicine	
В.В. Аничкин, В.В. Мартынюк Применение жидкой лекарственной формы альбендазола при сочетанном лечении эхинококкоза печени	96	V.V Anichkin, V.V. Martinuck Application of the liquid medical form of albendazole in the combined treatment of hepatic echinococcosis	
Д.Н. Бонцевич, Э.А. Надыров Морфологические особенности реактивного ответа органов и тканей при имплантации обычного и модифицированного капрона	102	D. Bontsevich, E. Nadyrov Morphological features of reactive response of organs and tissues at implantation of ordinary and modified caprone	
В.Ф. Горобец Анализ динамики заболеваемости тиреопатиями в допубертатном возрасте детей из Калужской области, облученных вследствие инкорпорации техногенного ^{131}I в антенатальном, неонатальном и грудном периодах развития	109	V.F. Gorobets Analyses of dynamics of thyroid diseases incidence in the period before puberty at the Kaluga region children irradiated owing to technogenic ^{131}I incorporation on antenatal, neonatal and breast-feeding stages of development	
И.Н.Мороз, Т.Г.Светлович О потребности в медико-социальной помощи на дому пожилых людей и инвалидов (по данным социологического исследования)	117	I.N Moroz., T.G Svetlovich On the needs for medico-social home care of elderly and disabled people (based on the sociological research data)	

А.Е. Силин, В.Н. Мартинков, Э.А. Надыров, Е.В. Пестриков, О.М. Либуркин, А.А. Задорожнюк, И.Б. Тропашко, А.А. Силина, С.М. Мартыненко, А.В. Воропаева Состав и распространенность соматических мутаций гена p53 в биопсийном материале пациентов с доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы	122	A. Silin, V. Martinkov, E. Nadyrov, E. Pestrikov, O. Liburkin, A. Zadorozhnyuk, I. Tropashko, A. Silina, S. Martynenko, A. Voropayeva The composition and the prevalence of somatic mutations of the p53 gene in biopsy material of patients with benign hyperplasia and prostate cancer	
Обмен опытом		Experience exchange	
С.Д. Бринкевич, О.Г. Суконко, Г.В. Чиж, А.С. Наумович Позитронно-эмиссионная томография. Часть 1: Характеристика метода. получение радиофармпрепаратов	129	S.D. Brinkevich, O.G. Sukonko, G.V. Chizh, A.S. Naumovich Positron emission tomography. Part 1: method description. Production of radiopharmaceuticals	
И.Н. Мороз, Т.Г. Светлович Мнение специалистов об организации медико-социальной помощи на дому пожилым людям	138	I.N. Moroz, T.G. Svetlovich Opinion of experts on the organization of medico-social home care to the elderly	
В.И. Садовский, А.В. Черныш Опыт лечения вирусных инфекций верхних дыхательных путей	143	V.I. Sadowski A.V. Chernysh Experience in the treatment of viral infections of the upper respiratory tract	
Правила для авторов	147		

A. Silin, V. Martinkov, E. Nadyrov, E. Pestrikov, O. Liburkin, A. Zadorozhnyuk,
I. Tropashko, A. Silina, S. Martynenko, A. Voropayeva

**THE COMPOSITION AND THE PREVALENCE OF SOMATIC
MUTATIONS OF THE P53 GENE IN BIOPSY MATERIAL OF PATIENTS
WITH BENIGN HYPERPLASIA AND PROSTATE CANCER**

The article presents the results of a molecular genetic analysis of 5-8 exons of the p53 gene in the tissue of the prostate in patients with benign hyperplasia and prostate cancer.

As a result of the study there have been revealed no genetic mutations p53 in biopsy material of patients with benign hyperplasia of prostate.

In the group of patients with diagnosis "prostate cancer" in biopsy material of seven patients there have been found 8 different mutations. Through direct sequencing of DNA fragments and comparing the results with the available international databases the characteristic of each of the identified somatic mutations has been given. Seven mutations appeared to be genetic events, and one mutation is described for the first time.

Most of the genetic disorders were missense mutations, which is typical for the p53 gene. In two cases there has been revealed deletion of one or two nucleotides.

The incidence of somatic mutations in patients with prostate cancer was $7,7 \pm 0,3\%$.

Key words: prostate cancer, somatic mutations, the p53 gene, polymerase chain reaction

Поступила 16.08.13

УДК 616-073.756.8:539.124.6

С.Д. Бринкевич¹, О.Г. Суконко²,
Г.В. Чиж², А.С. Наумович³

**ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ.
ЧАСТЬ 1: ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДА.
ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ**

¹УО «Белорусский государственный университет», г. Минск, Беларусь

²ГУ «РНЦ онкологии и медицинской радиологии им.

Н.Н. Александрова», г. Минск, Беларусь

³Представительство компании Spectrix SA в Республике Беларусь, г. Минск, Беларусь

Рассмотрены теоретические основы позитронно-эмиссионной томографии, а также вопросы, связанные с получением позитрон-излучающих нуклидов и производством радиофармпрепаратов на их основе.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография, радиофармпрепарат

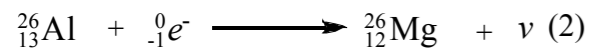
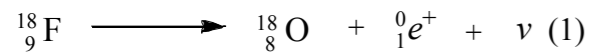
На базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им Н.Н. Александрова» создается Республиканский центр позитронно-эмиссионной томографии.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является динамично развивающимся методом ранней диагностики онкологических, кардиологических, неврологических и ряда других заболеваний. При этом порядка 80 % ПЭТ-исследований в настоящее время приходится именно на онкологию [1, 2]. Метод используется как для выявления и определения стадии заболевания, так и для оценки эффективности используемой схемы лечения. В настоящее время он становится неотъемлемой частью стандартного протокола лечения многих онкозаболеваний [2, 3]. Это предопределило необходимость создания в Республике Беларусь собственного ПЭТ-центра с циклотронно-радиохимическим комплексом, обеспечивающим синтез диагностических радиофармпрепаратов.

Настоящая статья открывает серию обзорных публикаций по этой тематике и посвящена теоретическим основам ПЭТ, а также вопросам, связанным с производством радиофармпрепаратов.

Сущность метода позитронно-эмиссионной томографии

Устойчивость атомов определяется соотношением количества протонов и нейтронов в ядре. Нуклиды, имеющие избыточное количество протонов, подвергаются β^+ -распаду (иногда называемому позитронным распадом) или К-захвату (электронному захвату). В первом случае один из протонов ядра превращается в нейтрон с испусканием нейтрино и частички антиматерии – позитрона (антиэлектрона). Ниже приведена реакция позитронного распада изотопа ^{18}F (реакция 1). Этот механизм радиоактивного распада протоно-избыточных ядер доминирует, если разница между массами распадающегося и дочернего атомов превосходит удвоенную массу электрона ($2 \times 511 \text{ кэВ} = 1,022 \text{ МэВ}$). Конкурирующий процесс, К-захват может происходить при любой положительной разнице масс распадающегося и дочернего атомов. В результате К-захвата один из протонов ядра захватывает орбитальный электрон и превращается в нейтрон, испуская нейтрино (реакция 2). Таким образом, β^+ -распад и К-захват являются конкурентными процессами распада нейтрон-дефицитных ядер.

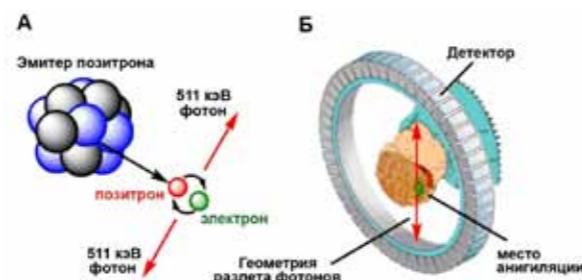


Вероятность эмиссии позитрона, как правило, увеличивается с уменьшением атомного номера нуклида, а у изотопов одного элемента с ростом соотношения протонов и нейтронов. Например, радиоактивный распад ${}^{89}\text{Zr}$ в 23% случаев происходит по β^+ -механизму, а с 77% вероятностью реализуется К-захват, для ${}^{15}\text{O}$ β^+ -распад является единственным механизмом радиоактивного распада [4]. Важно понимать, что с точки зрения снижения дозовой нагрузки на пациента и увеличения чувствительности для ПЭТ предпочтительны нуклиды с высоким выходом β^+ -распада.

Поскольку в результате β^+ -распада ядро атома покидают две частицы, высвободившаяся энергия делится между позитроном и нейтрино. Распределение позитронов по энергиям имеет форму непрерывного спектра от нуля до предельного значения E_{\max} . Последняя величина определяется типом нуклида и поэтому является его важнейшей характеристикой. Средняя энергия позитронов $\sim 1/3 E_{\max}$. Проходя через вещество, позитроны тратят энергию на ионизацию и возбуждение атомов вещества, а также радиационные потери. Когда их энергия становится сопоставимой с тепловой энергией частиц среды ($\sim kT$), позитроны взаимодействуют с электронами атомов вещества. На первой стадии образуется позитроний (пара электрон-антиэлектрон), после чего происходит взаимная аннигиляция (уничтожение) частиц. Выделившаяся при этом энергия испускается в виде двух γ -квантов (по 511 кэВ каждый), разлетающихся под углом $180 \pm 0,3^\circ$ [5-7].

Если радиоактивный распад происходит в плоскости кольцевого детектора, то γ -кванты, образовавшиеся в результате аннигиляции, будут одновременно зарегистрированы двумя противоположными секторами детектора. Иными словами,

между двумя секторами, зафиксировавшими γ -кванты, можно провести линию, на которой будет располагаться точка аннигиляции. При наложении таких линий можно определить точку в организме человека, в которой локализован позитрон-излучающий нуклид. Метод совпадений позволяет кардинальным образом снизить уровень шума и, следовательно, улучшить чувствительность. Для сравнения, эффективность детектирования γ -квантов ПЭТ примерно в 100 раз выше, чем в случае однофотонной эмиссионной томографии [6]. При прохождении фотонов через вещество происходит их частичное рассеяние, поэтому современные модели двухфотонных томографов имеют сложный алгоритм реконструкции начальной траектории рассеянных γ -квантов, что также приводит к увеличению чувствительности [5]. Принцип работы позитронно-эмиссионного (двухфотонного) томографа в упрощенном виде представлен на рисунке 1.



(А) Аннигиляция позитрона с электроном с испусканием γ -квантов. (Б) Регистрация излучения кольцевым детектором.

Рисунок 1 – Принцип работы позитрон-эмиссионного томографа

Радионуклиды

Пространственное разрешение двухфотонного томографа зависит от энергии позитронов. Чем выше энергия, тем больше будет составлять путь термализации позитрона, как результат, увеличатся «видимые» размеры области локализации радионуклида. Поэтому для ПЭТ предпочтительно использовать нуклиды с низкой E_{\max} .

В таблице 1 обобщены свойства нуклидов, используемых для позитронно-

Таблица 1 – Ядерно-физические свойства нуклидов, используемых для позитронно-эмиссионной томографии [4, 11]

Радионуклид (символ)	Период полураспада ($T_{1/2}$)	Вероятность распада по β^+ -механизму, %	Энергия позитрона, МэВ		Пробег позитрона в мягких тканях, мм	
			Средняя	Максимальная	Средний	Максимальный
«Органические» радионуклиды						
Углерод-11 (${}^{11}\text{C}$)	20,4 мин	99,77	0,386	0,96	1,1	4,1
Азот-13 (${}^{13}\text{N}$)	9,97 мин	100	0,491	1,19	1,72	5,4
Кислород-15 (${}^{15}\text{O}$)	2,04 мин	100	0,735	1,74	2,97	8,4
Галогены						
Фтор-18 (${}^{18}\text{F}$)	109,8 мин	96,7	0,2498	0,6335	0,6	2,4
Бром-76 (${}^{76}\text{Br}$)	16,1 ч	57	1,33	3,98	-	-
Йод-124 (${}^{124}\text{I}$)	4,18 дня	11	0,6859	1,5323	2,3	6,3
		12	0,9736	2,1350	3,5	8,7
Металлы						
Медь-62 (${}^{62}\text{Cu}$)	9,76 мин	97,2	1,316	3,948	-	-
Медь-64 (${}^{64}\text{Cu}$)	12,7 ч	17,4	0,2781	0,6529	0,64	2,9
Галлий-66 (${}^{66}\text{Ga}$)	9,45 ч	62	1,9	5,7	-	-
Галлий-68 (${}^{68}\text{Ga}$)	1,14 ч	87,7	0,836	1,8991	2,9	8,2
Рубидий-82 (${}^{82}\text{Rb}$)	1,27 мин	96,0	1,53	3,36	4,0	16,5
Иттрий-86 (${}^{86}\text{Y}$)	14,74 ч	34	0,55 (осн.)	1,25 (осн.)	$\sim 1,8$	-
Цирконий-89 (${}^{89}\text{Zr}$)	78,48 ч	23	0,3955	1,186	1,2	4,0
Индий-110 (${}^{110}\text{In}$)	1,1 ч	62	1,043	2,260	-	-
Технеций-94 ^m (${}^{94m}\text{Tc}$)	0,88 ч	72	1,094	2,438	-	-

Примечание: жирным шрифтом выделены нуклиды, интенсивно используемые в медицинской практике.

эмиссионной томографии. Для удобства изотопы разделены на группы в зависимости от их химической природы. Нуклиды ${}^{11}\text{C}$, ${}^{13}\text{N}$ и ${}^{15}\text{O}$ отнесены к «органическим», поскольку соответствующие элементы образуют большинство органических соединений, присутствующих в организме человека. Можно заметить, что ${}^{11}\text{C}$, ${}^{13}\text{N}$, ${}^{15}\text{O}$, ${}^{18}\text{F}$, ${}^{62}\text{Cu}$, ${}^{68}\text{Ga}$ и ${}^{82}\text{Rb}$ оптимальны для томографии с точки зрения выхода позитрона на один распад. Минимальную энергию позитронов имеют ${}^{18}\text{F}$ и ${}^{64}\text{Cu}$.

Важной особенностью позитрон-излучающих нуклидов являются их небольшие периоды полураспада. Это, с одной стороны, накладывает ограничения на время доставки препарата от циклотрона до медицинского центра, а с другой, сокращает время сканирования и дозовую нагрузку на пациента, поскольку основная часть изотопа распадается уже в ходе исследования. Оптимальным периодом полураспада среди представленных в таблице нуклидов обладает изотоп ${}^{18}\text{F}$, что, наряду с высоким выходом позитронов и их низкой энергией, сделало

его «золотым стандартом» радионуклидных меток для ПЭТ [1, 8].

Основным методом получения позитрон-излучающих нуклидов является облучение протонами (реже дейтронами) стабильных изотопов в течение 2-3 часов [9]. Для получения мощных пучков ионов с относительно невысокими энергиями 15-20 МэВ используются специальные, так называемые «медицинские», циклотроны. В силу ряда технических аспектов предпочтительно использовать гидрид-ионы в качестве ускоряемой частицы, и после перезарядки направлять поток ионов в мишень [10]. Облучаемое вещество может быть газом (${}^{20}\text{Ne}$), жидкостью (H_2 ${}^{18}\text{O}$) или твердым телом (${}^{89}\text{Y}$), от агрегатного состояния зависит лишь конструкция мишени [11]. Отдельно следует остановиться на необходимости изотопного обогащения облучаемых веществ. Так, например, при облучении протонами наиболее распространенной изотопной модификации воды ${}^1\text{H}_2$ ${}^{16}\text{O}$ будет образовываться позитронно-излучающий нуклид ${}^{13}\text{N}$. Если обогатить воду по стабильному изотопу

^{18}O до 96% , то будет нарабатываться уже ^{18}F . Использование изотопнообогащенных соединений, приводит к высокой стоимости облучаемых веществ и необходимости их выделения для повторного использования. В ряде случаев, как, например, при синтезе ^{11}C и ^{89}Zr , материнский изотоп имеет долю в природной смеси ~100% и дорогостоящее обогащение не требуется.

Облученные жидкости (обычно 2-5 мл) по тефлоновым линиям направляют в горячие камеры, где проводится выделение и очистка радиоизотопа. Для передачи газов используют металлические трубки. По пневматическим линиям направляют в горячие камеры твердотельные мишени, после чего их растворяют в кислоте и выделяют целевой изотоп с использованием экстракции или ионообменной хроматографии. Для уменьшения облучения персонала все процедуры в горячих камерах полностью автоматизированы.

Вторым способом получения радиоизотопов для ПЭТ является использование

генераторов. Уже более 20 лет в кардиологии используется генератор ^{82}Rb [12]. В онкологии находят применение генераторы ^{68}Ga и ^{62}Cu [11, 13]. Они представляют собой самозащищенные контейнеры, в которых на носителе закреплен родительский радионуклид, имеется система элюирования и очистки целевого изотопа. Несмотря на простоту устройства, в настоящее время генераторы нельзя рассматривать в качестве альтернативы циклотронам в силу ограниченности номенклатуры изотопов. Их использование скорее позволяет расширить перечень диагностических процедур ПЭТ-центра, а также увеличить эффективность использования ПЭТ-сканера.

Основные методы получения радионуклидов для ПЭТ обобщены в таблице 2.

В настоящее время ежегодно несколько десятков миллионов исследований методом однофотонной эмиссионной томографии проводится с использованием изотопа $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Для заправки его генераторов из продуктов деления ядерного топлива

приходится выделять ^{99}Mo (с периодом полураспада 66 часов). Значительный срок эксплуатации реакторов-наработчиков проявляется в их частых остановках и, как следствие, практически перманентном дефиците ^{99}Mo [14]. Поэтому большую популярность приобретает идея замещения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ его позитрон-излучающим аналогом $^{94\text{m}}\text{Tc}$ [11]. Разнообразие коммерчески доступных наборов комплексообразователей позволяет рассчитывать на быстрое внедрение $^{94\text{m}}\text{Tc}$ в диагностику онкологических и кардиологических заболеваний методом ПЭТ.

Радиофармпрепараты

Позитрон-излучающие радионуклиды в индивидуальном состоянии имеют низкую ценность для выявления заболеваний или изучения обмена веществ. Включение в состав органического соединения или металлокомплекса обеспечивает селективность доставки радионуклида в необходимую биологическую мишень. Изотопы с очень маленькими периодами полураспада используются для ПЭТ-диагностики в форме простейших неорганических соединений, например $^{13}\text{NH}_3$ [2]. Нуклид ^{11}C имеет период полураспада, уже достаточный для выполнения быстрых синтетических операций. Радиофармпрепараты на основе ^{11}C получают преимущественно путем [^{11}C]метилирования прекурсоров. Таким образом, например, синтезируют [^{11}C]холин или [^{11}C]-L-метионин [15]. Нуклид ^{18}F формально относится к галогенам, но по размеру (значению радиуса Ван-дер-Ваальса) может рассматриваться как аналог атома водорода, хотя по электроотрицательности он подобен гидроксильной или карбонильной группе. Богатая синтетическая химия и оптимальный период полураспада ^{18}F позволяют синтезировать практически любые меченые аналоги природных соединений. Наибольшее значение для введения метки ^{18}F имеют реакции нуклеофильного замещения в алифатическом ряду [8], ярким примером может служить получение 2- [^{18}F]фтордезоксиглюкозы (ФДГ) – базового диагностического препарата ПЭТ.

Как правило, время автоматизированного синтеза этого ^{18}F -содержащего аналога глюкозы не превышает 30 минут, от запуска циклотрона до отправки в клинику ампулированного препарата в среднем требуется 4-5 часов [9, 16].

Для получения радиофармпрепаратов на основе ионов металлов синтез органических соединений не требуется, поскольку эти частицы могут быть легко инкорпорированы в металлокомплексы. Ион металла удерживается в «решетке» лиганда посредством донорно-акцепторных или ионных взаимодействий. Для получения готового к применению радиофармпрепарата обычно достаточно прилить раствор, содержащий необходимый ион металла, к органическому соединению-комплексообразователю. Помимо отсутствия стадии органического синтеза, у радиофармпрепаратов на основе ионов металлов есть еще одно преимущество: один и тот же комплексообразователь может быть использован для инкорпорирования сразу нескольких типов ионов металлов. Например, DOTA образует устойчивые комплексы с ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{86}Y , ^{110}In [11]. К самому комплексообразователю ковалентной связью часто прикрепляют антитела, отвечающие за адресную «доставку» нуклида. Приготовление металлокомплексов для ПЭТ может выполняться с использованием коммерчески доступных наборов комплексообразователей, разработанных для однофотонной эмиссионной томографии.

Таким образом, радиофармпрепараты на основе металлокомплексов можно рассматривать как наиболее перспективную группу диагностических средств для ПЭТ. К несомненным достоинствам радиофармпрепаратов на основе органических соединений можно отнести возможность синтеза веществ, идентичных или минимально отличающихся по структуре от ключевых участников метаболизма. Структурные формулы наиболее важных радиофармпрепаратов представлены на рисунке 2.

В настоящее время подавляющее большинство исследований методом ПЭТ проводят с использованием ФДГ [3, 8, 9, 11, 16,

Таблица 2 – Методы синтеза позитрон-излучающих нуклидов [4, 10, 11]

Радионуклид	Ядерная реакция	Доля нуклида в природной смеси, %	Материал мишени	Продукт облучения	Полезный диапазон энергий, МэВ
Углерод-11 (^{11}C)	$^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$	99,6	$^{14}\text{N}_2 + \text{H}_2$ (5%) $^{14}\text{N}_2 + \text{O}_2$ (5%)	$^{11}\text{CH}_4$ $^{11}\text{CO}_2$	7-8
Азот-13 (^{13}N)	$^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$	99,8	$\text{H}_2^{16}\text{O} + \text{EtOH}$ (5%)	$^{13}\text{NH}_4^+$	8-15
	$^{12}\text{C}(d,n)^{13}\text{N}$	98,9	$^{12}\text{CH}_4$	$^{13}\text{NH}_3$	1-6
Кислород-15 (^{15}O)	$^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$	99,6	$^{14}\text{N}_2 + \text{O}_2$ (1%)	$^{15}\text{O}^{16}\text{O}$	2-10
	$^{15}\text{N}(p,n)^{15}\text{O}$	0,4	$^{15}\text{N}_2 + \text{O}_2$ (1%) или CO_2 (2%)	$^{15}\text{O}^{16}\text{O}/\text{C}^{15}\text{O}^{16}\text{O}$	4-10
Фтор-18 (^{18}F)	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	0,2	H_2^{18}O (обогащение >96 %)	$^{18}\text{F}^-$	4-14
	$^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$	90,5	^{20}Ne (98%) + ^{19}F (2%)	$^{19}\text{F}^{18}\text{F}$	1-15
Бром-76 (^{76}Br)	$^{76}\text{Se}(p,n)^{76}\text{Br}$	9,1	-	-	10-16
Йод-124 (^{124}I)	$^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$	4,8	^{124}Te или $^{124}\text{TeO}_2$	^{124}I	10-20
Медь-62 (^{62}Cu)	Получают с использованием генератора на основе ^{62}Zn				
Медь-64 (^{64}Cu)	$^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$	0,93	$^{64}\text{Ni}/\text{Au}$	^{64}Cu в Ni	7-19
	$^{68}\text{Zn}(p,n)^{64}\text{Cu}$	18,8	$^{68}\text{Zn}/\text{Au}$	^{64}Cu в Zn	
Галлий-66 (^{66}Ga)	$^{66}\text{Zn}(p,n)^{66}\text{Ga}$	27,9	$^{66}\text{Zn}/\text{Cu}$	^{66}Ga в Zn	8 – 15
Галлий-68 (^{68}Ga)	Получают с использованием генератора на основе ^{68}Ge				
Рубидий-82 (^{82}Rb)	Получают с использованием генератора на основе ^{82}Sr				
Иттрий-86 (^{86}Y)	$^{86}\text{Sr}(p,n)^{86}\text{Y}$	9,9	SrO , реже SrCO_3	^{86}Y в SrO	6-17
Цирконий-89 (^{89}Zr)	$^{89}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$	100	^{89}Y	^{89}Zr в Y	~ 14
Технеций-94 ^m ($^{94\text{m}}\text{Tc}$)	$^{94}\text{Mo}(p,n)^{94\text{m}}\text{Tc}$	9,12	^{94}Mo	$^{94\text{m}}\text{Tc}$ в Mo	10 – 15
Индий-110 (^{110}I)	$^{110}\text{Cd}(p,n)^{110}\text{In}$	12,5	$^{110}\text{Cd}/\text{Ag}$	^{110}In в Cd	10 – 20

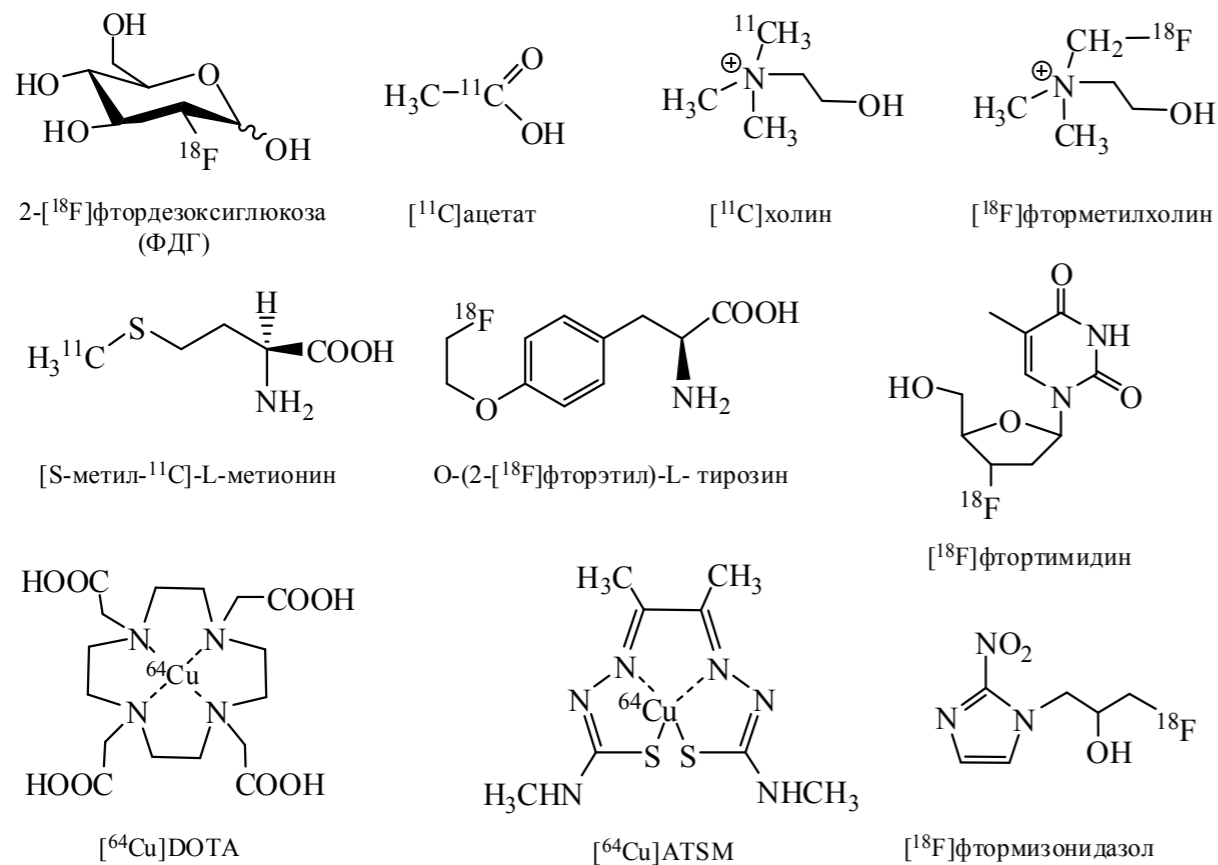
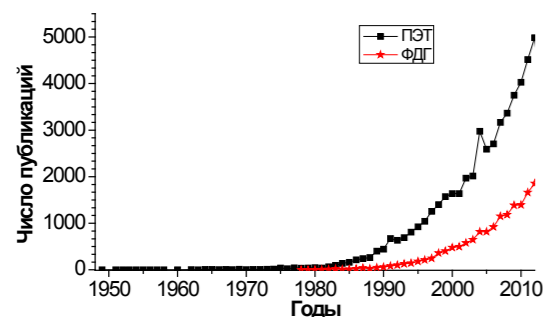


Рисунок 2 – Ключевые радиофармпрепараты для позитронно-эмиссионной томографии

Рисунок 3 – Количество ежегодно публикуемых статей, посвященных позитронно-эмиссионной томографии и 2-[¹⁸F]фтордезоксиглюкозе (График построен по данным электронного ресурса Национальной медицинской библиотеки США <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)

17]. Судя по динамике ежегодно издаваемых публикаций (рисунок 3) данное соединение сохранит свои лидирующие позиции на ближайшую перспективу.

Активное использование еще одного энергетического метаболита – [¹¹C]ацетата сдерживается его небольшим временем

хранения [18]. Производные холина, меченые ¹¹C или ¹⁸F незаменимы для диагностики рака простаты [19, 20]. Меченые аналоги аминокислот [S-метил-¹¹C]-L-метионин и O-(2-[¹⁸F]фторэтил)-L-тирозин применяются для визуализации опухолей мозга [21, 22]. В отличие от ФДГ, аминокислоты мало поглощаются нормальными клетками мозга, что обеспечивает при диагностике хорошее соотношение шум/сигнал [9]. Важным маркером пролиферации клеток для выявления онкозаболеваний является [¹⁸F]фтортимидин. В последнее время он активно используется для оценки эффективности терапии онкозаболеваний [23]. Клетки в состоянии гипоксии имеют высокую устойчивость по отношению к облучению, поэтому ПЭТ маркеры гипоксии [⁶⁴Cu]ATSM и [¹⁸F]фтормизонидазол позволяют не только выявлять опухоли, но и оценивать их чувствительность к радиотерапии [24].

Республиканский центр позитронно-эмиссионной томографии, создаваемый на базе Республиканского научно прак-

тического центра онкологии и медицинской радиологии им Н.Н. Александрова, будет оснащен четырьмя горячими лабораториями, в которых полностью автоматизированными системами выполняется синтез, очистка, дозирование и маркировка радиофармпрепаратов, а также их упаковка в защитные свинцовые контейнеры. Имеющееся оборудование позволяет осуществлять массовое производство ФДГ, а также мелкосерийное производство [¹⁸F]фтортимидина, [¹⁸F]фторхолина, [S-метил-¹¹C]-L-метионина и ряда других меченых соединений. Созданы условия для проведения научных исследований по разработке и освоению синтеза новых радиофармпрепаратов. Одна из горячих лабораторий специально оборудована для выпуска радиофармпрепаратов на основе ионов металлов. Предусмотрена возможность расширения номенклатуры изготавливаемых радиофармпрепаратов и увеличения объемов выпуска товарной продукции.

Несмотря на короткий период хранения радиофармпрепараты подвергаются обязательному контролю качества для получения разрешения на медицинское использование. Заложенные в проект ПЭТ-центра на базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии решения позволяют осуществлять фармакопейный анализ готовых лекарственных форм на высоком аналитическом уровне, в максимально сжатые сроки и при минимальных дозовых затратах персонала. Производство будет полностью соответствовать жестким требованиям надлежащей производственной практики (GMP).

В силу небольшого периода полураспада наиболее востребованных позитрон-излучающих нуклидов циклотронно-радиохимические комплексы, как правило, создаются в непосредственной близости от потребителя их продукции. Существует и альтернативный подход, так называемая «концепция спутников», когда радиофармпрепараты транспортируются из мест централизованного производства в несколько диагностических ПЭТ-центров, в том числе и удаленных от циклотрона. Поскольку

для исследования требуется ввести определенную активность, стоимость препарата, необходимого для ПЭТ-сканирования, будет возрастать в 2 раза за каждый период полураспада. Это накладывает ограничение на экономически оправданную продолжительность транспортировки 1,5-2 периодами полураспада. Например, для ФДГ и других меченых ¹⁸F соединений – это 3-4 часа [16]. Перевозку радиофармпрепаратов обычно осуществляют автомобильным транспортом, но есть отдельные примеры использования авиации.

Основные преимущества позитронно-эмиссионной томографии

ПЭТ является неинвазивным методом функциональной диагностики, обладающим высокой чувствительностью и разрешением. Важнейшим преимуществом является возможность получения количественной информации о физиологических и биохимических процессах в живых организмах без изменения их естественного хода, поскольку для исследования используются пиколярные концентрации аналогов природных соединений, меченные позитрон-излучающими нуклидами [1]. Для сравнения, КТ и МРТ могут определить микро/миллимолярные количества соединений в организме человека. Возможность изучения процессов *in vivo* в режиме «реального времени» с использованием ПЭТ-сканеров интенсивно используется для разработки новых лекарств и изучения фармакокинетики уже используемых веществ [25]. По сравнению с однофотонной эмиссионной томографией ПЭТ обладает значительно более высокой чувствительностью и примерно на два порядка превосходит ее по эффективности регистрации γ -квантов, что позволяет вводить пациентам более низкие активности радиофармпрепаратов. Введение в организм меченного позитрон-излучающими нуклидами, не вызывает каких-либо изменений в метаболизме. Анализ литературных данных указывает на отсутствие за-

регистрированных случаев возникновения побочных эффектов, связанных с химическим воздействием радиофармпрепаратов на человека.

Заключение

В ближайшей перспективе в распоряжении здравоохранения республики появится новый высокотехнологичный метод ядерной медицины. Заложенные в проект ПЭТ-центра характеристики позволяют осуществлять массовое производство 2-[¹⁸F]фтордезоксиглюкозы, а также мелкосерийное производство меченых соединений, содержащих ¹⁸F, ¹¹C и ряд других изотопов. Созданы условия для проведения научных исследований по разработке и освоению новых радиофармпрепаратов, включая наиболее перспективную группу – диагностические средства на основе металлокомплексов.

Создание ПЭТ-центра позволит: улучшить результаты лечения пациентов с онкопатологией, заболеваниями сердечно-сосудистой системы и головного мозга; сократить экономические расходы на проведение лекарственной терапии; увеличить долю финансово-сберегающих операций; исключить необходимость направления пациентов для диагностики и лечения за рубежом.

Библиографический список

1. Clinical Applications of Positron Emission Tomography (PET) Imaging in Medicine: Oncology, Brain Diseases and Cardiology / S.L. Kitson [et al.] // Current radiopharmaceuticals. – 2009. – V. 2. – P. 224-253.
2. Oehr, P. PET and PET-CT in oncology / P. Oehr, H.J. Biersack, R.E. Coleman. – Berlin: Springer, 2004. – 357.
3. Recommendations on the Use of 18F-FDG PET in Oncology / J.W. Fletcher [et al.] // J. Nucl. Med. – 2008. – Vol. 49, №3. – P. 480-508.
4. Cyclotron produced radionuclides: physical characteristics and production methods / Technical reports series № 468. – Vi-

enna: International atomic energy agency, 2009. – 278 p.

5. Cherry, S.R. PET: Physics, Instrumentation, and Scanners / S.R. Cherry, M. Dahlbom // PET: Molecular Imaging and Its Biological Applications / Ed.: M.E. Phelps. – New-York: Springer-Verlag, 2004. – P. 1-124.

6. Spinks, T.J. PET, Theory / T.J. Spinks // Encyclopedia of spectroscopy and spectrometry / Ed.: J.C. Lindon; G.E. Tranter; T.J. Koppenaal. – San Diego: Academic Press, 2010. – P. 2119-2127.

7. Spinks, T.J. PET, Method and instrumentation / T.J. Spinks // Encyclopedia of spectroscopy and spectrometry / Ed.: J.C. Lindon; G.E. Tranter; T.J. Koppenaal. – San Diego: Academic Press, 2010. – P. 2107-2118.

8. Li, Z. Radiopharmaceutical chemistry for positron emission tomography / Z. Li, P.S. Conti // Advanced drug delivery reviews. – 2010. – Vol. 62. – P. 1031-1051.

9. Gillings, N. Radiotracers for positron emission tomography imaging / N. Gillings // Magn. Reson. Mater. Phy. – 2013. Vol. 26. – P. 149-158.

10. Qaim, S.M. Cyclotron Production of Medical Radionuclides / S.M. Qaim // Handbook of Nuclear Chemistry / Ed.: A. Vertes [et al.]. – Dordrecht: Springer. – 2011. – P. 1903-1933.

11. Vallabhajosula, S. Molecular Imaging: Radiopharmaceuticals for PET and SPECT. / S. Vallabhajosula. – Berlin: Springer – 2009. – P. 371.

12. Yoshinaga, K. Generator-produced rubidium-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging – from basic aspects to clinical applications / K. Yoshinaga, K.I.R. Tamaki N. // J. Cardiol. – V. 55. – P. 163-173.

13. Shetty, D. ⁶⁸Ga-Labeled Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography / D. Shetty, Y.-S. Lee, J.M. Jeong // Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2010. – V.44. – P.233-240.

14. Technetium-99m radiopharmaceuticals: status and trends / IAEA Radioisotopes and radiopharmaceuticals series № 1. – Vienna: International atomic energy agency, 2009. – 378 P.

15. Scott, P. Methods for the incorporation of carbon-11 to generate radiopharmaceuticals for PET imaging / P. Scott // Angew. Chem. Int. Ed. – 2009. – Vol. 48. – P. 6001-6004.

16. Cyclotron produced radionuclides: guidance of facility design and production of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose (FDG) / IAEA Radioisotopes and radiopharmaceuticals series № 3. – Vienna: International atomic energy agency, 2012. – 172 p.

17. Czernin, J. Oncological applications of FDG-PET / J. Czernin // PET: Molecular Imaging and Its Biological Applications / Ed.: M.E. Phelps. – New-York: Springer-Verlag, 2004. – P. 321-388.

18. The clinical use of PET with ¹¹C-acetate / I. Grassi [et al.] // Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 33-47.

19. Murphy, R.C. The utility of ¹¹C choline PET/CT for imaging prostate cancer: a pictorial guide / R.C. Murphy, A. Kawashima, P.J. Peller // Am. J. Roentgenol. – 2011. – Vol. 196, №6. – P. 1390-1398.

20. 18F-fluorocholine for prostate cancer imaging: a systematic review of the literature /

G. Bauman [et al.] // Prostate Cancer Prostatic Dis. – 2012. Vol. 15, №1. – P. 45-55.

21. ¹¹C-L-methionine positron emission tomography in the clinical management of cerebral gliomas / T. Singhal [et.al] // Mol. Imaging Biol. – 2008. – Vol. 10, №1. – P. 1-18.

22. Langen, K.J. O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications / K.J. Langen // Nucl. Med. Biol. – 2006. – Vol.33, №3. – P. 287-294.

23. Bertagna F. The role of F-18-fluorothymidine PET in oncology / F. Bertagna, G. Biasiotto, R. Giubbini // Clin. Transl. Imaging. – 2013. – Vol. 1. – P. 77-97.

24. Bourgeois, M. Contribution of [⁶⁴Cu]-ATSM PET in molecular imaging of tumour hypoxia compared to classical [¹⁸F]-MISO-a selected review / M. Bourgeois // Nucl. Med. Rev. – 2011. – Vol.14, №2. – P. 90-95.

25. Takano, A. The application of PET technique for the development and evaluation of novel antipsychotics / A. Takano // Curr. Pharm. Des. – 2010. – Vol. 16. – P. 371-377.

S.D. Brinkevich, O.G. Sukonko, G.V. Chizh, A.S. Naumovich

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY. PART 1: METHOD DESCRIPTION. PRODUCTION OF RADIOPHARMACEUTICALS

In the article the principles of positron emission tomography (PET) are reviewed, as well as production of positron emitting nuclides and radiopharmaceuticals on their basis

Key words: positron emission tomography, radiopharmaceutical

Поступила 13.00.13