

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(11)

2014 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 28.03.14.
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. Беяковский (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.с.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

В.И. Жарко (министр здравоохранения Республика Беларусь, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (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 РАН и 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), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), 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. Пиневиц (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), 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 «РНПЦ 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», 2014

№ 1(11)

2014

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

Обзоры и проблемные статьи

- Ю.Г. Григорьев, А.П. Бирюков**
Радиобиология мобильной связи: современные аспекты фундаментальных и прикладных исследований 6
- Р.К. Апсаликов, Ж.Б. Ибраева, Л.М. Пивина, А.М. Нуртанова, А.В. Липихина**
Научно-методологические основы мониторинга состояния здоровья экспонированного радиацией населения Восточно-Казахстанской области 17

Медико-биологические проблемы

- А.Ю. Абросимов, М.И. Рыженкова**
Папиллярный рак щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС: морфологические особенности первичных и рецидивных опухолей 24
- Е.А. Дрозд, Ю.В. Висенберг, Н.Г. Власова**
Особенности формирования индивидуальных доз внутреннего облучения населения, проживающего на радиоактивно загрязненной территории 33
- А.В. Иванова**
Состояние липопероксидации в митохондриях мозга при гипогликемическом судорожном синдроме и различных способах его купирования 39
- И.Н. Николайкова, С.И. Вершинина**
Показатели иммунного статуса у пациентов с носительством вируса папилломы человека высокого онкогенного риска 47
- А.Н. Переволоцкий, Т.В. Переволоцкая**
Прогнозная оценка объемной активности радиоактивных изотопов инертных газов при штатном и аварийном выбросе Белорусской АЭС с реактором ВВЭР 53
- П.В. Уржумов, А.В. Возилова, П.Н. Донов, Е.А. Блинова, А.В. Аклеев**
Связь полиморфизма генов систем репарации ДНК с повышенным уровнем хромосомных aberrаций у облученных лиц 59

Reviews and problem articles

- Y. G. Grigoriev, A.P. Birukov**
Radiobiology mobile communication: modern aspects of fundamental and applied research 6
- R.K. Apsalikov, Zh.B. Ibrayeva, L.M. Pivina, A.M. Nurtanova, A.V. Lipikhina**
Scientific-methodological bases of health monitoring of population of East Kazakhstan region exposed to radiation 17

Medical-biological problems

- A.Yu. Abrosimov, M.I. Ryzhenkova**
Papillary thyroid carcinoma after Chernobyl accident: morphology of primary and recurrent tumors 24
- E. Drozd, Yu. Visenberg, N. Vlasova**
Peculiarities of formation of individual doses of internal exposure in population residing on the contaminated territory 33
- A.V. Ivanova**
Lipoperoxidation state of rat brain mitochondria at hypoglycemic convulsive syndrome and different ways of its arresting 39
- I.N. Nikolaykova, S.I. Verшинina**
Immune status in patients with human papillomavirus carriage high risk 47
- A.N. Perevolotsky, T.V. Perevolotskaya**
The predictive estimate of volumetric activity of radioactive isotopes of inert gases under normal and emergency emission of the Belarusian NPP with the PWR reactor 53
- P.V. Urzhumov, A.V. Vozilova, P.N. Donov, E.A. Blinova, A.V. Akleev**
Association of the DNA repair systems genes with elevated levels of chromosomal aberrations in exposed individuals 59

И.Я. Шахтамиров, Р.Х. Гайрабеков, Х.М. Мутиева, В.П. Терлецкий, В.Ю. Кравцов
Биоиндикация генотоксичности стойких органических загрязнителей в Чеченской Республике. Сообщение 1. Микроядерный тест в эритроцитах птиц 65

И.Я. Шахтамиров, Р.Х. Гайрабеков, Х.М. Мутиева, В.П. Терлецкий, В.Ю. Кравцов
Биоиндикация генотоксичности стойких органических загрязнителей в Чеченской Республике. Сообщение 2. Микроядерный тест в эритроцитах рыб 71

Клиническая медицина

И.Н. Мороз, Т.Г. Светлович, Т.В. Калинина
Физический и психологический компоненты здоровья как характеристики качества жизни лиц пожилого и старческого возраста при разных условиях оказания медико-социальной помощи 76

О.В. Мурашко, О.К. Кулага
Эндокринные расстройства у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными кистозными опухолями яичников 82

Н.М. Оганесян, А.Г. Карапетян
Отдаленные медицинские последствия аварии на ЧАЭС: биологический возраст и качество жизни ликвидаторов 90

А.Е. Силин, А.В. Коротаев, В.Н. Мартинков, А.А. Силина, Т.В. Козловская, И.Б. Тропашко, С.М. Мартыненко
Анализ спектра генетических вариантов рецептора липопротеинов низкой плотности в группе пациентов с гиперхолестеринемией 98

Е. А. Слепцова, А. А. Гончар
Первичный гиперпаратиреоз: значимые ультразвуковые критерии в диагностике аденомы паращитовидной железы 104

М.В. Фридман, С.В. Маньковская, Н.Н. Савва, Ю.Е. Демидчик
Результаты лечения спорадического папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков 111

I.Ya. Shahtamirov, R.Kh. Gayrabekov, Kh.M. Moutieva, V.P. Terletskiy, V.Yu. Kravtsov
Bioindication genotoxicity of persistent organic pollutants in Chechen Republic. Message 1. Micronucleus test in chicken erythrocytes

I.Ya. Shahtamirov, R.Kh. Gayrabekov, Kh.M. Moutieva, V.P. Terletskiy, V.Yu. Kravtsov
Bioindication genotoxicity of persistent organic pollutants in Chechen Republic. Message 2. Micronucleus test in fish erythrocytes

Clinical medicine

I.Moroz, T. Svetlovich, T. Kalinina
Physical and psychological health components as characteristics of quality of life of elderly and old people in various settings of medical and social care provision

O.V. Murashko, O.K. Kulaga
Endocrine disorder in women of reproductive age with benign cystic ovarian tumors

N.M. Hovhannisyan, A.G. Karapetyan
The remote medical consequences of failure on Chernobyl NPP: biological age and quality of the life of liquidators

A. Silin, A. Korotaev, V. Martinkov, A. Silina, T. Kozlovskaya, I. Tropashko, S. Martynenko
Spectrum analysis of genetic variants of low density lipoprotein receptor in the group of patients with hypercholesterolemia

H. Sleptsova, A. Gonchar
Primary hyperparathyroidism: significant ultrasound criterias in diagnostics of parathyroid adenoma

M. Fridman, S. Mankovskaya, N. Savva, Yu. Demidchik.
Sporadic papillary thyroid carcinoma in children and adolescents: the results of treatment

И.М. Хмара, Ю.В. Макарова, С.В. Петренко, С.М. Чайковский Йодная обеспеченность детей в Беларуси	120	I. Khmara, Y. Makarova, S. Petrenko, S. Tchaikovsky Iodine sufficiency of children in Belarus	
В. Шпудейко, Ж. Пугачева, Д. Новик, Наото Такахаша Пероксидаза – негативный острый миелоидный лейкоз с диффузным и гранулярным гликогеном в бластных клетках	129	V. Shpudeiko, J. Pugacheva, D. Novik, Naoto Takahashi Peroxidase negative acute myeloid leukemia with a diffuse or granular form of glycogen in blast cells. Case Report	
Обмен опытом		Experience exchange	
К.Н. Апсаликов, А.В. Липихина, Ш.Б. Жакупова Территория и население Карагандинской области Республики Казахстан, пострадавшие в результате деятельности Семипалатинского испытательного ядерного полигона. Архивно-аналитическая справка	135	K.N. Apsalikov, A.V. Lipikhina, Sh.B. Zhakupova Territory and population of Karaganda region of the Republic of Kazakhstan affected by the activity of Semipalatinsk nuclear test site. Archival analytical reference	
А.П. Бирюков, Е.В. Васильев, С.М. Думанский, И.А. Галстян, Н.М. Надежина Применение бизнес-интеллектуальных технологий OLAP и DATA MINING для оперативного анализа радиационно-эпидемиологических данных	141	A.P. Biryukov, E.V. Vasil'ev, S.M. Dumansky, I.A. Galstjan, N.M. Nadezhina Application business intelligent technologies OLAP and DATA MINING for operational analysis radiation-epidemiological data	
С.Д. Бринкевич, О.Г. Суконко, Г.В. Чиж, Ю.Ф. Полойко Позитронно-эмиссионная томография. Часть 2: Синтез и медицинское применение радиофармацевтических препаратов, меченых ^{18}F	151	S.D. Brinkevich, O.G. Sukonko, G.V. Chizh, Yu.F. Poloiko Positron-Emission Tomography. Part 2: Synthesis and Medical Applications of ^{18}F -Labeled Radiopharmaceuticals	
А.П. Саливончик, Е.С. Тихонова, С.В. Зыблева Иммуноглобулин для подкожного введения как препарат выбора при лечении первичного иммунодефицита: история болезни	163	A.P. Salivonchik, E.S. Tikhonova, S.V. Zybleva Immunoglobulin for subcutaneous administration as the drug of choice in the treatment of primary immunodeficiency: a case history	
Правила для авторов	171		

**ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ.
ЧАСТЬ 2: СИНТЕЗ И МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, МЕЧЕНЫХ ¹⁸F**

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

²ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»,
г. Минск, Беларусь

³Представительство АО "Spectrix SA" (Швейцарская конфедерация)
в Республике Беларусь, г. Минск, Беларусь

Настоящая статья продолжает серию обзорных публикаций по тематике позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и посвящена методам получения основных [¹⁸F]фторсодержащих радиофармпрепаратов, а также биохимическим основам их применения для визуализации опухолей.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография, радиофармпрепарат, 6-[¹⁸F]фтор-L-ДОФА, [¹⁸F]ФДГ, [¹⁸F]ФЛТ, [¹⁸F]ФЕТ, [¹⁸F]фторхолин, [¹⁸F]ФАЗА.

Ядерно-физические и химические свойства ¹⁸F делают его идеальной радиоактивной меткой для нужд позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [1]. Его период полураспада, составляющий 109,7 мин, позволяет осуществлять сложный радиохимический синтез меченых соединений, транспортировку радиофармпрепарата (РФП) в медицинские центры, не имеющие своего циклотрона (в пределах 3-4 часов), а также длительные протоколы медицинского обследования. Низкая предельная энергия позитронов $E_{\max} = 635$ кэВ обеспечивает приемлемые дозовые нагрузки на пациента, малый радиус термализации в ткани ($r_{\max} = 2,2$ мм, $r_{\text{средний}} = 0,3$ мм) и, как следствие, превосходное диагностическое разрешение.

Атом фтора лишь не намного больше по своим размерам, чем водород, а по величине электроотрицательности он похож на гидроксильную группу. Поэтому при получении РФП для ПЭТ, как правило, проводят замену H-атома или OH-группы на изотоп ¹⁸F в ключевых метаболитах или регуляторных молекулах. Такие замещения в большинстве случаев мало влияют на распознавание субстрата биохимическими системами, однако могут существенно из-

менить липофильность, метаболическую устойчивость, сродство по отношению к мишени, pK_a или другие свойства. Из тысяч синтезированных соединений, меченых ¹⁸F, лишь около сотни имеют диагностическую значимость. Разрешены к применению или находятся на завершающей стадии клинических испытаний чуть больше десятка веществ.

Для введения радиоактивной метки ¹⁸F в органические соединения методом нуклеофильного замещения используется [¹⁸F]F⁻ (¹⁸F-фторид анион), а для электрофильного замещения или присоединения применяется молекулярный фтор [¹⁸F]F₂. Методы получения этих частиц обобщены в таблице 1.

Из представленных в таблице данных можно сделать заключение, что необходимые для рутинной работы ПЭТ-центра активности порядка нескольких кюри за смену можно нарабатывать только путем облучения воды, обогащенной по изотопу ¹⁸O до 96% и выше. Альтернативный путь получения ¹⁸F⁻ из «обычной» воды почти не используется из-за высокой стоимости циклотронов, способных ускорять «недешевый» ³He до энергий порядка 30-40 МэВ. Газообразный ¹⁸F-фтор можно выделить

Таблица 1 – Методы получения ^{18}F -фторида и молекулярного ^{18}F -фтора [2, 3]

Ядерная реакция	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	$^{16}\text{O}(^3\text{He},n)^{18}\text{Ne}$ $^{18}\text{Ne}(\beta^+)^{18}\text{F}$	$^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$
Облучаемое вещество	H_2^{18}O	H_2^{16}O	Ne (0,1 – 0,2% $^{19}\text{F}_2$) 18 атм.	$^{18}\text{O}_2$ (0,1 – 0,2% $^{19}\text{F}_2$) 20 атм.
Диапазон энергий бомбардирующих частиц, МэВ	14 → 4	40 → 15	15 → 0	14 → 4
Продукт облучения	$^{18}\text{F}^-\text{F}^-$ в воде		Газообразный $^{18}\text{F}^-\text{F}_2$	
Выход толстой мишени, МБк×μА ⁻¹ ×ч ⁻¹	~2200	~250	350-450	~350
Удельная активность, ГБк×μмоль ⁻¹	~4×10 ⁴	~4×10 ⁴	~0,04 – 0,4	~0,04 – 2

при облучении газов ^{20}Ne или ^{18}O только в присутствии инертного носителя – молекулярного фтора с природным обогащением (100% ^{19}F). В результате чего происходит сильное изотопное разбавление ^{18}F , синтезированные с использованием $^{18}\text{F}^-\text{F}_2$ РФП будут иметь низкую удельную активность. Поэтому использование $^{18}\text{F}^-\text{F}_2$ для получения радиоактивно меченых аналогов веществ, содержащихся в организме в высоких концентрациях, нецелесообразно. Вне зависимости от того, в какой химической форме получается ^{18}F , необходимо после облучения выделять из мишени израсходованный дорогостоящий изотопно-обогащенный препарат для повторного использования.

Далее будут рассмотрены основные методы введения радиоактивной метки ^{18}F при получении основных РФП, наиболее часто используемых в онкологии.

Электрофильное замещение и присоединение ^{18}F

Молекулярный фтор $^{18}\text{F}^-\text{F}_2$ может вступать в реакции электрофильного замещения с электронодонорными соединениями, например карбанионами, алкенами, аренами, а также способен присоединяться по кратным связям. Важно отметить, что в первом случае теоретически возможный радиохимический выход синтеза не может превышать 50%, поскольку лишь один атом из молекулы фтора включается в структуру синтезируемого соединения. Работы с газообразным фтором осложняются его высокой окислительной активностью. Это приводит к необходимости снижать темпе-

ратуру реакции, разбавлять фтор инертными газами, использовать в качестве растворителей фреоны, CCl_4 , CF_3COOH и другие устойчивые к фтору соединения для подавления побочных реакций. Несколько более мягким агентом является ацетилгипофторид CH_3COOF , который может быть получен барботажем F_2 через раствор ацетатов аммония в ледяной уксусной кислоте [4] или путем пропускания разбавленного азотом газообразного фтора через колонну, содержащую комплексы ацетатов щелочных металлов с уксусной кислотой [5].

Несмотря на то, что электрофильное замещение является прямым методом получения РФП и, как правило, не требует постановки защит функциональных групп, оно характеризуется низкой региоселективностью. Так, например, при фторировании 3,4-дигидрокси-L-фенилаланина (L-ДОФА) помимо используемого в ПЭТ-диагностике 6- ^{18}F фтор-3,4-дигидрокси-L-фенилаланина образуются продукты C-2 и C-5 фторирования (рисунок 1) [6]. Поэтому для выделения 6- ^{18}F фтор-3,4-дигидрокси-L-фенилаланина (6- ^{18}F фтор-L-ДОФА) после синтеза требуется проводить препаративную колонную хроматографию, что приводит к потерям целевого продукта вследствие физического распада изотопа ^{18}F .

6- ^{18}F фтор-L-ДОФА хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, после чего подвергается декарбоксилированию с образованием 6- ^{18}F фтордофаминна. Поэтому 6- ^{18}F фтор-L-ДОФА является важным инструментом для изучения дофаминэргических функций пресинаптических

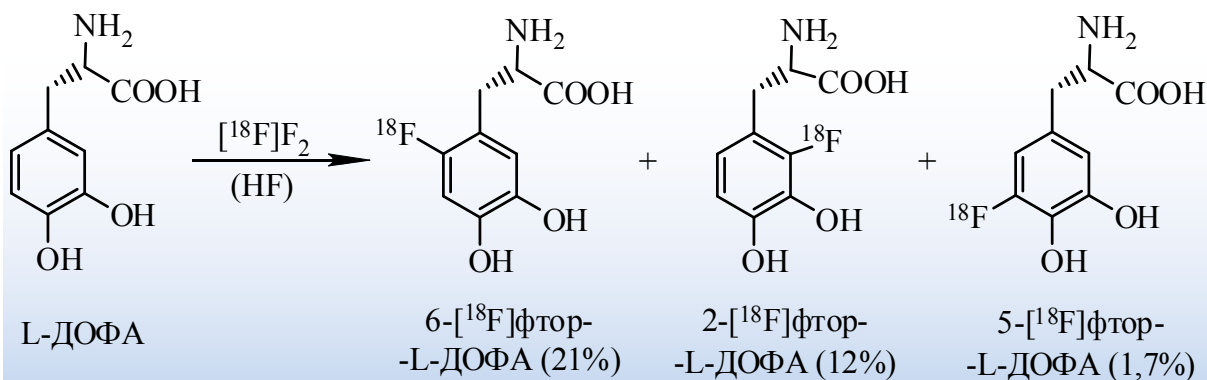


Рисунок 1 – Синтез 6- $[^{18}\text{F}]$ фтор-3,4-дигидрокси-L-фенилаланина по методу [6]

ских нейронов центральной нервной системы методом ПЭТ. Соединение позволяет получить количественную информацию о плотности дофаминэргических нейронов в мозге, крайне необходимую для диагностики и выбора тактики лечения болезни Паркинсона и ряда других поражений дофаминэргической системы [7]. 6- $[^{18}\text{F}]$ фтор-L-ДОФА в онкологии используется для ПЭТ-визуализации нейроэндокринных опухолей мозга (феохромоцитом и нейробластом) [8] и костных метастазов нейроэндокринных опухолей [9].

Для обеспечения региоселективности электрофильного замещения фтора в ароматическое кольцо в качестве субстратов могут использоваться олово-, ртуть-, германий- и другие металлорганические сое-

динения. Так, например, в работе [10] описан метод синтеза 6- $[^{18}\text{F}]$ фтор-L-ДОФА с 23% радиохимическим выходом по схеме, приведенной на рисунке 2. Для значительного увеличения удельной активности 6- $[^{18}\text{F}]$ фтор-L-ДОФА необходимо использовать $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ с минимальным количеством инертного носителя (изотопа ^{19}F). Это может быть достигнуто при получении $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ из $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ методом электрохимического окисления [11].

Методом электрофильного замещения также были получены меченые азотистые основания и нуклеозиды, например, 8- $[^{18}\text{F}]$ фторгуанозин [12] и 8- $[^{18}\text{F}]$ фторурацил [13] (рисунок 3).

Для получения РФП иногда используются реакции присоединения газообразно-

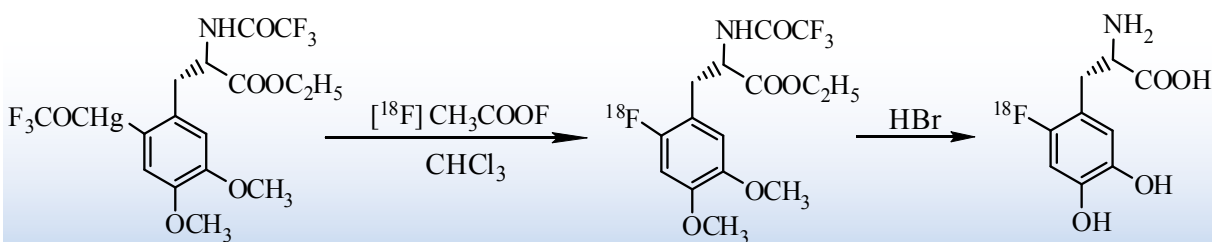


Рисунок 2 – Региоселективный синтез 6- $[^{18}\text{F}]$ фтор-3,4-дигидрокси-L-фенилаланина [10]

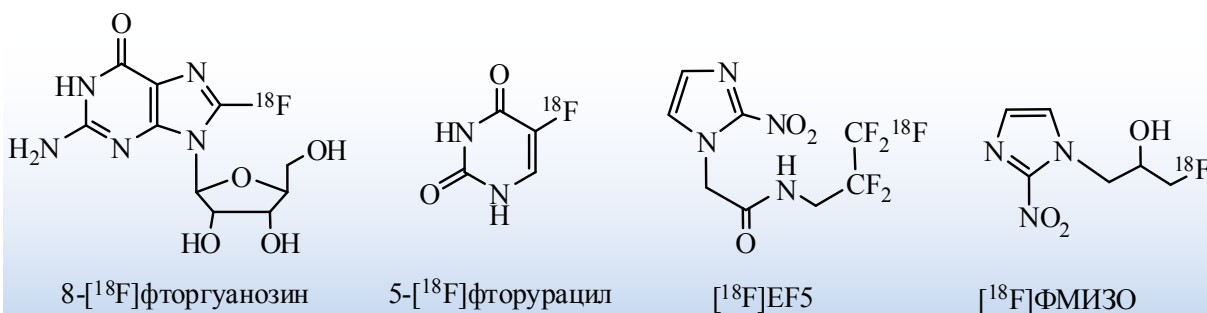


Рисунок 3 – Меченые ^{18}F соединения

го фтора ($[^{18}\text{F}]\text{F}_2$) по кратным связям. Таким образом, например, синтезирован маркер гипоксии опухоли EF5 [14] (рисунок 3) и впервые была получена 2- $[^{18}\text{F}]$ фтор-2-дезоксиглюкоза ($[^{18}\text{F}]$ ФДГ) [15] по схеме, представленной на рисунке 4. Присоединение фтора к 3,4,6-триацетил-D-глюкалю и последующий гидролиз приводят к образованию двух стереоизомеров: $[^{18}\text{F}]$ ФДГ и 2- $[^{18}\text{F}]$ фтор-2-дезоксиманнозы ($[^{18}\text{F}]$ ФДМ) в соотношении 3:1.

Использование агрессивного окислителя и длительная процедура очистки методом препаративной колоночной хроматографии приводят к невысоким радиохимическим выходам целевого продукта (~ 10%). Последующие улучшения методики, заключавшиеся в использовании CH_3COOF и неацелированного глюкаля в водном растворе, позволили увеличить выход лишь до 20% [16]. Кардинального увеличения радиохимического выхода и удельной активности $[^{18}\text{F}]$ ФДГ удалось достичь лишь при переходе к синтетическому методу, использующему реакцию нуклеофильного замещения [17], которая будет рассмотрена в следующем разделе.

Нуклеофильное замещение ^{18}F

В настоящее время единственным методом, позволяющим обеспечить производство РФП с высокими удельными активностями, является нуклеофильное заме-

щение ^{18}F в алифатическом или ароматическом ряду. Он заключается в замене «хорошо уходящей» электроноакцепторной группы на ион фтора. Нарботка $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$, как правило, проводится при облучении протонами средних энергий (16-18 МэВ) воды, обогащенной до 96% и более по изотопу ^{18}O и, что важно, не требует введения инертного носителя. Высокие начальные активности ^{18}F (до 25 Ки) позволяют за смену синтезировать сотню и более доз РФП.

Фторид-анион в водных растворах является слабым нуклеофилом в силу сольватации и имеет склонность сорбироваться в капиллярах и на стенках микрореакторов. Для уменьшения потерь $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ используются высокочистые реагенты и растворители, также специальные материалы для изготовления оборудования. Для увеличения радиохимического выхода нуклеофильного замещения фторид «активируют»: переводят его в безводные полярные апротонные растворители, а катион металла связывают краун-эфиром, реже в качестве противоиона используют тетрабутиламмоний. В этих условиях получается $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$, практически не связанный электростатически взаимодействиями с катионом.

Образовавшийся при облучении в мишени $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ вымывается вместе с H_2^{18}O в модуль синтеза, расположенный в горячей камере. Выделение фторида происходит путем сорбции на сильной анионообмен-

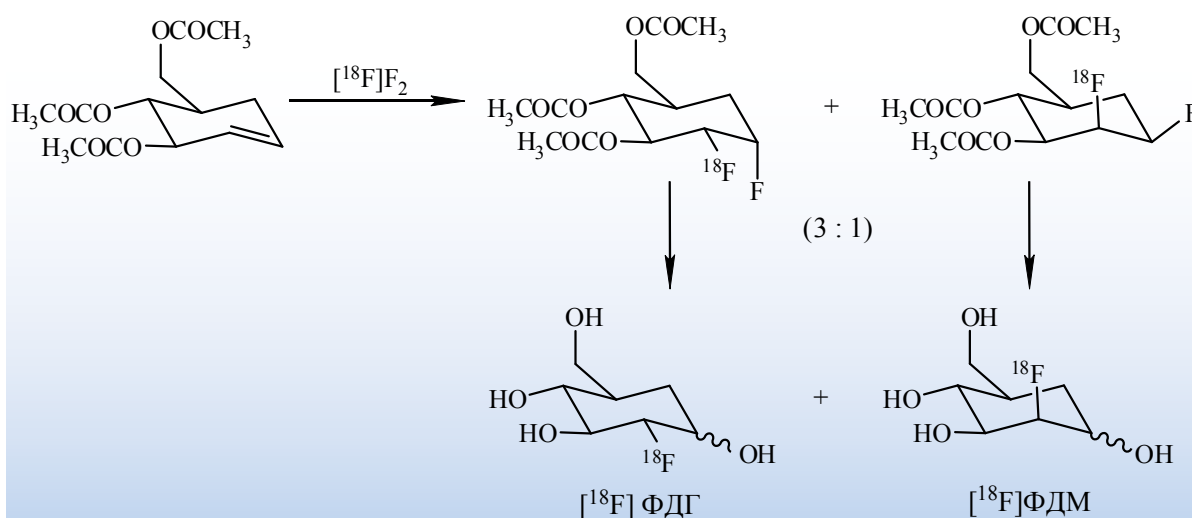


Рисунок 4 – Схема синтеза 2- $[^{18}\text{F}]$ фтор-2-дезоксиглюкозы по методу [15]

ной смоле, например на картридже SepPak QMA Light (Waters). Важно отметить, что продукты активации мишени – катионные примеси не сорбируются на картридже. Десорбция фторида, как правило, проводится водным раствором карбоната калия. Полученный раствор подается в микрореактор, смешивается с криптаном 2.2.2 (краун-эфиром для иона K^+), после чего вода удаляется трехкратной азеотропной отгонкой с ацетонитрилом под вакуумом. Разрабатываются методы электрохимического выделения $[^{18}F]F^-$, в которых этап сушки практически отсутствует [18].

Нуклеофильное замещение проводят в среде ацетонитрила, тетрагидрофурана, дихлорметана или диметилсульфоксида, если требуются высокие температуры реакции. Для уменьшения побочных реакций необходимо ставить защитные группировки на нуклеофильные центры субстратов. Главной особенностью химии $[^{18}F]F^-$, не содержащего носителя, является использование огромных избытков нерадиоактивных реагентов. Так, обычно в реакцию с 10-100 μ моль субстрата вводят наномолярные количества фторида. Соответственно скорости реакции могут существенно отличаться от наблюдаемых в «классической» органической химии, что позволяет в ряде случаев успешно синтезировать меченые соединения по схемам, не реализуемым при эквимольном соотношении реагентов.

Самым востребованным на сегодняшний момент РФП является $[^{18}F]$ ФДГ. Ее синтезируют нуклеофильным замещением по методике [17] из 1,3,4,6-тетраацетат-2-трифлатманнозы (рисунок 5). Замена трифлата (трифторметансульфоната) на $[^{18}F]F^-$ происходит в ацетонитриле в присутствии криптана 2.2.2 с радиохимическими выходами до 96% и сопровождается обращени-

ем конфигурации оптического центра при C-2 (инверсия Вальдена). Снятие ацильных защит в исходной схеме [17] было предложено проводить в 1М HCl при 100°C, однако для автоматизированного синтеза был выбран вариант щелочного гидролиза в растворе 0,4М NaOH при 40 °C [18]. Общий выход двухстадийного процесса синтеза составляет обычно 50-70% в зависимости от модификаций классической схемы. Водный раствор $[^{18}F]$ ФДГ пропускают через серию ионообменных картриджей для удаления примесей, разбавляют изотоническим раствором NaCl и подвергают стерилизующей фильтрации через фильтр 0,22 мкм. Розлив готовой лекарственной формы $[^{18}F]$ ФДГ во флаконы и их последующая укупорка проводятся в стерильных условиях в отдельной горячей камере.

Большая популярность $[^{18}F]$ ФДГ связана во многом с простотой автоматизации синтетической схемы, малым временем синтеза и очистки полупродукта, высокими выходами и, как следствие, относительно низкой ценой. Универсальность данного РФП, который используется в онкологии для диагностики и стадирования широкого спектра опухолей и в кардиологии для определения жизнеспособности миокарда, связана с тем, что гликолиз является источником энергии во всех клетках организма человека. Определение локальных уровней потребления глюкозы является эффективным способом выявления новообразований и оценки степени их злокачественности [19], поскольку большинство типов раковых клеток гиперэкспрессируют GLUT-1, GLUT-3, GLUT-5 – мембранные белки, осуществляющие активный трансмембранный перенос глюкозы [20].

Замещение гидроксильной группы при C-2 в структуре глюкозы на атом ^{18}F соз-

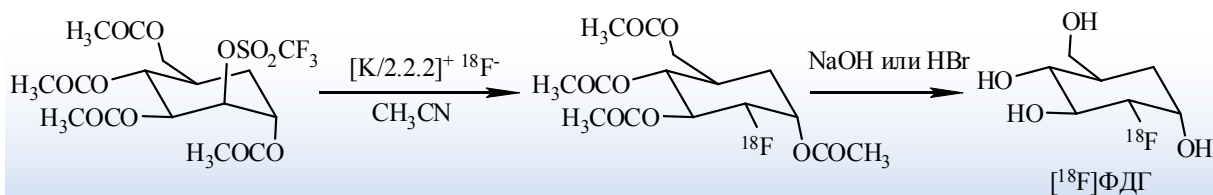


Рисунок 5 – Схема синтеза 2- $[^{18}F]$ фтор-2-дезоксиглюкозы нуклеофильным замещением

дает так называемую «метаболическую ловушку» для молекулы $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ и значительно улучшает коэффициент распределения РФП между опухолевыми и нормальными тканями. В клетке $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ подвергается 6-О-фосфорилированию под действием гексокиназы, после чего она как заряженное соединение «запирается» в клетке. При этом 6-О-фосфат $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ в отличие от 6-О-фосфата глюкозы не подвергается дальнейшим гликолитическим превращениям. Опухолевые клетки имеют повышенную активность гексокиназы для обеспечения энергетических потребностей и обычно пониженную активность глюкозо-6-фосфатазы – фермента, способного дефосфорилировать 6-О-фосфат $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ [21]. Поэтому степень накопления $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ в тканях пропорциональна скорости гликолиза, что позволяет выявлять и проводить стадирование первичных опухолей [22]. $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ быстро выводится из плазмы через почки. Это приводит к быстрому снижению фоновой активности и, в конечном итоге, к уменьшению промежутка времени от введения $[^{18}\text{F}]\text{РФП}$ до начала исследования, а также позволяет уменьшить дозовую нагрузку на пациента.

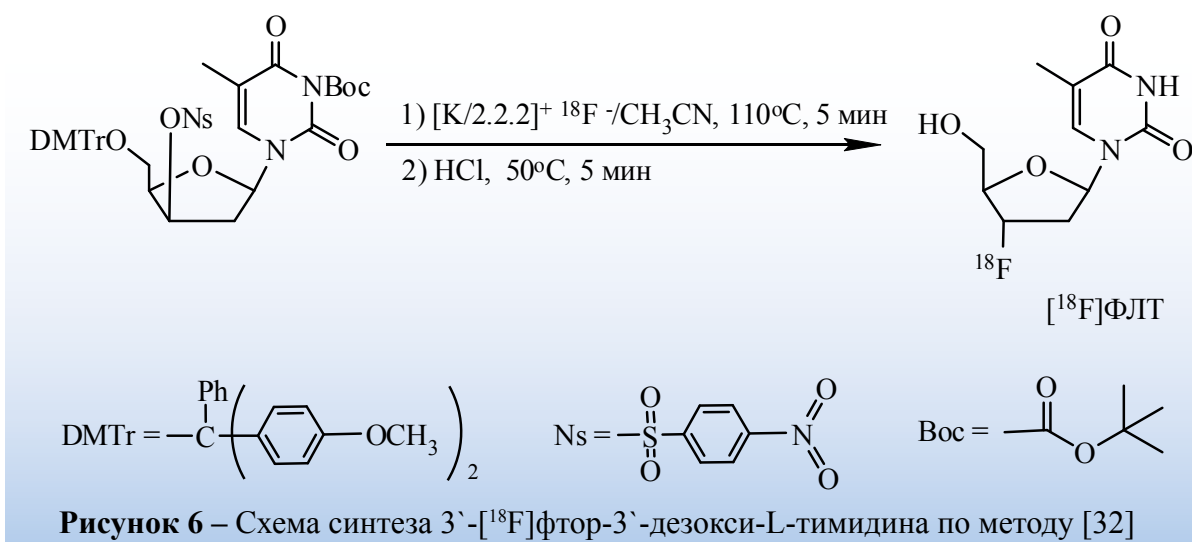
С использованием $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ в настоящее время выполняется порядка 70-80% исследований методом ПЭТ/КТ. Однако данный РФП не является тумороспецифичным агентом, что может приводить к появлению ложно-положительных и ложно-негативных результатов диагностики [20]. Интенсивное накопление $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ отмечено в очагах воспаления, например при туберкулезе, пневмонии, грибковой инфекции. Распределение $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ между здоровыми и опухолевыми клетками зависит от уровня глюкозы в плазме, мышечной активности и от ряда других факторов, которые необходимо принимать во внимание при интерпретации результатов ПЭТ/КТ исследования [23].

Высокая скорость пролиферации клеток и низкая степень дифференциации являются отличительными чертами фенотипа раковых клеток [24]. Поэтому меченые

$[^{18}\text{F}]\text{фтором}$ аналоги нуклеозидов являются тумороспецифичными диагностическими агентами. 3'- $[^{18}\text{F}]\text{фтор-3'}$ -дезоксид-Л-тимидин ($[^{18}\text{F}]\text{ФЛТ}$) является наиболее часто используемым в онкологии маркером пролиферации [25]. Как и $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$, $[^{18}\text{F}]\text{ФЛТ}$ попадает в клетках в «метаболическую ловушку» после фосфорилирования под действием гексокиназы-1, которая на несколько порядков активнее в пролиферирующих клетках, чем в клетках, которые находятся в состоянии покоя. 5'-фосфорилированный $[^{18}\text{F}]\text{ФЛТ}$ теряет способность проникать через клеточную мембрану, а также приобретает устойчивость к метаболическим превращениям. Отсутствие гидроксильной группы в С-3' положении приводит к тому, что лишь 1% $[^{18}\text{F}]\text{ФЛТ}$ включается в состав ДНК. Степень накопления этого РФП прямо пропорциональна скорости синтеза нуклеиновых кислот в клетках [26]. Поэтому с использованием Ki-67 индекса установлена хорошая корреляция между интенсивностью захвата тканями $[^{18}\text{F}]\text{ФЛТ}$ и скоростью пролиферации клеток рака легкого [27], колоректального рака [28], рака молочной железы [29], саркомы мягких тканей [30], рака мозга [31]. Степень накопления $[^{18}\text{F}]\text{ФЛТ}$ позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования, а также проводить стадирование рака. Захват $[^{18}\text{F}]\text{ФЛТ}$ не увеличивается при инфекции или воспалении, вызванном облучением, поэтому использование этого РФП позволяет определить ответ опухоли на лучевую терапию после окончания курса лечения [26].

Используемая в настоящее время схема синтеза $[^{18}\text{F}]\text{ФЛТ}$, представленная на рисунке 6, была впервые разработана учеными из университета Вашингтона [32].

Нуклеофильное $[^{18}\text{F}]\text{фторирование}$ замещенного 3-О-нозилфуранозилтимидина и последующее снятие защитных группировок соляной кислотой позволяет синтезировать $[^{18}\text{F}]\text{ФЛТ}$ с радиохимическим выходом до 40% и радионуклидной чистотой $\geq 97\%$ [33]. Основным фактором, сдерживающим широкое использование $[^{18}\text{F}]\text{ФЛТ}$



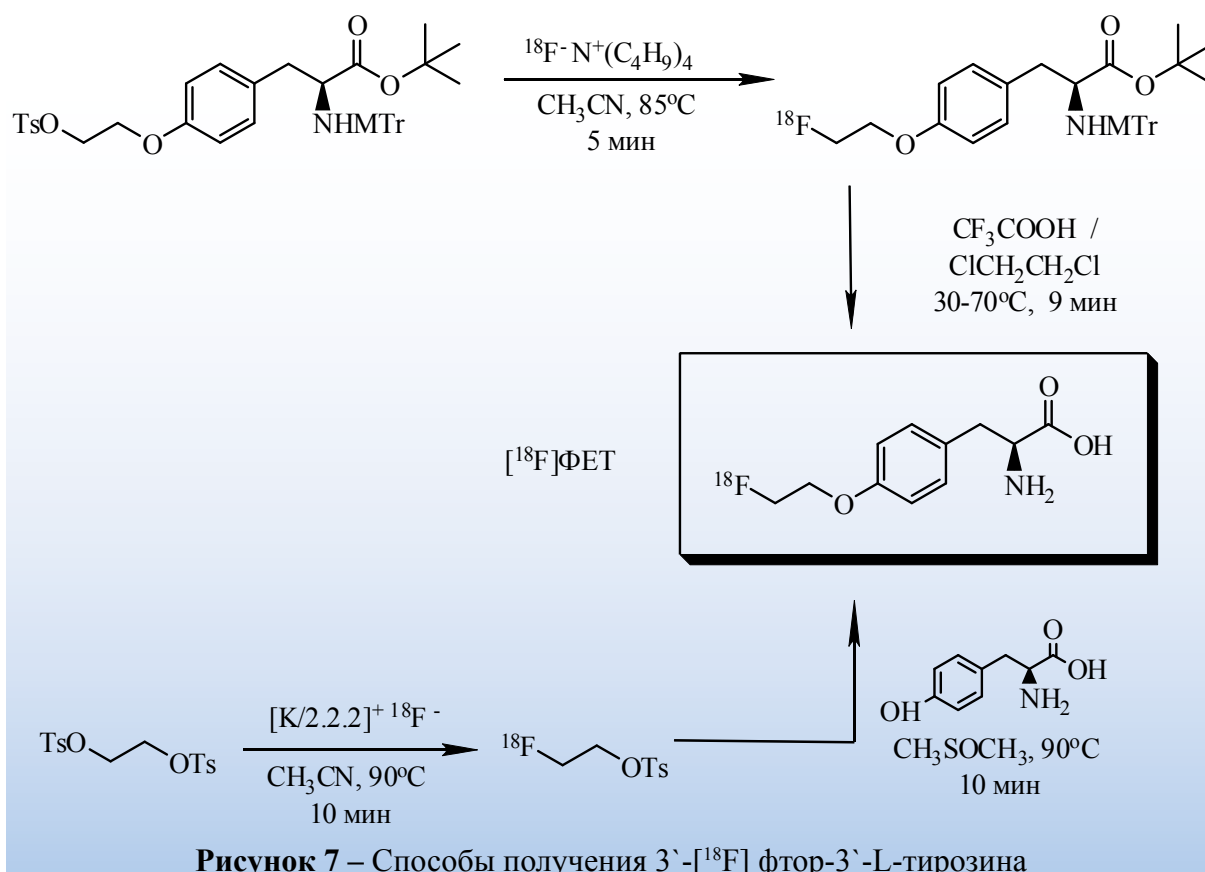
ФЛТ в клинической практике, является необходимость проведения очистки полупродукта после синтеза методом препаративной колоночной хроматографии, что существенно уменьшает активность РП и затрудняет автоматизацию его получения.

Перерождение нормальной клетки в раковую сопровождается интенсификацией потребления аминокислот для синтеза белков, деления и получения энергии. У раковых клеток гиперэкспрессированы белки, ответственные за активный транспорт аминокислот. Поэтому меченые аминокислоты и их аналоги являются важным инструментом визуализации в онкологии. Интенсивное использование меченых изотопом ¹⁸F аминокислот в клинической диагностике опухолей началось сравнительно недавно, после разработки группой немецких ученых метода получения О-(2-[¹⁸F]фторэтил)-L-тирозина ([¹⁸F]ФЕТ), содержащего радиоактивную метку в алкильном заместителе [34] (рисунок 7). Проведенные исследования [35] показали, что препарат позволяет визуализировать опухоли по интенсифицированной скорости захвата аминокислот. Первоначальная трехстадийная методика синтеза, основанная на 2-фторэтировании тирозина, в последующем была заменена прямым фторированием защищенного прекурсора комплексом ¹⁸F⁻ с тетрабутиламмонием в ацетонитриле [36]. Выход целевого продукта обычно составляет 55-60%, а радионуклидная чистота –

более 99%. Российскими радиохимиками предложен оригинальный способ получения энантиомерно чистого [¹⁸F]ФЕТ, основанный на фторировании никелевого комплекса основания Шиффа [37].

[¹⁸F]ФЕТ применяется в ПЭТ-диагностике опухолей мозга [38] и является более опухолевоспецифичным агентом, чем [¹⁸F]ФДГ, а по характеру накопления он очень близок к другой меченой аминокислоте – [¹¹C-метил]метионину. В клинической практике с использованием [¹⁸F]ФЕТ можно дифференцировать опухоль от очага воспаления, что принципиально невозможно при применении [¹⁸F]ФДГ.

Холин является важным компонентом фосфолипидов биомембран, поэтому некоторые быстро пролиферирующие клетки интенсивно накапливают это соединение. Важнейшим РП для диагностики рака простаты является [¹¹C-метил]холин [39], однако входящий в его состав радионуклид имеет период полураспада лишь 20,4 минуты. Для решения этой проблемы были разработаны методы синтеза [¹⁸F]фторэтилхолина [40], а позже – [¹⁸F]фторметилхолина [41]. Последнее соединение является наиболее близким аналогом холина, фосфорилируется холинкиназой, но не подвергается окислению в отличие от холина. Фторированные производные холина отличаются от базовой молекулы более высокими скоростями почечной экскреции. «Метаболические преимущества» дела-



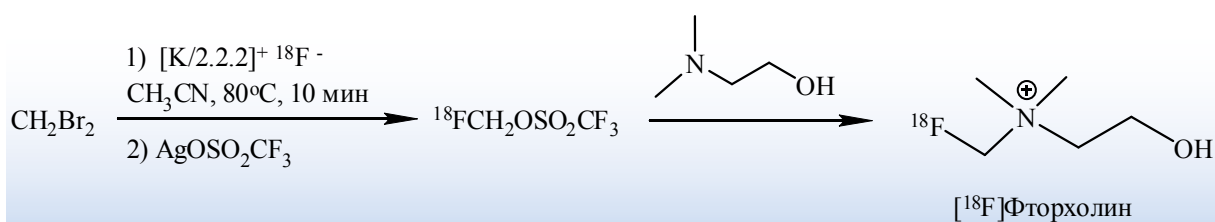
ют [¹⁸F]фторметилхолин более предпочтительным производным холина для диагностики опухолей. Помимо диагностики первичных и метастатических опухолей простаты, [¹⁸F]фторметилхолин может использоваться для визуализации онкопатологии молочной железы, печени и мозга [41].

Прямое введение изотопа ¹⁸F в молекулу холина невозможно. [¹⁸F]фторметилхолин получают фторалкилированием по схеме, приведенной на рисунке 8. На первом этапе проводится синтез и сложная процедура очистки [¹⁸F]фторбромметана, для облегчения алкилирования атом брома далее замещают на трифлат. N-алкилирование проводят при комнатной температуре, очистку полупродукта выполняют методом твердофазной экстракции на ионообменных смолах,

поскольку холин представляет собой катион, а прекурсор и реагенты заряда не имеют.

Скорость пролиферации некоторых разновидностей рака значительно превосходит скорость ангиогенеза, в результате клетки новообразования начинают испытывать гипоксию. Для злокачественных опухолей гипоксия обычно является индикатором негативного прогноза. Снижение концентрации кислорода приводит к увеличению радиорезистентности опухоли и, в ряде случаев, устойчивости к действию химиотерапевтических агентов. Поэтому определение степени оксигенации опухоли критически важно для выбора тактики лечения [42].

Большинство маркеров гипоксии для ПЭТ содержат в своей структуре 2-нитроимидазольный фрагмент (азоми-



цин). Это соединение ранее использовалось для лечения инфекций, вызванных облигатными анаэробными бактериями. Было показано, что 2-нитроимидазол и его производные в клетках, испытывающих гипоксию, подвергаются одноэлектронному восстановлению до анионрадикалов, которые химически связываются с биомолекулами. Одним из первых РФП, полученных для визуализации гипоксии, был [^{18}F]фторомизонидазол ([^{18}F]ФМИЗО), представленный на рисунке 3. Он селективно накапливается в тканях с пониженным парциальным давлением кислорода, что позволяет с помощью ПЭТ визуализировать область гипоксии в мозге или миокарде, а также гипоксические опухоли [43]. К сожалению, проникновение [^{18}F]ФМИЗО в клетки происходит посредством пассивной диффузии, для него характерны медленное внутриклеточное восстановление и низкий клиренс из плазмы. Поэтому соединению свойственна невысокая контрастность в силу малых констант распределения гипоксическая/нормальная ткань. К маркерам «второго поколения», частично лишенным указанных недостатков, относят 1-(5-[^{18}F]фтор-5-дезоксид- α -арабинофуранозил)-2-нитроимидазол ([^{18}F]ФАЗА). Его синтез хорошо подвергается автоматизации и происходит через стадию высокотемпературного фторирования с последующим щелочным гидролизом при комнатной температуре (рисунок 9) [44].

В завершение необходимо упомянуть, что [^{18}F]фторид-анион может использоваться как самостоятельный РФП, поскольку он хорошо накапливается в очагах осте-

огенеза. Он разрешен к применению FDA с 1972 года и был первым зарегистрированным РФП, излучающим позитроны. $^{18}\text{F}^-$ непродолжительное время использовался на обычных гамма-камерах и в 70-х был вытеснен более дешевыми полифосфонатными комплексами $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Интерес к [^{18}F]фториду появился повторно, так как он имеет преимущества при визуализации костных метастазов, поскольку, в отличие от полифосфонатов, не связывается с белками плазмы, лучше проходит в тонких капиллярах и быстрее захватывается остеобластами [45].

В настоящей работе рассмотрены методы синтеза основных [^{18}F]фторсодержащих радиофармпрепаратов и биохимические основы их применения для визуализации опухолей.

Библиографический список

1. Позитронно-эмиссионная томография. Часть 1: Характеристика метода. Получение радиофармпрепаратов / С.Д. Бринкевич [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2013. – № 10. – С. 129 – 137.
2. Stoclin, G. Fluorine-18 compounds / G. Stoclin // Principles of nuclear medicine / Eds.: N.H. Jr. Wagner, Z. Szabo, J.W. Buchanan. – Philadelphia: Saunders, 1995. – P 178-193.
3. Cyclotron produced radionuclides: physical characteristics and production methods / Technical reports series № 468. – Vienna: International atomic energy agency, 2009. – 278 p.

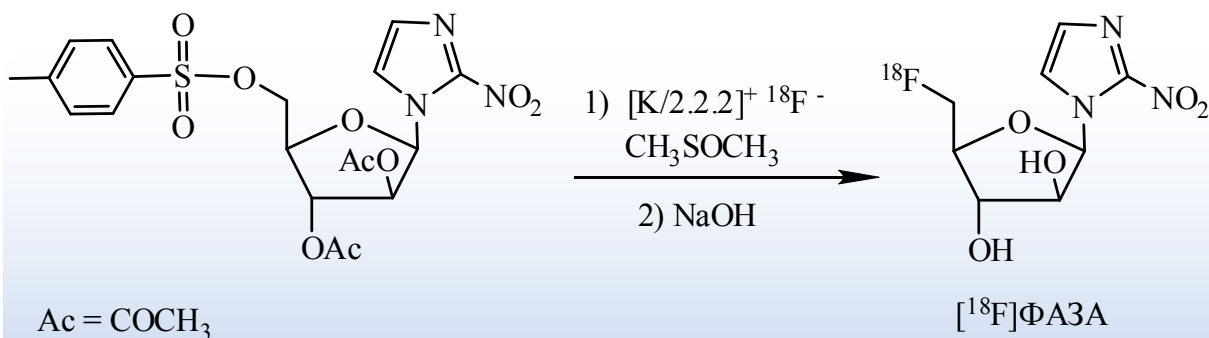


Рисунок 9 – Схема синтеза 1-(5-[^{18}F]фтор-5-дезоксид- α -арабинофуранозил)-2-нитроимидазола по методу [44]

4. Anhydrous ^{18}F Labeled Elemental Fluorine for Radiopharmaceutical Preparation / V. Casella [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1980. – V. 21. – P. 750-757.
5. Jewett, D.M. A gas-solid-phase microchemical method for the synthesis of acetyl hypofluorite / D.M. Jewett, J.F. Potocki, R.E. Ehrenkaufner // *Journal of fluorine chemistry*. – 1984. – V. 24, № 4. – P. 477-484.
6. Firnaу, G. Aromatic radiofluorination with ^{18}F fluorine gas: 6- ^{18}F fluoro-L-dopa / G. Firnaу, R. Chiracal, E.S. Garnett // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1984. – V. 25. – P. 1228-1233.
7. Simple ratio analysis of ^{18}F -fluoro-dopa uptake in striatal subregions separates patients with early Parkinson disease from healthy controls / P. Jokinen, [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2009. – V. 50, №6. – P. 893-899.
8. Brain tumour imaging with PET: a comparison between ^{18}F fluorodopa and ^{11}C methionine / A. Becherer [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2003. – V.30, № 11. – P. 1561-1567.
9. Imaging of advanced neuroendocrine tumors with ^{18}F -FDOPA PET / A. Becherer [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2004. – V. 45, № 7. – P. 1161-1167.
10. Remote, semiautomated production of 6- ^{18}F fluoro-l-dopa for human studies with PET / A. Luxen [et al.] // *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes*. – 1990. – V. 4, № 3. – P. 275-281.
11. Bergman, J. Fluorine-18-labeled fluorine gas for synthesis of tracer molecules / J. Bergman, O. Solin // *Nuclear Medicine and Biology*. – 1997. – V. 24, № 7. – P. 667-683.
12. Synthesis of 8- ^{18}F fluoroguanine derivatives: *in vivo* probes for imaging gene expression with positron emission tomography / M. Namavari [et al.] // *Nuclear Medicine and Biology*. – 2000. – V. 27, №2. – P. 157-162.
13. A practical synthesis of 5- ^{18}F fluorouracil using HPLC and a study of its metabolic profile in rats / G.D. Brown [et al.] // *Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals*. – 1993. – V. 32. – P. 521-522.
14. ^{18}F -EF5, a marker for PET detection of hypoxia: synthesis of precursor and a new fluorination procedure / W. R. Dolbier Jr [et al.] // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2001. – V.54, №1. – P. 73-80.
15. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. ^{18}F -labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and ^{14}C -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose / T. Ido [et al.] // *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. – 1978. – V. 14, №2. – P. 175-183.
16. Ehrenkaufner, R.E. Simple synthesis of F-18-labeled 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: concise communication / R.E. Ehrenkaufner, J.F. Potocki, D.M. Jewett // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1984. – V. 25, №3. – P. 333-337.
17. Hamacher, K. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2- ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution / K. Hamacher, H.H. Coenen, G. Stöcklin // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1986. – V. 27, №2. – P. 235-238.
18. Hamacher, K. Computer-aided synthesis (CAS) of no-carrier-added 2- ^{18}F Fluoro-2-deoxy-d-glucose: an efficient automated system for the aminopolyether-supported nucleophilic fluorination / K. Hamacher, G. Blessing, B. Nebeling // *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes*. – 1990. – V. 41, №1. – P.49-55.
19. Recommendations of the Use of ^{18}F -FDG PET in Oncology / J.W. Fletcher [et al.] // *Journal of nuclear medicine*. – 2008. – V. 49, №3. – P.480-508.
20. Wahl, R.L. Principles of Cancer Imaging with Fluorodeoxyglucose / R.L. Wahl // *Principles and practice of positron emission tomography* / Eds.: R. L. Wahl, J.W. Buchanan. – Philadelphia: Williams & Wilkins, 2002. – P. 100-110.
21. Smith, T.A Mammalian hexokinases and their Abnormal Expression in Cancer / T.A. Smith // *British Journal of Biomedical Sciences*. – 2000. – V. 57. – 170-178.
22. Ak, I. Positron emission tomography with 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting

- and staging primary tumors / I. Ak, M.P. Stokkel, E.K. Pauwels / *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2000. – V. 126. – P. 560-574.
23. Gzernin, J. *Oncological Applications of FDG-PET* / J. Gzernin // *PET: Molecular Imaging and Its Biological Applications* / Ed.: M.E. Phelps. – New-York: Springer-Verlag, 2004. – P. 321-388.
24. Hanahan, D. *The Hallmarks of Cancer* / D. Hanahan R.A. Weinberg // *Cell*. – 2000. – V. 100. – P. 57-70.
25. Bertagna, F. *The Role of F-18-fluorothymidine PET in Oncology* // F. Bertagna, G. Biasiotto, R. Giubbini // *Clinical and Translational Imaging*. – 2013. – V. 2013, №1. – 77-97.
26. *Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography* / A.F. Shields [et al.] // *Nature Medicine*. – 1998. – V. 4. – P.1334-1336.
27. Vesselle, H. *In vivo validation of 30-deoxy-30-[(18F)fluorothymidine ([18F]FLT) as a proliferation imaging tracer in humans: correlation of [18F]FLT uptake by positron emission tomography with PET Radiochemistry and Radiopharmacy Ki-67 immunohistochemistry and flow cytometry in human lung tumors* / H. Vesselle, J. Grierson, M. Muzi // *Clinical Cancer Research*. – 2002. – V. 8. – P. 3315-3323.
28. *Potential impact of [18F]-3-fluoro-3-deoxy-thymidine versus [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in positron emission tomography for colorectal cancer* / D.L. Francis [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2003. – V. 30, №7. – P. 988-994.
29. *PET with [18F]fluorothymidine for imaging of primary breast cancer: a pilot study* / B. Smyczek-Gargya [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2004. – V. 31, №5. – P. 720-724.
30. *Detection and grading of soft tissue sarcomas of the extremities with 18F-3-fluoro-3-deoxy-l-thymidine* / D.C. Cobben [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2004. – V.10. – P. 1685-1690.
31. *Imaging proliferation in brain tumors with 18-FLT PET: comparison with 18F-FDG* / W. Chen [et al.] // *Journal of nuclear medicine*. – 2005. – V. 46, №6. –P. 945-952.
32. Grierson, J.R. *Radiosynthesis of 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine: [18F]FLT for imaging of cellular proliferation in vivo* / J.R. Grierson, A.F. Shields // *Nuclear Medicine and Biology*. – 2000. – V. 27, №2. – P. 143-156.
33. *High radiochemical yield synthesis of 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine using (5'-O-dimethoxytrityl-2'-deoxy-3'-O-nosyl-β-D-threo pentofuranosyl)thymine and its 3-N-BOC-protected analogue as a labeling precursor* / M. Yun [et al.] // *Nuclear Medicine and Biology*. – 2003. – V. 30, №2. –P. 151-157.
34. *Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging* // H.J. Wester [et al.] / *Journal of Nuclear Medicine*. – 1999. – V.40, №1. – P. 205-212.
35. *O-(2-[18F]Fluoroethyl)-l-tyrosine and l-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study* / W.A. Weber [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine*. – 2000. – V. 27, №5. – P. 542-549.
36. Hamacher, K. *Efficient routine production of the 18F-labelled amino acid O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine* / K. Hamacher, H.H. Coenen // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2002. – V.57, №6. – P.853-856.
37. *No carrier added synthesis of O-(2'-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine via a novel type of chiral enantiomerically pure precursor, Ni^{II} complex of a (S)-tyrosine Schiff base* / R.N. Krasikova [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2008. – V. 16, №9. – P. 4994-5003.
38. *Comparison of 18F-FET and 18F-FDG PET in brain tumors* / D. Pauleit [et al.] // *Nuclear Medicine and Biology*. – 2009. –V. 36, №7. – P. 779-787.
39. *[11C]Choline as a PET biomarker for assessment of prostate cancer tumor models* / Qi-H. Zheng [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2004. – V. 12, №11. – P. 2887-2893.
40. Hara, T. *Development of (18F)-fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: synthesis, biochemistry, and prostate cancer*

imaging / T. Hara, N. Kosaka, H. Kishi // Journal of Nuclear Medicine. – 2002. – V. 43, №2. – P. 187-199.

41. Synthesis and Evaluation of ^{18}F -labeled Choline as an Oncologic Tracer for Positron Emission Tomography: Initial Findings in Prostate Cancer / T.R. DeGrado [et al.] // Cancer Research. – 2001. – V. 61, №1. – P. 110-117.

42. Krohn, K.A. Molecular Imaging of Hypoxia / K.A. Krohn, J.M. Link, R.P. Mason // Journal of Nuclear Medicine. – 2008. – V.49 (Supplement 2). – P. 129S-148S.

43. Characterization of Radiolabeled Fluoromisonidazole as a Probe for Hypoxic Cells / J.S. Rasey [et al.] // Radiation Research. – 1987. – V. 111, №2. – P. 292-304.

44. Hypoxia-Specific Tumor Imaging with ^{18}F -Fluoroazomycin Arabinoside / M. Piert [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2005. – V. 46, №1. – P. 106-113.

45. Quantitative studies of bone with the use of ^{18}F -fluoride and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ methylene diphosphonate / G.M. Blake [et al.] // Seminars in Nuclear Medicine. – 2001. – V.31. – P. 28-49.

S.D. Brinkevich, O.G. Sukonko, G.V. Chizh, Yu. F. Poloiko

POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY. PART 2: SYNTHESIS AND MEDICAL APPLICATIONS OF ^{18}F -LABELED RADIOPHARMACEUTICALS

The present article continues the series of review articles on positron-emission tomography (PET). It is devoted to the synthesis of main ^{18}F -labeled radiopharmaceuticals and biochemical basis of their application for cancer visualization.

Key words: positron emission tomography, radiopharmaceutical, 6- ^{18}F fluoro-L-DOPA, ^{18}F FDG, ^{18}F FLT, ^{18}F FET, ^{18}F fluorocholine, ^{18}F FAZA.

Поступила 04.03.2014