

П.Д. Ремизов

СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ РАДИОНУКЛИДЫ ДЛЯ ИММУНО-ПЭТ

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

Контактное лицо: Павел Дмитриевич Ремизов, e-mail: pd.remizov@physics.msu.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Введение
Современные мишени для визуализации и векторы-переносчики
Иммуно-ПЭТ
Радионуклиды для иммуно-ПЭТ
Иммуно-ПЭТ с ^{89}Zr
Наработка позитронно-излучающих нуклидов для иммуно-ПЭТ
Заключение

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография, медицинские радионуклиды, ^{124}I , ^{89}Zr , иммуно-ПЭТ, моноклональные антитела

Для цитирования: Ремизов П.Д. Современные медицинские радионуклиды для иммуно-ПЭТ // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 67–74. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-67-74

P.D. Remizov

Novel Immuno-PET Medical Radionuclides

M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Contact person: P.D. Remizov, e-mail: pd.remizov@physics.msu.ru

CONTENTS

Introduction
Modern imaging targets and vectors
Immuno-PET
Radionuclides for immuno-PET
Immuno-PET with ^{89}Zr
Production of positron-emitting nuclides for immuno-PET
Conclusion

Keywords: positron emission tomography, medical radionuclides, ^{124}I , ^{89}Zr , immuno-PET, monoclonal antibodies

For citation: Remizov PD. Novel Immuno-PET Medical Radionuclides. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):67–74. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-67-74

Введение

Борьба с онкологическими заболеваниями имеет статус Федерального проекта и Национальной стратегии до 2030 года. Одним из самых перспективных и развивающихся направлений является радионуклидная диагностика, которая позволяет получать информацию о нарушениях физиологических и биохимических процессов *in vivo* на молекулярном уровне и выявлять функциональные изменения в органах и тканях задолго до появления морфологических признаков заболеваний. Возможность раннего обнаружения онкологического заболевания, определения его стадии, локализации и неоднородности, возможность составления оптимального плана терапии, а также мониторинг её эффективности – преимущества, определяющие развитие радионуклидной визуализации.

В радионуклидной *in vivo* диагностике используются радиофармацевтические препараты (РФП) с γ - и β^+ -радиоактивными изотопами. Для регистрации первых

используются монокристаллические сцинтилляционные детекторы с максимумом чувствительности к гамма-излучению в области 140–160 кэВ. Для формирования адекватного изображения необходимо использование коллиматоров, задача которых производить селекцию фотонов, направленных вдоль их собственной оси и близко к ней. Такой принцип используется в планарной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Часто изображение, полученное с помощью гамма-излучателей, совмещается с томограммами рентгеновских компьютерных томографов (КТ) для добавления анатомической информации об окружающих тканях и коррекции гамма-излучения на ослабление во избежание недооценки активности в глубоких тканях.

В случае позитронно-радиоактивных нуклидов используется кольцо сцинтилляционных детекторов, особо чувствительных к энергиям в районе 500 кэВ с регистрацией совпадений, происходящих во времен-

ном промежутке порядка 400 пс [1]. Такой принцип регистрации сводит на нет необходимость коллимации излучения и носит название позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Изображения с ПЭТ также часто комбинируют с КТ. Длина детекторного кольца, изотропная геометрия излучения, самопоглощение излучения в теле пациента, чувствительность сцинтилляторов – все эти факторы делают общую чувствительность ПЭТ ниже одного процента [1]. Тем не менее, чувствительность ПЭТ превышает чувствительность ОФЭКТ на 2–3 порядка благодаря отсутствию коллиматоров. Тем самым сокращается время сбора информации и обеспечивается большая пропускная способность. Однако распространённость ОФЭКТ выше, благодаря меньшей технологической сложности аппаратуры, а также сравнительно длинным периодам полураспада используемых радионуклидов, что делает их удобными с логистической точки зрения [2].

На рис. 1 показана карта мира с ранжированностью стран по количеству ОФЭКТ- и ПЭТ-сканеров в пересчёте на 1 млн человек населения [3]. Как видно, оснащённость Российской Федерации отстаёт от уровня развитых стран. Бюджетные и коммерческие организации ощущают потенциал роста рынка радионуклидной диагностики и в последние годы количество центров ядерной медицины заметно увеличивается.

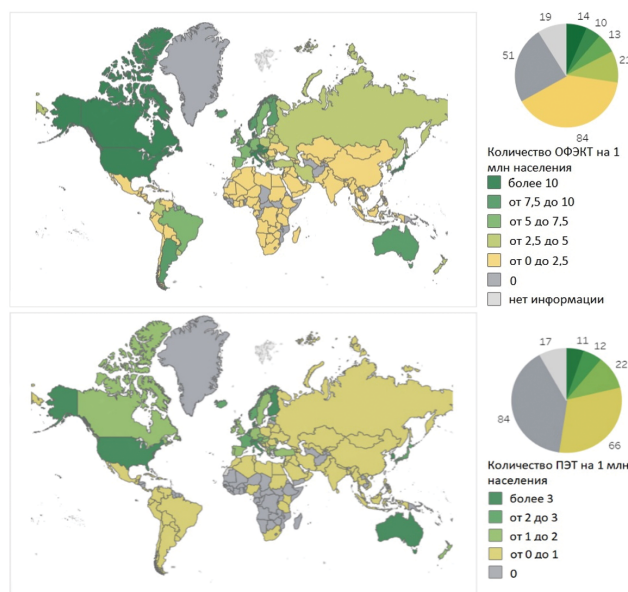


Рис. 1. Распространённость ОФЭКТ и ПЭТ в мире

Fig. 1. Abundance of SPECT and PET in the world

Современные мишени для визуализации и векторы-переносчики

Достижения в области молекулярной и клеточной биологии улучшили понимание биомолекулярных сигналов, вовлеченных в различного рода механизмы клетки. Эти знания способствуют разработке таргетных фармацевтических препаратов, нацеленных на избирательное связывание с соответствующими им рецепторами, антигенами, ферментами.

Для таких препаратов важно, чтобы они имели высокую специфичность, низкое неспецифическое связывание, низкий периферический метаболизм и прочно удерживались на своей мишени после присоединения. Подтвердить нацеленность и визуализировать распределение препарата в организме позволяет радиоактивная

метка. На выбор диагностического радионуклида влияют биологические свойства вектора-переносчика.

Низкомолекулярные РФП быстро удаляются из кровотока, частично усваиваясь в целевой ткани и частично выводясь органами выделительной системы. Низкомолекулярные векторы – лиганды – способны проникать в мембраны и конструировать более сложные молекулы в цитоплазме и ядре. Мишенями, которые лучше всего подходят для лигандов, являются промежуточные метаболиты, участки сложных белков, сигнальные молекулы и рецепторы ядер [4], а оптимальными для них свойствами обладают короткоживущие радионуклиды.

Для другого класса переносчиков, пептидов, наиболее важными свойствами являются их специфичность к рецепторам, биокоњурация, а также возможность конструирования. Размер пептида обратно пропорционален проникающей способности, скорости удаления из кровотока и усвояемости в опухоли [4]. Для пептидов менее вероятны иммуногенные реакции, чем в случае крупных белков или антител [5]. Для радиоактивно меченных пептидов мишенями обычно являются рецепторы, гиперэкспрессируемые на клеточной поверхности при различных заболеваниях.

Другой вектор, моноклональные антитела (монАТ), представляют собой крупные белки, которые вырабатываются иммунной системой в ответ на экспрессию антигена и специфически связываются с ним, образуя комплекс антиген–антитело. Опухолевая ткань экспрессирует мишени для антител (антигены) в более высокой концентрации, чем нормальные ткани. Антигены не отсоединяются от тканей и не попадают в кровоток. Связываться с ними антителам помогают специфические комплементарные области. Фактически, каждое монАТ, специфичное для антигена на поверхности опухолевой клетки или компонента внеклеточного матрикса, является кандидатом для трекинга.

Первыми диагностическими радионуклидами, которыми начали метить антитела, были гамма-излучатели ^{99m}Tc и ^{111}In . С помощью гамма-камер и ОФЭКТ они позволяли увидеть распределение монАТ в одной проекции или в виде реконструированного трёхмерного изображения. Несмотря на вполне удачный опыт, было ясно, что метод обладает низким разрешением и не позволяет проводить надёжные количественные измерения. В этом отношении использование ПЭТ позволяло добиться значительного повышения чувствительности, разрешения и точности дозиметрии. Использование антител, меченных позитронно-радиоактивными нуклидами, получило название иммуно-ПЭТ, и некоторые авторы сравнивают эту технику с «комплексным иммуногистохимическим окрашиванием *in vivo*» [6].

Иммуно-ПЭТ

История иммуно-ПЭТ началась более ста лет назад, когда Пауль Эрлих (в 1908 г. был удостоен Нобелевской премии за работы в области иммунологии совместно с И.И. Мечниковым) предложил концепцию «волшебной пули», которая селективно действовала бы на предуготовленные для неё клетки. Под «волшебными пулями» он представлял то, что сейчас мы называем антителами. С разработкой гибридной технологии производства монАТ Келером и Мильштейном в 1975 г. [7] фантазия Эрлиха воплотилась в жизнь: появилась возможность создавать неограниченное число антител для любого клеточного антигена. Однако применение первых поколений монАТ было осложнено их иммуногенным мышинным происхождением. Позже развитие технологии рекомбинантных ДНК позволило создавать химерные,

гуманизированные и полностью человеко-совместимые моАТ [8].

Антиген-связывающая специфичность моАТ определяется шестью областями комплементарности, которые находятся в его переменных доменах. Изотип IgG содержит две легкие (L) и тяжелые (H) цепи, соединенные дисульфидными связями. Варибельная область (Fv) состоит из переменных участков тяжелой (VH) и легкой (VL) цепи. VH и VL вместе с константными участками легкой и тяжелой цепей (CL и CH1) составляют Fab-область. CH2 и CH3 представляют собой константную область кристаллизующегося фрагмента Fc. Методы молекулярной инженерии облегчают конструирование молекул Fv (scFv) с одной цепью, которые состоят из доменов VH и VL, соединенных вместе коротким пептидным линкером. ScFv составляет приблизительно 25 кДа и может быть получен для широкого спектра антигенов. Наиболее важно, что он повторяет специфичность связывания родительского моАТ. Одноцепочные молекулы Fv представляют собой основные строительные блоки для конструирования антител и могут быть использованы для создания широкого спектра молекулярных структур, которые различаются по размеру и валентности. Примеры этих видов представлены на рис. 2.

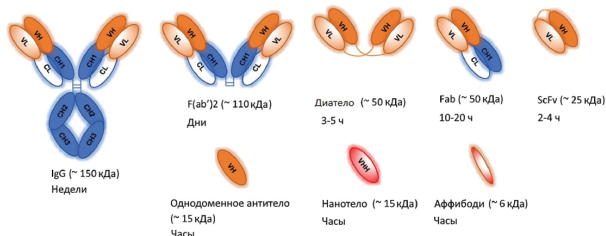


Рис. 2. Антитела и фрагменты антител
Fig. 2. Antibodies and antibody fragments

На скорость удаления из кровотока и способность удерживаться на своей мишени влияет размер молекулы, аффинность с целевым антигеном и валентность. В первом приближении фармакокинетика белка зависит от его размера относительно почечного порога: белки короче 65 кДа могут проходить через клубочки почек и подвергаться первичному почечному очищению. Мини-тела (~80 кДа) и scFv-Fc (~105 кДа) представляют собой сравнительно крупные конструкции, которые содержат отдельные константные домены или интактные области Fc. Отсутствие первичного почечного очищения этих молекул приводит к более длительному периоду пребывания в сыворотке, что обеспечивает более высокое поглощение в опухоли [9].

Быстрое удаление из кровотока положительно сказывается на уровне фона, но уменьшает количество РФП, которое может ассоциироваться с опухолью [10]. Из молекул, изображенных на рис. 2, моновалентные scFv имеют самую высокую скорость удаления. Однако моновалентное связывание хуже удерживает антитело на антигене [11]. Эффективность же двухвалентного связывания, во-первых, выше, а, во-вторых, не зависит от размера молекулы [12].

В итоге использование антител в качестве переносчиков требует, чтобы опухоль обладала повышенной экспрессией таргетного антигена, а антитела образовывали крепкий комплекс с антигенами и удерживались в опухоли, в то время как несвязанные антитела не задерживались в сыворотке крови, что важно для контрастности изображения.

К 2016 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для терапии рака было одобрено 24 моАТ и их производных. Несмотря на специфичность и небольшую опасность (в сравнении, например, с химиотерапией), клиническая эффективность моАТ – сложный вопрос, зависящий от многих факторов, включая, помимо прочего, варьирующуюся плотность опухолевого антигена, уровень интернализации комплекса моАТ-антиген, динамику моАТ в крови, васкуляризацию опухолевой ткани. Эти факторы подчеркивают необходимость в персонализированной медицине, которая на практике будет означать оказание специфической терапии каждому конкретному пациенту в подходящее время и в подходящей дозировке [13].

При проведении диагностики молекулами, мечеными диагностическим радионуклидом, и последующей радионуклидной терапии с использованием той же молекулы, но переносимой терапевтический нуклид, реализуется популярная сегодня концепция тераностики. В этом подходе важно, чтобы диагностика дала максимально точную количественную оценку захвата маркера мишенью и другими тканями. Это позволит провести предтерапевтическую дозиметрию и рассчитать активность вводимого терапевтического РФП так, чтобы избежать радиотоксичности чувствительных органов, таких как костный мозг, органов с физиологическим поглощением РФП (если такие имеются), а также окружающих здоровых тканей и выделительных органов. Вводимая активность должна быть оптимизирована для каждого пациента с учетом максимальной толерантной дозы облучения здоровых тканей, но при этом не допустить недостаточного лечебного воздействия на опухоль.

Радионуклиды для иммуно-ПЭТ

На заре ПЭТ использовались коротко- и ультракороткоживущие изотопы ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{18}F [14]. Комбинирование моАТ и излучателей позитронов требует соответствия между биологическим периодом полураспада белка и физическим периодом полураспада радионуклида для достижения оптимального уровня сигнал/шум в опухоли [15, 16]. Для антител оно достигается через 2–4 сут после инъекции [6]. Поэтому использование популярных сегодня ^{18}F ($T_{1/2} = 110$ мин) или ^{68}Ga ($T_{1/2} = 68$ мин) с короткими периодами полураспада ограничено пептидами или фрагментами моАТ до 50 кДа, которые быстро распределяются по организму. С использованием этих изотопов известна двухэтапная стратегия предварительного наведения (pretargeted imaging) [17, 18].

^{64}Cu , набирающий популярность позитронно-излучающий радионуклид с промежуточным периодом полураспада 12,7 ч, может быть использован для мечения большого количества молекул различного размера, но в качестве маркера для интактных моАТ подходит только для испытаний на мелких животных [19]. Интересно отметить, что ^{64}Cu является необычным нуклидом, так как позитроны испускаются лишь в 17 % распадов, тогда как 38,5 % распадов сопровождаются вылетом электрона, что делает его в то же время терапевтическим (или тераностическим).

Другой часто встречающийся ПЭТ-радионуклид с похожим периодом полураспада, ^{86}Y ($T_{1/2} = 14,7$ ч), представляет интерес лишь для предварительной дозиметрии терапии чистым β -излучателем ^{90}Y [20], хотя разница их периодов полураспада довольно велика и осложняет прогнозы на большие промежутки времени. Диагностический радионуклид имеет ряд гамма-линий от 200 до 3 000 кэВ, которые провоцируют ложные совпадения и

значительно увеличивают фон, ухудшая контрастность изображений и качество дозиметрических прогнозов для ^{90}Y [21, 22]. Также очевидна очень высокая лучевая нагрузка на организм пациента, многократно превышающая нагрузки других медицинских позитронных излучателей (по собственным оценкам, более 1,5 мЗв/МБк).

Традиционным радионуклидом для крупных белков долгое время являлся ^{124}I с периодом полураспада около 100 ч. Будучи галогеном, этот радионуклид обычно конъюгируется напрямую с биологическим вектором. Процедура йодирования путем прямого электрофильного замещения тирозинового остатка является наиболее простым методом маркировки белков йодом [23]. Этот метод дает удовлетворительные результаты с неинтернализированными антителами или пептидами. Однако при интернализации антитела внутриклеточный катаболизм и дегалогенизация приводят к вымыванию йода из клетки-мишени, что вызывает рост фона и неспецифическое накопление радионуклида в щитовидной железе и органах экскреции. Химическими свойствами ^{124}I идентичен другим изотомам йода, поэтому этот радионуклид удобно использовать перед радиоиммунотерапией ^{131}I .

Другая радиоактивная метка, ^{89}Zr , относится к классу радиометаллов. Для их присоединения необходимо использование хелата, связанного с молекулой-переносчиком посредством линкера. Наиболее часто используемым хелатом для ^{89}Zr является десферриоксамин (ДФО). В доклинических исследованиях сообщалось о значительном поглощении ^{89}Zr костной тканью из-за потери конъюгатами ^{89}Zr -ДФО-монАТ радионуклида [25]. Потеря ухудшает качество оценки захвата опухолью антител. Последние разработки в радиохимии ^{89}Zr , включая новые хелаты и методы конъюгации, описаны в работах [26, 27].

^{89}Zr и ^{124}I имеют одинаково невысокий выход позитронов (примерно 23 %), но ^{89}Zr , благодаря меньшей их энергии, обеспечивает в ПЭТ лучшее разрешение (1 мм против 2,3 мм [9]). Важным недостатком ^{124}I является то, что 62,9 % распадов сопровождается испусканием гамма-кванта с энергией 602,7 кэВ. Энергетическое разрешение сцинтилляционных детекторов ПЭТ-сканеров не позволяет отличить эти фотоны от аннигиляционных, что приводит к детектированию ложных совпадений и дополнительному ухудшению контрастности [28]. ^{124}I имеет и несколько других, менее интенсивных и не попадающих в окно детектирования ПЭТ гамма-линий, которые создают бесполезную дозовую нагрузку на пациента. Этот недостаток, однако, присущ и ^{89}Zr , 99 % распадов которого сопровождается высокоэнергетичной линией 909 кэВ. В итоге удельная дозовая нагрузка на пациента при использовании препаратов с ^{89}Zr составляет 0,66 мЗв/МБк, а с ^{124}I – 0,58 мЗв/МБк [18]. Значения эффективных доз для пары этих радионуклидов могут легко привести к получению пациентом доз 40–50 мЗв за сканирование. Для сравнения: предельная годовая доза, рекомендованная Международной комиссией по радиологической защите, составляет 20 мЗв в год для персонала, а при получении годовой дозы 50 мЗв персоналу группы А согласно НРБ-99/2009 запрещается продолжать работу с источниками в течение года.

Таким образом, получаемые при использовании долгоживущих радиоизотопов дозы с одной стороны ограничивают повторные применения и абсолютное количество вводимой радиоактивности, а с другой – не могут считаться неприемлемыми, так как радиологические процедуры всегда проводятся на усмотрение врача, который решает, принесёт ли облучение больше вреда здоровью или диагностической пользы для лечения.

Иммуно-ПЭТ с ^{89}Zr

Первым одобренным FDA в 1985 г. терапевтическим монАТ стал муромонаб-CD3, специфичный кластеру дифференцировки (CD3), присутствующему на всех Т-клетках. Далее в 1997 г. был одобрен ритуксимаб (анти-CD20), а затем в 1998 г. – трастузумаб (анти-HER2). На сегодняшний день количество применяемых терапевтических монАТ давно превысило два десятка [13]. В то же время эффективность антител не универсальна для всех пациентов, поэтому для использования терапевтических антител важна предтерапевтическая визуализация. Благодаря таким изотомам, как ^{64}Cu и ^{124}I , метод иммуно-ПЭТ получил широкое признание. Однако сегодня понятно, что наиболее подходящим изотопом для маркировки монАТ является ^{89}Zr .

Значительное число меченых ^{89}Zr антител разработано для нацеливания на поверхностные биомаркеры, среди которых эпидермальные факторы роста (EGFR, HER2 и HER3), простатоспецифический мембранный антиген (PSMA), антиген стволовых клеток простаты (PSCA), В-лимфоцитарный антиген CD20, гликопротеин CD44, ингибирующий Т-клетки мембранный рецептор (PD1), лиганд программируемой клеточной гибели (PD-L1), и др. Также исследовались векторы, нацеленные на сигнальные белки: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), гранзим В, интерферон- γ ; антигены, связанные с Т-клетками (например, корцепторы CD3 и CD8); опухолевые маркеры (CA19.9, раковоэмбриональный антиген). На Clinicaltrials.gov можно найти информацию о продолжающихся или завершившихся испытаниях на пациентах порядка 22 монАТ. Список антигенов и соответствующих векторов систематизирован у McKnight и Viola-Villegas [13].

Не менее 15 % случаев рака молочной железы сопровождается гиперэкспрессией рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (HER2), уровень которой может меняться в течение болезни, что требует корректировки терапии, связанной с этим антигеном. Повторная биопсия не всегда возможна. В работе [29] оценивалось, может ли ПЭТ с ^{89}Zr -трастузумабом помогать в принятии важных клинических решений в условиях, когда статус HER2 не может быть определен стандартными методами (иммуногистохимией и флуоресцентной гибридизацией *in situ*). В исследовании принимали участие 20 пациентов с первичными и метастазирующими формами рака, с положительным, отрицательным, смешанным или неизвестным статусом HER2. Для 18 пациентов ПЭТ-сканирование добавило новой диагностической информации врачам; повысило уверенность врачей в выбранном лечении для 10 пациентов и для 8 способствовало изменению намеченной стратегии.

В другом исследовании после предварительного выявления статуса HER2 стандартными методами ПЭТ/КТ с ^{89}Zr -трастузумабом обнаружили положительный статус для 30 из 34 пациентов и отрицательный для 15 из 16 [30]. Медианный максимальный стандартизированный показатель захвата SUV_{max} для тканей, исключая печень, составил 5,4 для HER2-положительных против 2,8 для HER2-отрицательных поражений. Печень получила дозу, четырёхкратно превышающую средние по организму. Для метастазов в этот орган с HER2-положительными и отрицательными поражениями SUV_{max} составил соответственно 8 и 7,85.

Важно заметить, что способность обнаружения очагов не связана с используемым радионуклидом: так, распределение ^{89}Zr -трастузумаба сравнивалось с ^{111}In -трастузумабом [31]. Замена радионуклида не повлияла

на связываемость мОАТ с антигеном (результаты биораспределения коррелировали, $R^2 = 0,972$).

Экспрессия антигенов у пациентов сильно варьирует: при использовании ^{89}Zr -меченого бевацизумаба, тропного к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF)-А, диапазон SUV_{max} в злокачественных тканях составил 0,52–5,64, в здоровых – 0,27–1,69 [32]. Это иллюстрирует важность определения связываемости антитела и антигена для каждого пациента. При наличии множественных очагов или по другим причинам проведение биопсии может быть неэффективным. Тогда неинвазивная ПЭТ-диагностика позволит предсказать эффективность терапии антителами и отсеять пациентов, которым она не принесёт пользы.

Вводимая активность ^{89}Zr составляет 1–5 мКи (37–185 МБк). Дозиметрия определяется не только используемым радионуклидом, но и фармакокинетикой и временем полураспада антитела. Так, средняя эффективная доза от ^{89}Zr -петрузумаба составляет 0,54 мЗв/МБк [33], ^{89}Zr -трастузумаба – 0,48 мЗв/МБк [34], ^{89}Zr -J591 – 0,38 мЗв/МБк [35]. При этом эффективные дозы, получаемые отдельными органами и тканями, могут отличаться в разы.

Наработка позитронно-излучающих нуклидов для иммуно-ПЭТ

Возможность применения любого радионуклида, помимо его физических и химических характеристик, определяется удобством его производства. Для наработки широко используемых ПЭТ-радионуклидов (обычно ^{18}F) в центрах ядерной медицины сооружаются циклотронные блоки, где установлены специализированные компактные медицинские циклотроны на малые энергии протонов – до 20 МэВ. Возможность производства других изотопов на таких циклотронах становится важным преимуществом для радионуклида и накладывает некоторые требования к соответствующим ядерным реакциям и мишеням.

^{64}Cu . В медицинских центрах используется реакция $^{64}\text{Ni}(p, n)^{64}\text{Cu}$, где облучается обогащённый никель, гальванизуемый на золотом диске [36]. Порог реакции составляет всего 2,5 МэВ, а максимум сечения расположен на энергии 11 МэВ. Стандартно после 4-часового облучения 40 мг ^{64}Ni протонами 12 МэВ активность целевого радионуклида составляет 18,5 ГБк [37]. Возможна наработка до 185 ГБк за сеанс [38].

Несмотря на получаемую высокую удельную активность и чистоту радионуклида, описанный способ имеет ряд недостатков [39]. Во-первых, природное содержание ^{64}Ni составляет всего 0,95 %, что делает его использование очень затратным. Во-вторых, длительное время облучения (6–48 ч) требует сложного оборудования, способного долго поддерживать стабильный уровень гальванизации [40]. Для облегчения дозовых нагрузок на персонал была разработана жидкостная мишень [39]. После 5-часового облучения образовывалось 4,6 ГБк ^{64}Cu . Авторы утверждают, что при усовершенствовании технологии можно получать до 25 ГБк $^{64}\text{CuCl}_2$, что достаточно для локальных нужд.

Реакция $^{67}\text{Zn}(p, \alpha)^{64}\text{Cu}$ также требует обогащения мишени, но неудовлетворительна с точки зрения радионуклидной чистоты. Для использования реакции $^{64}\text{Ni}(d, 2n)$ необходимы энергии, недоступные для медицинских циклотронов.

^{86}Y . Иттрий-86 нарабатывается в реакции $^{86}\text{Sr}(p, n)^{86}\text{Y}$. ^{86}Sr составляет 9,7 % природной смеси сурьмы, поэтому его обогащение дороже, чем, например, обогащение ^{88}Sr , чьё природное содержание 82,5 %. Однако реакция

$^{88}\text{Sr}(p, 3n)$ требует энергий 33–45 МэВ и сопровождается образованием ощутимых количеств $^{87\text{m}}\text{Y}$ и ^{85}Y , что делает такой метод неприемлемым для целей рутинной ядерной визуализации.

Твёрдая мишень $^{86}\text{SrCO}_3$ с обогащением 95,6 % облучалась протонами с энергией 15,1 МэВ [41]. Это приводило к выходу радионуклида 48 МБк/мкА·ч с радионуклидной чистотой более 99 % к концу облучения. При токе 10 мкА за 2,5 ч так возможно получать 1 ГБк очищенного ^{86}Y .

На мишени ^{86}SrO при облучении протонами с энергией 14,5 МэВ был достигнут гораздо больший выход: 166 МБк/мкА·ч (при такой же радиохимической и радионуклидной чистоте) [42]. В исследовании [43] использовалась та же мишень, где на неё были направлены несколько пучков протонов током 10 мкА и энергией 11 МэВ. Выход при такой энергии составил 44 МБк/мкА·ч.

Изомер $^{86\text{m}}\text{Y}$ попутно образуется в любой из реакций наработки ^{86}Y . Его наличие вредно для РФП на основе ^{86}Y , однако период полураспада составляет всего 48 мин, и дочерним ядром является как раз ^{86}Y . Поэтому за время выделения и синтеза РФП распадается большая часть ядер изомера.

^{124}I . Для производства ^{124}I так же необходимо обогащение. Природный теллур состоит из смеси 8 изотопов, содержание ^{124}I в которой составляет всего 4,74 %. Стандартно ^{124}I производят в реакции $^{124}\text{Te}(p, n)$ на протонах с энергиями ниже 14 МэВ (порог реакции составляет менее 10 МэВ). Мишенью выступает тонкий слой $^{124}\text{TeO}_2$. Метод отличается умеренным выходом: в зависимости от энергии пучка и строения мишени он может составлять от 6 до 20 МБк/мкА·ч [44]. В работе [45] говорится примерно о той же верхней планке активации – 21 МБк/мкА·ч.

Для пучков с энергией 12,5 МэВ 3–8-часовое облучение при токе 20 мкА даёт активность 370–1480 МБк после выделения [46].

Реакция $^{125}\text{Te}(p, 2n)^{124}\text{I}$ способна давать от 43 до 111 МБк/мкА·ч при всё ещё высокой радионуклидной чистоте [24], но для её осуществления необходимы энергии выше 20 МэВ.

^{89}Zr . В плане наработки ^{89}Zr обладает огромным преимуществом, так как циклотронной мишенью выступает природный иттрий, который на 100 % состоит из стабильного изотопа ^{89}Y . Это значительно снижает стоимость и увеличивает доступность материала мишени по сравнению с большинством других циклотронных радионуклидов.

Реакция $^{89}\text{Y}(d, 2n)^{89}\text{Zr}$ требует относительно высокоэнергетического пучка дейтронов, поскольку порог этой реакции находится на энергии 5,9 МэВ и достигает пика в диапазоне 13–17 МэВ [47]. Это исключает наиболее распространённые компактные медицинские циклотроны. Следовательно, такой метод подходит лишь исследовательским центрам, имеющим высокоэнергетические ускорители. На эту же область приходится порог образования примеси ^{88}Zr ($T_{1/2} = 83,4$ д). Образование ^{88}Zr вредно как само по себе (97 % распадов сопровождается гамма-линией 393 кэВ), так и потому, что его дочерний продукт ^{88}Y также является долгоживущим радионуклидом ($T_{1/2} = 107$ д), излучающим позитроны и две интенсивные гамма-линии: 898 кэВ (93,7 %) и 1 836 кэВ (99,2 %).

Оптимальная реакция $^{89}\text{Y}(p, n)^{89}\text{Zr}$. Существенным моментом является выбор энергии пучка, поскольку при превышении порога реакции ($p, 2n$) 13,08 МэВ образуется ^{88}Zr . Для протонных пучков с энергией 11,6 МэВ выход ^{89}Zr составляет около 14–16 МБк/мкА·ч (это довольно низкий выход для медицинского радионуклида). С тока-

ми до 30 мкА и при времени облучения 3–3,5 ч возможна наработка примерно 1,4 ГБк ^{89}Zr высокой радионуклидной чистоты [48]. Эти же авторы заявляют о том, что при дальнейшем понижении энергии будет наблюдаться недостаточный выход ^{89}Zr . В итоге энергетическое окно для наработки ^{89}Zr оказывается довольно узким.

При облучении пучком (65–80 мкА) протонов с энергией 14 МэВ в течение 110–190 мин выход ^{89}Zr составлял от 6,5 до 13,5 ГБк [49]. Содержание радионуклидных примесей было на уровне менее 0,02 % (1,3–2,7 МБк). Наблюдалось небольшое количество (0,00015 %) ^{88}Zr . Также присутствовал нуклид ^{88}Y , образовавшийся преимущественно как его дочерний продукт. Другие радионуклиды (^{65}Zn , ^{48}V , ^{56}Co и ^{156}Tb) были продуктами реакций на подложке мишени или примесях в иттрии.

В случае особо изготовленных мишеней сообщалось, что можно достигнуть более высоких выходов: иттриевые мишени, состоящие из сварки фольг иттрия переменной толщины и имеющие водяное охлаждение, способны давать выходы до 49 МБк/мкА·ч при токах до 45 мкА [50, 51]. После полуторачасового радиохимического выделения с эффективностью 90 % получалось около 1,4–2,2 ГБк ^{89}Zr .

DeGrado, Pandey, Byrne et al. [52, 53] изучили несколько случаев получения ^{89}Zr путем протонного облучения жидкостных мишеней с раствором $\text{Y}(\text{NO}_3)_3 / \text{HNO}_3$. Такая методика имеет гораздо меньший выход, чем технологии с твердыми мишенями: 4,4 МБк/мкА·ч. При токе пучка 40 мкА и облучении в течение 2 ч выход составляет примерно 370 МБк активности ^{89}Zr с более чем 99 % радионуклидной чистотой, что вполне достаточно для нескольких пациентов на месте и согласуется с предыдущей работой с использованием жидкостной мишени ^{89}Zr [54].

Можно заметить, что получение ^{89}Zr также возможно на ускорителях электронов. Это не единственный медицинский изотоп, производство которого изучается в фотоядерных реакциях [55–58]. Нарбатывать радионуклиды на ускорителях электронов намного экономичнее и технологически проще, чем на ускорителях нуклонов. Для сравнения распространенности ускорителей электронов и протонов можно сопоставить количество установок для лучевой терапии электронами и протонами [59]. Тормозное излучение имеет высокую проникающую способность и широкую апертуру, что позволяет работать с большими массами мишеней (порядка десятков граммов). Так как для медицинских источников требуется высокая удельная активность и радионуклидная чистота (менее 1 % примесных радионуклидов), то использование фотоядерных реакций с вылетом заряженных частиц позволит радиохимическими методами отделять нарабатываемый радионуклид от облучаемой матрицы и получать медицинский радионуклид с высокой степенью чистоты.

В исследовании [60] ниобиевая и молибденовая мишени облучались тормозным спектром квантов с граничной энергией 55 МэВ. Источником электронов служил разрезной микротрон с вольфрамовой тормозной мишенью. При облучении природного ниобия, состоя-

щего из единственного стабильного изотопа, ^{89}Zr образовывался в следующих ядерных реакциях: $^{93}\text{Nb}(\gamma, 4n)+(\gamma, p3n)^{89}\text{Nb}-^{89}\text{Zr}$. Активность ^{89}Zr в пересчете на момент окончания облучения не превышала 10^{-3} от активности ^{89}Zr . В статье приведены цифры, согласно которым при облучении 1 г ниобия в течение 1 ч на микротроне с током пучка 1 мкА будет образовываться 300 кБк целевого радионуклида.

Природный молибден состоит из смеси семи изотопов: ^{92}Mo (15,9 %), ^{94}Mo (9,1 %), ^{95}Mo (15,7 %), ^{96}Mo (16,5 %), ^{97}Mo (9,4 %), ^{98}Mo (23,7 %) и ^{100}Mo (9,6 %). Источником ^{89}Zr служили фотоядерные реакции $^{92}\text{Mo}((\gamma, 3n)+(\gamma, p2n))^{89}\text{Nb}-^{89}\text{Zr}$ и $^{94}\text{Mo}(\gamma, np)^{89}\text{Zr}$. После пересчетов активность ^{89}Zr на конец облучения не превышала 4×10^{-4} активности ^{89}Zr .

В работе обсуждается, что для случая молибденовой мишени ^{89}Zr можно получать генераторным способом путем отделения от молибденовой матрицы образовавшегося во время облучения радионуклида ^{89}Nb . После нескольких периодов полураспада почти все ядра этого радионуклида претерпят распад, превратившись в ядра ^{89}Zr .

В целом можно отметить перспективность исследований выхода этого радионуклида при меньших энергиях пучка и на изотопных мишенях для минимизации наработки примесных изотопов циркония, а также разработку технологии выделения ^{89}Zr из молибденовых и ниобиевых мишеней.

Заключение

В настоящем обзоре рассмотрено развитие современных методов ядерной визуализации и, в частности, метод радионуклидной диагностики иммуно-ПЭТ. Отмечено, что иммуно-ПЭТ получает всё большее признание в медицинском сообществе благодаря высокой специфичности моНАТ и, как следствие, высокому качеству визуализации. Фармакокинетика антител в человеке предполагает использование радионуклидов с периодом полураспада порядка нескольких суток. Наиболее подходящими характеристиками для этого метода визуализации обладает радионуклид ^{89}Zr . Количество исследований с ним в последнее десятилетие росло и продолжает расти, так как цирконий безопаснее в обращении, дешевле в производстве, стабильнее *in vivo* и значительно эффективнее удерживается в опухолях, чем другой радионуклид ^{124}I .

В обзоре рассмотрены традиционные способы наработки позитронно-излучающих нуклидов для иммуно-ПЭТ и современные исследования в области альтернативных каналов их получения. Сделаны выводы о перспективности использования ускорителей электронов и необходимости дальнейших исследований в этой области.

В заключение следует отметить, что развитие такого метода радионуклидной диагностики, как иммуно-ПЭТ с ^{89}Zr , способствует внедрению и распространению персонализированной медицины, при которой лечение выбирается исходя из молекулярных особенностей опухолевого процесса у конкретного пациента.

REFERENCES / СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Cherry S., Jones T., Karp J., Qi J., Moses W., Badawi R. Total-Body PET: Maximizing Sensitivity to Create New Opportunities for Clinical Research and Patient Care. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;59;1:3-12. DOI:10.2967/jnumed.116.184028
- Delbeke D., Segall G. Status of and Trends in Nuclear Medicine in the United States. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011;52;Suppl.2:24S-28S. DOI:10.2967/jnumed.110.085688.
- Human Health Campus – Database & Statistics. Humanhealth.iaea.org. <https://humanhealth.iaea.org/HHW/DBStatistics/IMAGINEMaps.html>. Published 2021. Accessed July 13, 2021.
- Lee S., Burvenich I., Scott A. Novel Target Selection for Nuclear Medicine Studies. *Semin Nucl. Med.* 2019;49;5:357-368. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2019.06.004.

5. Lee S., Xie J., Chen X. Peptides and Peptide Hormones for Molecular Imaging and Disease Diagnosis. *Chem Rev.* 2010;110;5:3087-3111. DOI:10.1021/cr900361p.
6. Van Dongen G., Visser G., Lub-de Hooge M., de Vries E., Perk L. Immuno-PET: A Navigator in Monoclonal Antibody Development and Applications. *Oncologist.* 2007;12;12:1379-1389. DOI:10.1634/theoncologist.12-12-1379.
7. Köhler G., Milstein C. Continuous Cultures of Fused Cells Secreting Antibody of Predefined Specificity. *Nature.* 1975;256;5517:495-497. DOI:10.1038/256495a0.
8. Teillaud J. Engineering of Monoclonal Antibodies and Antibody-Based Fusion Proteins: Successes and Challenges. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2005;5;sup1:S15-S27. DOI:10.1517/14712598.5.1.s15.
9. Reddy S., Robinson M. ImmunoPET in Cancer Models. *Semin. Nucl. Med.* 2010;40;3:182-189. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2009.12.004.
10. Adams G., Schier R., McCall A., Simmons H., Horak E., Alpaugh R., et al. High Affinity Restricts the Localization and Tumor Penetration of Single-Chain Fv Antibody Molecules. *Cancer Res.* 2001;61;12:4750-4755.
11. Adams G., Tai M., McCartney J., Marks J., Stafford W., Houghton L., et al. Avidity-Mediated Enhancement of in Vivo Tumor Targeting by Single-Chain Fv Dimers. *Clin. Cancer Res.* 2006;12;5:1599-1605. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2217.
12. Williams L., Wu A., Yazaki P., Raubitschek A., Shively J., Wong J. Numerical Selection of Optimal Tumor Imaging Agents with Application to Engineered Antibodies. *Cancer Biother Radiopharm.* 2001;16;1:25-35. DOI: 10.1089/108497801750095989.
13. McKnight B., Viola-Villegas N. 89Zr-ImmunoPET Companion Diagnostics and Their Impact in Clinical Drug Development. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals.* 2018;61;9:727-738. DOI:10.1002/jlcr.3605.
14. Chernyaev A., Borshchegovskaya P., Nikolaeva A., Varzar' S., Samosadnyi V., Krusanov G. Radiation Technology in Medicine: Part 2. Using Isotopes in Nuclear Medicine. *Moscow University Physics Bulletin.* 2016;71;4:339-348. DOI:10.3103/s0027134916040044.
15. Kraeber-Bodéré F., Rousseau C., Bodet-Milin C., Mathieu C., Guérard F., Frampas E., et al. Tumor Immunotargeting Using Innovative Radionuclides. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16;2:3932-3954. DOI:10.3390/ijms16023932.
16. Boswell C., Brechbiel M.. Development of Radioimmunotherapeutic and Diagnostic Antibodies: an Inside-Out View. *Nucl. Med. Biol.* 2007;34;7:757-778. DOI:10.1016/j.nuclmedbio.2007.04.001.
17. Altai M., Membreno R., Cook B., Tolmachev V., Zeglis B.M. Pretargeted Imaging and Therapy. *J. Nucl. Med.* 2017;58;10:1553-1559. DOI:10.2967/jnumed.117.189944.
18. Stéen E.J.L., Edem P.E., Nørregaard K., Jørgensen J., Shalgunov V., Kjaer A., et al. Pretargeting in Nuclear Imaging and Radionuclide Therapy: Improving Efficacy of Theranostics and Nanomedicines. *Biomaterials.* 2018;179:209-245. DOI:10.1016/j.biomaterials.2018.06.021.
19. Wu A.M., Yazaki P.J., Tsai Sw., Nguyen K., Anderson A., McCarthy D., et al. High-Resolution MicroPET Imaging of Carcinoembryonic Antigen-Positive Xenografts by Using a Copper-64-Labeled Engineered Antibody Fragment. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2000;97;15:8495-8500. DOI:10.1073/pnas.150228297.
20. Nayak T., Brechbiel M. 86Y Based PET Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Biological Applications. *Med. Chem.* 2011;7;5:380-388. DOI:10.2174/157340611796799249.
21. Vandenberghe S. Three-Dimensional Positron Emission Tomography Imaging with 124I and 86Y. *Nucl. Med. Commun.* 2006;27;3:237-245. DOI:10.1097/01.mnm.0000199476.46525.2c.
22. Pentlow K. Quantitative Imaging of Yttrium-86 with PET The Occurrence and Correction of Anomalous Apparent Activity in High Density Regions. *Clinical Positron Imaging.* 2000;3;3:85-90. DOI:10.1016/s1095-0397(00)00046-7.
23. Fraker P., Speck J.Jr. Protein and Cell Membrane Iodinations with a Sparingly Soluble Chloroamide, 1,3,4,6-Tetrachloro-3a,6a-Diphrenylglycoluril. *Biochem Biophys Res. Commun.* 1978;80;4:849-857. DOI:10.1016/0006-291x(78)91322-0.
24. Cyclotron Produced Radionuclides: Emerging Positron Emitters For Medical Applications: 64Cu And 124I. *Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports No. 1.* Vienna, International Atomic Energy Agency, 2016.
25. Abou D., Ku T., Smith-Jones P. In Vivo Biodistribution and Accumulation of 89Zr in Mice. *Nucl. Med. Biol.* 2011;38;5:675-681. DOI:10.1016/j.nuclmedbio.2010.12.011.
26. Heskamp S., Raavé R., Boerman O., Rijpkema M., Goncalves V., Denat F. 89Zr-Immuno-Positron Emission Tomography in Oncology: State-of-the-Art 89Zr Radiochemistry. *Bioconjug Chem.* 2017;28;9:2211-2223. DOI:10.1021/acs.bioconjugchem.7b00325.
27. Chomet M., van Dongen GAMS, Vugts D.J. State of the Art in Radiolabeling of Antibodies with Common and Uncommon Radiometals for Preclinical and Clinical Immuno-PET. *Bioconjug Chem.* 2021;32;7:1315-1330. DOI:10.1021/acs.bioconjugchem.1c00136.
28. Cascini G., Niccoli Asabella A., Notaristefano A., Restuccia A., Ferrari C., Rubini D., et al. 124 Iodine: a Longer-Life Positron Emitter Isotope-New Opportunities in Molecular Imaging. *Biomed Res. Int.* 2014;2014:672094. DOI:10.1155/2014/672094.
29. Bensch F., Brouwers A., Lub-de Hooge M., de Jong J., van der Vegt B., Sleijfer S., et al. 89Zr-Trastuzumab PET Supports Clinical Decision Making in Breast Cancer Patients, when HER2 Status Cannot be Determined by Standard Work Up. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018;45;13:2300-2306. DOI:10.1007/s00259-018-4099-8.
30. Dehdashti F., Wu N., Bose R., Naughton M., Ma C., Marquez-Nostra B., et al. Evaluation of [89Zr]trastuzumab-PET/CT in Differentiating HER2-Positive from HER2-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2018;169;3:523-530. DOI:10.1007/s10549-018-4696-z.
31. Dijkers E., Kosterink J., Rademaker A., Perk L., van Dongen G., Bart J., de Jong J., et al. Development and Characterization of Clinical-Grade 89Zr-Trastuzumab for HER2/neu ImmunoPET Imaging. *J. Nucl. Med.* 2009;50;6:974-981. DOI:10.2967/jnumed.108.060392.
32. Gaykema S., Brouwers A., Lub-de Hooge M., Pleijhuis R., Timmer-Bosscha H., Pot L., et al. 89Zr-Bevacizumab PET Imaging in Primary Breast Cancer. *J. Nucl. Med.* 2013;54;7:1014-1018. DOI:10.2967/jnumed.112.117218.
33. Ulaner G., Lyashchenko S., Riedl C., Ruan S., Zanzonico P., Lake D., et al. First-in-Human Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Targeted Imaging Using 89Zr-Pertuzumab PET/CT: Dosimetry and Clinical Application in Patients with Breast Cancer. *J. Nucl. Med.* 2018;59;6:900-906. DOI:10.2967/jnumed.117.202010.
34. O'Donoghue J., Lewis J., Pandit-Taskar N., Fleming S., Schöder H., Larson S., et al. Pharmacokinetics, Biodistribution, and Radiation Dosimetry for 89Zr-Trastuzumab in Patients with Esophagogastric Cancer. *J. Nucl. Med.* 2018;59;1:161-166. DOI:10.2967/jnumed.117.194555.
35. Pandit-Taskar N., O'Donoghue J., Beylgeril V., Lyashchenko S., Ruan S., Solomonet S., et al. 89Zr-huJ591 Immuno-PET Imaging in Patients with Advanced Metastatic Prostate Cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014;41;11:2093-2105. DOI:10.1007/s00259-014-2830-7.
36. McCarthy W., Shefer R., Klinkowstein R., Bass L., Margeneau W., Cutler C., et al. Efficient Production of High Specific Activity 64Cu Using a Biomedical Cyclotron. *Nucl. Med. Biol.* 1997;24;1:35-43. DOI:10.1016/s0969-8051(96)00157-6.
37. Retracted: The Copper Radioisotopes: A Systematic Review with Special Interest to 64Cu [retraction of: *Biomed Res Int.* 2014;2014:786463]. *BioMed Res. Int.* 2018;2018:3860745. DOI:10.1155/2018/3860745.
38. Ikotun O., Lapi S. The Rise of Metal Radionuclides in Medical Imaging: Copper-64, Zirconium-89 and Yttrium-86. *Future Med Chem.* 2011;3;5:599-621. DOI:10.4155/fmc.11.14.
39. Alves F., Alves V., Do Carmo S., Neves A., Silva M., Abrunhosa A. Production of Copper-64 and Gallium-68 with a Medical Cyclotron Using Liquid Targets. *Mod. Phys. Lett A.* 2017;32;17:1740013. DOI:10.1142/s0217732317400132.

40. Rajec P., Csiba V., Leporis M., Štefečka M., Pataky E., Reich M., et al. Preparation and Characterization of Nickel Targets for Cyclotron Production of ^{64}Cu . *J. Radioanal Nucl. Chem.* 2010;286;3:665-670. DOI:10.1007/s10967-010-0736-9.
41. Reischl G., Rösch F., Machulla H. Electrochemical Separation and Purification of Yttrium-86. *Radiochimica Acta.* 2002;90;4:225-228. DOI:10.1524/ract.2002.90.4_2002.225.
42. Yoo J., Tang L., Perkins T., Rowland D., Laforest R., Lewis J., et al. Preparation of High Specific Activity ^{86}Y Using A Small Biomedical Cyclotron. *Nucl. Med. Biol.* 2005;32;8:891-897. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2005.06.007.
43. Avila-Rodriguez M., Nye J., Nickles R. Production and Separation of Non-Carrier-Added ^{86}Y from Enriched ^{86}Sr Targets. *Appl. Radiat. Isot.* 2008;66;1:9-13. DOI:10.1016/j.apradiso.2007.07.027.
44. Koehler L., Gagnon K., McQuarrie S., Wuest F. Iodine-124: a Promising Positron Emitter for Organic PET Chemistry. *Molecules.* 2010;15;4:2686-2718. DOI:10.3390/molecules15042686.
45. Synowiecki M., Perk L., Nijssen J. Production of Novel Diagnostic Radionuclides in Small Medical Cyclotrons. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2018;3;1:3. DOI:10.1186/s41181-018-0038-z.
46. Wang F., Liu T., Li L., Guo X., Duan D., Liu Z., et al. Production, Quality Control of Next-Generation PET Radioisotope Iodine-124 and Its Thyroid Imaging. *J. Radioanal Nucl. Chem.* 2018;318;3:1999-2006. DOI:10.1007/s10967-018-6277-3.
47. Soppera N., Dupont E., Flemming M. JANIS Book of Deuteron Induced Cross Sections: Comparison of Evaluated and Experimental Data from ENDF/B-VIII.0, TENDL-2019 and EXFOR. 2020.
48. Dabkowski A., Paisey S., Talboys M., Marshall C. Optimization of Cyclotron Production for Radiometal of Zirconium 89. *Acta Physica Polonica A.* 2015;127;5:1479-1482. DOI:10.12693/aphyspola.127.1479.
49. Verel I., Visser G., Boellaard R., Stigter-van W., Snow G., van Dongen G. ^{89}Zr Immuno-PET: Comprehensive Procedures for the Production of ^{89}Zr -Labeled Monoclonal Antibodies. *J. Nucl. Med.* 2003;44;8:1271-1281.
50. Siikanen J., Tran T., Olsson T., Strand S., Sandell A. A Solid Target System with Remote Handling of Irradiated Targets for PET Cyclotrons. *Appl. Radiat. Isot.* 2014;94:294-301. DOI:10.1016/j.apradiso.2014.09.001.
51. Ellison P., Valdovinos H., Graves S., Barnhart T., Nickles R. Spot-Welding Solid Targets for High Current Cyclotron Irradiation. *Appl. Radiat. Isot.* 2016;118:350-353. DOI:10.1016/j.apradiso.2016.10.010.
52. Pandey M., Bansal A., Engelbrecht H., Byrne J., Packard A., DeGrado T. Improved Production and Processing of ^{89}Zr Using a Solution Target. *Nucl. Med. Biol.* 2016;43;1:97-100. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2015.09.007.
53. DeGrado T., Pandey M., Byrne J. Solution Target for Cyclotron Production of Radiometals. Google Patents. 2017.
54. Oehlke E., Hoehr C., Hou X., Hanemaayer V., Zeisler S., Adam M., et al. Production of ^{86}Y and Other Radiometals for Research Purposes Using a Solution Target System. *Nucl. Med. Biol.* 2015;42;11:842-849. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2015.06.005.
55. Zheltonozhskiy V., Zheltonozhskaya M., Savrasov A., Belyshev S., Chernyaev A., Yatsenko V. Studying the Activation of ^{177}Lu in (γ, pxn) Reactions. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics.* 2020;84:923-928. DOI:10.3103/s1062873820080328.
56. Hovhannisyan G., Bakhshiyani T., Dallakyan R. Photonuclear Production of the Medical Isotope ^{67}Cu . *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms.* 2021;498:48-51. DOI:10.1016/j.nimb.2021.04.016.
57. Belousov A.I., Zheltonozhskaya M.V., Lykova Ye.N., Remizov P.D., Chernyaev A.P., Yatsenko V.N. Research of ^{131}Cs Radionuclide Production for Brachytherapy with Photonuclear Method. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64;1:53-57. DOI:10.12737/article_5c55fb4d218e20.76419134. (In Russ.). [Белоусов А.И., Желтоножская М.В., Лыкова Е.Н., Ремизов П.Д., Черняев А.П., Яценко В.Н. Исследование возможности получения радионуклида ^{131}Cs для брахитерапии фотоядерным способом // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т.64, № 1. С. 53-57].
58. Loveless C., Radford L., Ferran S., Queern S., Shepherd M., Lapi S. Photonuclear Production, Chemistry, and in Vitro Evaluation of the Theranostic Radionuclide ^{47}Sc . *EJNMMI Res.* 2019;9;42. DOI:10.1186/s13550-019-0515-8.
59. Chernyaev A., Kolyvanova M., Borshchegovskaya P. Radiation Technology in Medicine: Part 1. Medical Accelerators. *Moscow University Physics Bulletin.* 2015;70;6:457-465. DOI:10.3103/s0027134915060090.
60. Zheltonozhskaya M., Zheltonozhskiy V., Lykova E., Chernyaev A., Yatsenko V. Production of Zirconium-89 by Photonuclear Reactions. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms.* 2020;470:38-41. DOI:10.1016/j.nimb.2020.03.002.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта N 20-315-90124. Исследование выполнено в рамках Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Фотонные и квантовые технологии. Цифровая медицина».

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 17.01.2022. Принята к публикации: 15.03.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The reported study was funded by RFBR, project number 20-315-90124. This research has been supported by the Moscow State University Interdisciplinary Scientific and Educational School "Photonic and Quantum technologies. Digital medicine".

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 17.01.2022. Accepted for publication: 15.03.2022.