

В.К. Тищенко<sup>1</sup>, О.П. Власова<sup>1,2</sup>, С.А. Иванов<sup>1,3</sup>, А.Д. Каприн<sup>2,3,4</sup>

## РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА И РАДИОНУКЛИДА ТЕХНЕЦИЯ-99m ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<sup>1</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыбы – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, Обнинск

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов, Москва

<sup>4</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Виктория Константиновна Тищенко, e-mail: vikshir82@mail.ru

### СОДЕРЖАНИЕ

Введение

Возможности визуализации соматостатиновых рецепторов

РФЛП на основе агонистов соматостатиновых рецепторов и технеция-99m

РФЛП на основе антагонистов соматостатиновых рецепторов и технеция-99m

Заключение

**Ключевые слова:** радиофармпрепараты, технеций-99m, аналоги соматостатина, радионуклидная диагностика, нейроэндокринные опухоли

**Для цитирования:** Тищенко В.К., Власова О.П., Иванов С.А., Каприн А.Д. Радиофармпрепараты на основе аналогов соматостатина и радионуклида технеция-99m для диагностики нейроэндокринных опухолей: обзор литературы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 1. С. 93–101. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-93-101

V.K. Tishchenko<sup>1</sup>, O.P. Vlasova<sup>1,2</sup>, S.A. Ivanov<sup>1,3</sup>, A.D. Kaprin<sup>2,3,4</sup>

## Radiopharmaceuticals Based on Somatostatin Analogs and Technetium-99m Radionuclide for Diagnosis of Neuroendocrine Tumors: a Literature Review

<sup>1</sup> A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>4</sup> P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Contact person: Viktoriia Konstantinovna Tishchenko, e-mail: vikshir82@mail.ru

### CONTENTS

Introduction

Somatostatin receptor imaging capabilities

Radiopharmaceuticals based on somatostatin receptors agonists and technetium-99m

Radiopharmaceuticals based on somatostatin receptors antagonists and technetium-99m

Conclusion

**Keywords:** radiopharmaceuticals, technetium-99m, somatostatin analogs, radionuclide diagnosis, neuroendocrine tumors

**For citation:** Tishchenko VK, Vlasova OP, Ivanov SA, Kaprin AD. Radiopharmaceuticals Based on Somatostatin Analogs and Technetium-99m Radionuclide for Diagnosis of Neuroendocrine Tumors: a Literature Review. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):93–101. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-93-101

### Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой группу гетерогенных новообразований, возникающих из диффузных нейроэндокринных клеток, рассеянных по всему организму, в частности в желудочно-кишечном тракте, дыхательной системе, тимусе, надпочечниках и др. Они обладают уникальной способностью синтезировать и секретировать пептиды и гормоны, которые приводят к возникновению характерных кли-

нических симптомов. Однако нередко заболевание может протекать бессимптомно и обнаруживаться лишь на поздней стадии появления метастазов.

Значительная часть НЭО (в 80–90 % случаев) сверхэкспрессируют соматостатиновые рецепторы (ССТр), что позволяет рассматривать их как перспективную мишень для визуализации и терапии опухолей с помощью специфических радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) [1, 2]. Визуализация экспрессии ССТр

может осуществляться следующими методами: соматостатин-рецепторная сцинтиграфия (СРС), ОФЭКТ, ПЭТ. Эти методы позволяют точно локализовать первичные опухоли и метастазы, что имеет решающее значение для определения тактики дальнейшего лечения. Кроме того, обнаружение и количественная оценка экспрессии ССтр может предоставить ценную прогностическую информацию при планировании пептид-рецепторной радионуклидной терапии и помочь в оценке эффективности проводимого лечения.

РФЛП на основе гамма-излучающего радионуклида технеция-99m продолжают играть важную роль в ОФЭКТ-диагностике онкологических заболеваний, в том числе и НЭО. РФЛП с  $^{99m}\text{Tc}$  могут стать хорошей альтернативой препаратам, меченным  $^{68}\text{Ga}$ , в тех больницах или клинических центрах, где отсутствуют ПЭТ/КТ или генераторы  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ . Первоначально для создания меченных  $^{99m}\text{Tc}$  РФЛП, нацеленных на ССтр, использовались агонисты ССтр – соединения, способные аккумулироваться в опухолевых клетках путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. В последние годы разработка ССтр-специфичных РФЛП с  $^{99m}\text{Tc}$  сосредоточена преимущественно на использовании антагонистов ССтр в качестве векторной молекулы, поскольку именно эти соединения обладают более высоким сродством к ССтр по сравнению с агонистами, несмотря на отсутствие интернализации.

Цель обзора: обобщение разработок и краткая характеристика меченных технецием-99m аналогов соматостатина, которые использовались или в настоящее время используются в клинической практике для соматостатин-рецепторной сцинтиграфии, а также перспективных соединений для этих целей.

### Возможности визуализации соматостатиновых рецепторов

Соматостатин (ССТ) – пептидный гормон, участвующий в регуляции деятельности пищеварительной, эндокринной и нервной систем. ССТ существует в виде двух функционально активных изоформ, а именно ССТ-14 и ССТ-28, состоящих из 14 или 28 аминокислотных остатков соответственно [3].

Нативный ССТ быстро разрушается в кровотоке под действием сывороточных пептидаз, что делает его непригодным для клинического применения. Поэтому впоследствии были разработаны синтетические аналоги ССТ (октреотид, ланреотид и др.), которые представляют собой циклические октапептиды с участком  $\beta$ -петли, устойчивые к протеолитической деградации. Более того, конъюгация синтетических аналогов ССТ с подходящими хелаторами и последующим введением радиометаллов позволила получить радиопептиды, обладающие высоким сродством к ССтр и оптимальной фармакокинетикой *in vivo*.

У человека идентифицировано пять подтипов рецепторов соматостатина (ССтр1-ССтр5), различающихся главным образом внеклеточными и внутриклеточными концами и распределением в здоровых и опухолевых тканях [2]. Следует отметить, что ССтр2 являются наиболее клинически значимым подтипом, поскольку именно он чаще всего экспрессируется НЭО, включая желудочно-кишечные и поджелудочные НЭО, мелкоклеточный рак легких, параганглиомы, феохромоцитомы, медуллярный рак щитовидной железы и др. [1, 4].

В 1987 г. для сцинтиграфии *in vivo* опухолей с гиперэкспрессией ССтр был предложен  $^{123}\text{I}$ -Тур<sup>3</sup>-октреотид [5]. Несмотря на продемонстрированные возможности визуализации ряда НЭО, препарат не получил широ-

кого клинического применения по нескольким причинам: во-первых, низкая доступность и высокая стоимость радионуклида йода-123 ( $T_{1/2} = 13$  ч,  $E_{\gamma} = 159$  кэВ (83,3 %)); во-вторых, сложная процедура введения радиоактивной метки (радиойодирования). Наконец, экскреция  $^{123}\text{I}$ -Тур<sup>3</sup>-октреотида осуществляется преимущественно через печень и желчевыводящую систему, вследствие чего отмечается значительное накопление радиоактивности в кишечнике, что затрудняет интерпретацию изображений верхней части брюшной полости [5].

Попытки преодолеть вышеописанные недостатки  $^{123}\text{I}$ -Тур<sup>3</sup>-октреотида привели к созданию РФЛП  $^{111}\text{In}$ -ДТРА-октреотида (пентетреотид, «Октреоскан»). Полученный РФЛП представляет собой октреотид, конъюгированный с диэтилентриаминпентауксусной кислотой (ДТРА), и меченный индием-111 ( $T_{1/2} = 67$  ч,  $E_{\gamma} = 171$  кэВ (90,2 %),  $E_{\gamma} = 245$  кэВ (94,0 %)). В отличие от  $^{123}\text{I}$ -Тур<sup>3</sup>-октреотида,  $^{111}\text{In}$ -ДТРА-октреотид выводится преимущественно почками и имеет низкий уровень гепатобилиарного накопления.

СРС с  $^{111}\text{In}$ -ДТРА-октреотидом применяется для диагностики и стадирования НЭО с 1993 г. [6]. В России для этих целей был разработан и зарегистрирован отечественный РФЛП «Октреотид,  $^{111}\text{In}$ » (АО «Фарм-Синтез», рег. №: ЛСР-002248/07 от 17.08.07), являющийся аналогом зарубежного РФЛП «Октреоскан» и предназначенный для первичной предоперационной диагностики НЭО, вторичной диагностики НЭО и контроля их гормонального и химиотерапевтического лечения [7].

Однако с недавнего времени лиофилизат октреотида для приготовления РФЛП не производится в России [6]. Более того,  $^{111}\text{In}$  обладает рядом недостатков, таких как высокая стоимость циклотронного производства  $^{111}\text{In}$  и его неоптимальные ядерно-физические характеристики, что приводит к низкому пространственному разрешению получаемых изображений и высокой дозе облучения пациента.

Несмотря на растущее применение радиофармпрепаратов на основе  $^{68}\text{Ga}$  для ПЭТ-диагностики, более 70 % процедур ядерной медицины по-прежнему проводится с использованием технеция-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Основными причинами продолжающегося доминирования  $^{99m}\text{Tc}$  в радионуклидной диагностике являются его идеальные ядерные свойства и удобный способ получения с помощью коммерчески доступного генератора  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ . При распаде  $^{99m}\text{Tc}$  испускает  $\gamma$ -кванты с энергией 140 кэВ (89 %), благодаря чему его распределение в организме можно визуализировать с помощью медицинских гамма-камер, не создавая высоких поглощенных доз в органах и тканях пациентов. Период полураспада  $^{99m}\text{Tc}$  составляет 6 ч, что достаточно для приготовления РФЛП с  $^{99m}\text{Tc}$ , проведения контроля качества, введения пациенту и получения изображений с высоким разрешением.

Достижения в химии технеция за последние 20 лет способствовали разработке новых РФЛП с этим радионуклидом, обладающих большим потенциалом клинического применения. Кроме того, значительные совершенствования технологии ОФЭКТ за счет оснащения камер инновационными конструкциями коллиматоров и твердотельными фотонными детекторами на основе теллуридов кадмия-цинка (CZT) показали, что пространственное разрешение ОФЭКТ приближается к разрешению ПЭТ без сопутствующего снижения чувствительности [8]. Ожидается, что экономическая доступность  $^{99m}\text{Tc}$  в сочетании с ОФЭКТ-сканерами нового поколения с улучшенным пространственным разрешением и чувствительностью возродят интерес к разработке но-

вых РФЛП на основе  $^{99m}\text{Tc}$  для визуализации специфических молекулярных мишеней.

В настоящее время общепризнано, что оптимальная фармакокинетика небольших пептидов, таких как октреотид или другие аналоги ССТ, делает их наиболее подходящими для создания РФЛП с короткоживущими радионуклидами, такими как  $^{99m}\text{Tc}$  [9]. В результате за последние несколько лет появились аналоги ССТ, содержащие различные бифункциональные хелаторы для ковалентного связывания с векторной молекулой и хелатирования радионуклида  $^{99m}\text{Tc}$ . Среди них пептидные фрагменты, пропиленаминоксид, тетраамины, циклопентадиенильная группа, макроциклические лиганды и НУНИС (6-гидразиноникотиновая кислота) в сочетании с различными солигандами [10, 11]. В России был разработан РФЛП « $^{99m}\text{Tc}$ , октреотид», где в качестве бифункционального хелатирующего агента использовался сукцинимид-1-ил-6-(бис(пиридин-2-илметил)амино)гексаноат (ДРАН-NHS) [12].

### РФЛП на основе агонистов соматостатиновых рецепторов и технеция-99m

Первая группа РФЛП представляет собой препараты на основе агонистов ССТр, т.е. соединений, которые приводят к активации рецепторов. При связывании агонистов с ССТр происходит интернализация комплекса агонист-рецептор за счет рецепторно-опосредованного эндоцитоза. Для ядерной медицины наибольший интерес представляют производные [Тур<sup>3</sup>]-октреотид (ТОС) и [Тур<sup>3</sup>]-октреотат (ТАТЕ). От октреотида они отличаются наличием тирозина Тур<sup>3</sup> вместо фенилаланина Phe<sup>3</sup>. [Тур<sup>3</sup>]-октреотат (ТАТЕ), в свою очередь, отличается от ТОС наличием более гидрофильного терминального треонина Thr<sup>8</sup> вместо треонинола Thr<sup>8</sup>(ol) (рис. 1). Исследования *in vitro* показали, что ТАТЕ, конъюгированный как с ДТРА, так и с 1, 4, 7, 10-тетраазамакрододекан-1,4,7,10-тетраацетатом (ДОТА), обладал в 14–17 раз более высокой аффинностью к ССТр2, чем октреотид, и в 8–10 раз более высокой аффинностью, чем ТОС [13].

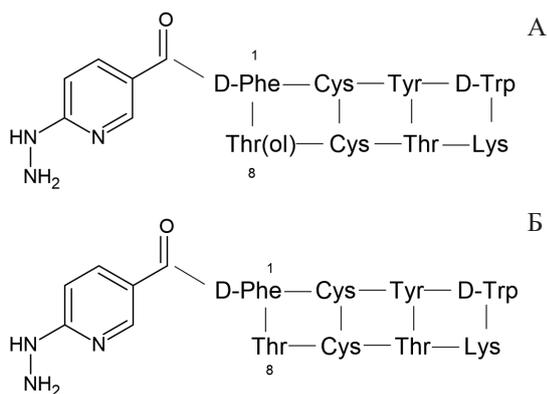


Рис. 1. Химическая структура HYNIC-ТОС (А) и HYNIC-ТАТЕ (Б)  
Fig. 1. Chemical structure of HYNIC-TOC (A) and HYNIC-TATE (B)

$^{99m}\text{Tc}$ -Депреотид (P829, Lys-Cys-Lys-( $\beta$ -DAP)-CH<sub>2</sub>CO-S-cyclo(hCys-(N-Me)Phe-Tyr-(D-Trp)-Lys-Val)) – первый ССТр-специфичный РФЛП с  $^{99m}\text{Tc}$ , дошедший до стадии клинического применения. Необходимо отметить, что он обладает высокой аффинностью к ССТр3 ( $K_d = 1,5$  нМ), ССТр5 ( $K_d = 2,0$  нМ) и ССТр2 ( $K_d = 2,5$  нМ) [14].

В августе 1999 г.  $^{99m}\text{Tc}$ -депреотид NeoTect<sup>®</sup> был представлен в виде набора реагентов для приготовления инъекционной формы  $^{99m}\text{Tc}$ -депреотида [15]. Флакон содержит стерильную апиrogenную лиофилизированную

смесь, состоящую из 47 мкг депреотида, 75 мг дигидрата глюкогептоната натрия, 50 мкг дигидрата хлорида олова, 100 мкг дигидрата эдетата динатрия, 10 мг йодида натрия, а также гидроксид натрия или соляную кислоту. Для приготовления РФЛП к набору реагентов добавляют 0,56–1,85 ГБк раствора Na $^{99m}\text{TcO}_4$ .

Вместе с тем, дальнейшие клинические исследования показали, что СРС с  $^{99m}\text{Tc}$ -P829 оказалась менее чувствительной, чем с  $^{111}\text{In}$ -ДТРА-октреотидом, особенно при визуализации метастазов в печени. Неспецифическое накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -P829 в легких, костном мозге и печени было статистически значимо выше по сравнению с  $^{111}\text{In}$ -ДТРА-октреотидом. Вероятно, это обусловлено тем, что  $^{99m}\text{Tc}$ -депреотид тропен не только к ССТр2, экспрессируемым большинством типов НЭО, но связывается с высокой аффинностью и специфичностью с ССТр3 и ССТр5 [16].

В настоящее время  $^{99m}\text{Tc}$ -депреотид недоступен для клинического использования, поскольку держатель регистрационного удостоверения отозвал разрешение на продажу по коммерческим причинам [10].

Другим перспективным аналогом является  $^{99m}\text{Tc}$ -demotate 1 (H-(D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH). В его составе имеется тетрааминовый (N4) хелатор [6-(p-карбоксил)-1, 4, 8, 11-тетраазаундекан] [17]. Результаты биораспределения  $^{99m}\text{Tc}$ -demotate 1 в органах и тканях у животных-опухоленосителей продемонстрировали высокое (20–25 %/г) накопление препарата в опухоли (табл. 1). Это накопление может рассматриваться как рецептор-специфичное, поскольку у тех животных, которым одновременно вводили немеченый пептид, содержание  $^{99m}\text{Tc}$ -demotate 1 в опухоли снизилось на 90 % [17].

В ходе клинических исследований было показано, что  $^{99m}\text{Tc}$ -demotate 1 обладает более благоприятными фармакокинетическими свойствами по сравнению с  $^{111}\text{In}$ -ДТРА-октреотидом, позволяя визуализировать опухоли с гиперэкспрессией ССТр уже через 1 ч после введения РФЛП [18].

Той же группой ученых был разработан  $^{99m}\text{Tc}$ -demotate 2 ( $^{99m}\text{Tc}$ -N<sub>4</sub><sup>0-1</sup>, Asp<sup>0</sup>, Тур<sup>3</sup>-октреотат, Asp-(D)Phe-Tyr-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH), в котором между хелатором и N-концевой аминокислотой был введен остаток Asp [19]. При оценке биораспределения  $^{99m}\text{Tc}$ -demotate 2 у самцов крыс Льюиса с опухолью CA20948, было установлено, что препарат накапливался преимущественно в опухоли (до 2,86 %/г в срок 4 ч после инъекции), а также органах с высоким содержанием ССТр – поджелудочной железе, надпочечниках, гипофизе (табл. 1). Клинических исследований данного соединения не проводилось.

Еще одна группа препаратов на основе агонистов ССТр и  $^{99m}\text{Tc}$  представлена НУНИС-производными (рис. 1). НУНИС (6-гидразиноникотиновая кислота) – один из наиболее популярных бифункциональных хелаторов для  $^{99m}\text{Tc}$ . Поскольку НУНИС может координироваться с металлом не более чем через 2 донорные группы (пиридинный азот и гидразиновый азот), он не может занять всю координационную сферу  $^{99m}\text{Tc}$ , поэтому координационная сфера должна быть заполнена с помощью дополнительных солигандов. В качестве солигандов могут использоваться: трифенилфосфин-моносульфонат, дисульфат и трисульфат, никотиновая кислота, глюконовая кислота, глюкозамин, маннит, глюкогептоновая кислота, пиридиндикарбоновая кислота, ЭДДА и трицин [20, 21]. Важно отметить, что солиганды могут по-разному влиять на стабильность, гидрофильность и фармакокинетику получаемых  $^{99m}\text{Tc}$ -соединений [22].

Таблица 1

РФЛП с <sup>99m</sup>Tc на основе агонистов соматостатиновых рецепторов  
<sup>99m</sup>Tc-labeled radiopharmaceuticals based on somatostatin receptors agonists

Препарат	Тест-система и опухолевая модель	Накопление в опухоли	Накопление в почках	Накопление в критических органах и тканях	Опухоль/кровь	Опухоль/мышца
<sup>99m</sup> Tc-demotate 1 [17]	Мыши Swiss-nu/nu с опухолью AR42J	~25 и ~20 %/г в сроки 1 и 4 ч	~10 и ~5 %/г в сроки 1 и 4 ч	ПЖ: ~50 и ~25 %/г в сроки 1 и 4 ч. Надпочечники: ~30 и ~20 %/г в сроки 1 и 4 ч. Желудок: ~35 и ~23 %/г в сроки 1 и 4 ч	~60 и ~110 в сроки 1 и 4 ч	~225 и ~325 в сроки 1 и 4 ч
<sup>99m</sup> Tc-demotate 2 [19]	Крысы Lewis с опухолью SA20948	2,52 ± 0,03 %/г; 2,86 ± 0,45 %/г и 0,61 ± 0,20 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	2,97 ± 0,23 %/г; 3,67 ± 0,16 %/г и 1,81 ± 0,07 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	ПЖ: 8,43 ± 0,19 %/г; 8,60 ± 1,25 %/г и 1,15 ± 0,20 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч. Надпочечники: 2,28 ± 0,23 %/г; 2,12 ± 0,12 %/г и 0,62 ± 0,09 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч. Гипофиз: 1,30 ± 0,02 %/г; 2,28 ± 1,11 %/г и 0,79 ± 0,01 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	19,4, 286 и 610 в сроки 1, 4 и 24 ч	126, 286 и 610 в сроки 1, 4 и 24 ч
<sup>99m</sup> Tc-demotide [43]	Крысы Lewis с опухолью SA20948	2,20 ± 1,11 %/г и 1,40 ± 0,96 %/г в сроки 1 и 4 ч	3,99 ± 0,49 %/г и 2,55 ± 0,36 %/г в сроки 1 и 4 ч	ПЖ: 24,01 ± 2,28 %/г и 13,34 ± 1,20 %/г в сроки 1 и 4 ч. Надпочечники: 86,35 ± 1,91 %/г и 76,64 ± 5,62 %/г в сроки 1 и 4 ч.	6,90 и 46,70 в сроки 1 и 4 ч	37 и 140 в сроки 1 и 4 ч
<sup>99m</sup> Tc-HYNIC-His <sup>3</sup> -октреотат [40]	Крысы Lewis с глиомой C6	0,91 ± 0,23 %/г и 1,27 ± 0,15 %/г в сроки 10 и 45 мин	2,86 ± 0,17 %/г и 1,71 ± 0,11 %/г в сроки 10 и 45 мин	ПЖ: 2,71 ± 0,33 %/г и 1,71 ± 0,03 %/г в сроки 10 и 45 мин. Легкие: 3,01 ± 0,21 %/г и 1,22 ± 0,18 %/г в сроки 10 и 45 мин. Сердце: 1,8 ± 0,43 %/г и 1,2 ± 0,23 %/г в сроки 10 и 45 мин	0,73 и 1,74 в сроки 10 и 45 мин	4,81 и 8,47 в сроки 10 и 45 мин
<sup>99m</sup> Tc-HYNIC-Ser <sup>3</sup> -октреотат ( <sup>99m</sup> Tc-HYNIC-SATE) [41]	Крысы Sprague-Dawley с глиомой C6	~1,9, ~0,5 и ~0,15 %/г в сроки 15 мин, 1 и 2 ч	~4,8, ~2,4 и ~1,0 %/г в сроки 15 мин, 1 и 2 ч	ПЖ: 1,86 ± 0,20 %/г в срок 4 ч. Гипофиз: 4,32 ± 0,98 %/г в срок 4 ч. Надпочечники: 3,42 ± 0,60 %/г в срок 4 ч	~2,4, ~1,0 и ~3,0 в сроки 15 мин, 1 и 2 ч	~6,3, ~5,0 и ~3,0 в сроки 15 мин, 1 и 2 ч
<sup>99m</sup> Tc-HYNIC-TOC [44]	Крысы Lewis с опухолью ПЖ AR4-2J	3,50 ± 0,60 %/г в срок 4 ч	1,99 ± 0,45 %/г в срок 4 ч	ПЖ: 1,58 ± 0,18 %/г в срок 4 ч. Гипофиз: 4,14 ± 1,01 %/г в срок 4 ч	87,5 в срок 4 ч	—
<sup>99m</sup> Tc-HYNIC-TATE [44]	Крысы Lewis с опухолью ПЖ AR4-2J	3,72 ± 0,75 %/г в срок 4 ч	1,81 ± 0,20 %/г в срок 4 ч	ПЖ: 1,58 ± 0,18 %/г в срок 4 ч. Гипофиз: 4,14 ± 1,01 %/г в срок 4 ч	186 в срок 4 ч	—
<sup>99m</sup> Tc-HYNIC-TOC [45]	Крысы Lewis с опухолью ПЖ AR4-2J	3,85 ± 1,0 %/г в срок 1 ч	2,08 ± 0,05 %/г в срок 1 ч	ПЖ: 5,14 ± 1,46 %/г в срок 1 ч. Надпочечники: 3,58 ± 0,61 %/г в срок 1 ч.	77,0 в срок 1 ч	—
<sup>99m</sup> Tc-HYNIC-TATE [45]	Крысы Lewis с опухолью ПЖ AR4-2J	5,01 ± 0,81 %/г и 3,99 ± 0,58 %/г в сроки 1 и 4 ч	4,88 ± 0,38 %/г и 1,60 ± 0,20 %/г в сроки 1 и 4 ч	ПЖ: 10,71 ± 1,10 %/г и 9,01 ± 0,86 %/г в сроки 1 и 4 ч. Надпочечники: 3,50 ± 1,00 %/г и 1,79 ± 0,36 %/г в сроки 1 и 4 ч.	23,9 и 44,3 в сроки 1 и 4 ч	—
<sup>99m</sup> Tc-HYNIC-NATE [42]	Крысы Lewis с опухолью ПЖ AR4-2J	1,64 ± 0,43 %/г и 1,33 ± 0,23 %/г в сроки 1 и 4 ч	2,95 ± 0,56 %/г и 2,13 ± 0,20 %/г в сроки 1 и 4 ч	ПЖ: 4,73 ± 0,85 %/г и 3,66 ± 0,40 %/г в сроки 1 и 4 ч. Гипофиз: 2,23 ± 0,52 %/г и 1,95 ± 0,35 %/г в сроки 1 и 4 ч.	8,6 и 19 в сроки 1 и 4 ч	—
<sup>99m</sup> Tc-HYNIC-TOC <sub>2</sub> [46]	Мыши Nude с опухолью ПЖ AR4-2J	13,31 ± 3,14 %/г и 12,05 ± 2,92 %/г в сроки 1 и 4 ч	94,40 ± 6,51 %/г в срок 1 ч	—	—	—
<sup>99m</sup> Tc-HYNIC-TOC [47]	Крысы Sprague-Dawley с глиомой C6	1,25 ± 0,01 %/г; 1,05 ± 0,02 %/г и 0,87 ± 0,03 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч	3,72 ± 0,21 %/г; 3,30 ± 0,17 %/г и 2,70 ± 0,13 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч	ПЖ: 1,79 ± 0,03 %/г; 1,11 ± 0,06 %/г и 0,69 ± 0,04 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч	1,7, 2,1 и 2,5 в сроки 0,5, 1 и 2 ч	5,0, 5,5 и 7,9 в сроки 0,5, 1 и 2 ч
<sup>99m</sup> Tc-DOMA-AAATE [47]	Крысы Sprague-Dawley с глиомой C6	1,65 ± 0,01 %/г; 1,48 ± 0,02 %/г и 1,12 ± 0,03 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч	3,88 ± 0,21 %/г; 3,17 ± 0,17 %/г и 1,40 ± 0,13 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч	ПЖ: 4,20 ± 0,03 %/г; 2,91 ± 0,06 %/г и 1,22 ± 0,04 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч. Тонкая кишка: 1,46 ± 0,05 %/г; 1,85 ± 0,21 %/г и 0,70 ± 0,05 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч	1,9, 6,7 и 7,5 в сроки 0,5, 1 и 2 ч	10,3, 11,4 и 12,4 в сроки 0,5, 1 и 2 ч
<sup>99m</sup> Tc-DOMA-PATE [47]	Крысы Sprague-Dawley с глиомой C6	1,52 ± 0,01 %/г; 1,33 ± 0,02 %/г и 0,92 ± 0,03 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч	3,95 ± 0,21 %/г; 3,10 ± 0,17 %/г и 2,10 ± 0,13 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч	ПЖ: 3,49 ± 0,03 %/г; 2,75 ± 0,06 %/г и 1,10 ± 0,04 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч. Тонкая кишка: 1,60 ± 0,05 %/г; 2,05 ± 0,21 %/г и 0,82 ± 0,05 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч	1,9, 3,8 и 4,0 в сроки 0,5, 1 и 2 ч	7,6, 9,5 и 9,2 в сроки 0,5, 1 и 2 ч

Примечание: ПЖ – поджелудочная железа

В настоящее время в некоторых странах Европы, в том числе и России (РЗН 2014/1389 от 19.04.2019), зарегистрирован набор Тектротид (Tektrotyd®, Polatom, Польша), предназначенный для приготовления РФЛП  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-ТОС. Полученный раствор  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротид предназначен для использования у взрослых в качестве вспомогательного средства при диагностике и лечении НЭО с вовлечением ССТр, помогая выявлению их локализации [23]. В состав набора входят два флакона, каждый из которых содержит лиофилизат для приготовления раствора для инъекций. Состав каждого флакона представлен в табл. 2.

Таблица 2

Состав набора Тектротид  
Tektrotyde kit composition

Флакон I Активное вещество:	Флакон II Вспомогательные вещества:
HYNIC-[D-Phe <sup>1</sup> , Tyr <sup>3</sup> -октреотид] трифторацетат – 20 мкг	ЭДДА
Вспомогательные вещества:	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·12H <sub>2</sub> O
SnCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	NaOH
Трицин	NaOH или HCl для регулирования pH
Маннитол	Азот (защитный газ)
NaOH или HCl для регулирования pH	
Азот (защитный газ)	

После создания радиоактивной метки  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротид вводится пациентам внутривенно (370–740 МБк на одну инъекцию), после чего получают изображения в течение 1–2 и 4 ч после введения. Это необходимо для того, чтобы избежать ложноположительных результатов сканирования вследствие высокой вероятности физиологического накопления РФЛП в органах ЖКТ. Согласно данным, представленным в инструкции,  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротид быстро выводится из крови, и уже через 10 мин наблюдается его накопление в ССТр-позитивных органах (опухоль, печень, селезенка, почки) [23]. Максимальные значения отношений опухоль/фон отмечаются через 4 после введения РФЛП.

К настоящему времени уже накоплен определенный опыт клинического применения  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-ТОС ( $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротид) для диагностики НЭО различных локализаций [24–32].  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротид представляет собой полезный РФЛП для визуализации опухолевых очагов, экспрессирующих ССТр, с более высокой чувствительностью и качеством визуализации, а также более низким уровнем облучения для пациентов по сравнению с  $^{111}\text{In}$ -ДТРА-октреотидом [32, 33]. В ряде исследований также сообщалось о более высокой эффективности ОФЭКТ-диагностики с  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-ТОС по сравнению с  $^{131}\text{I}$ -MIBG [34]. В то же время ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротидом уступает в диагностической точности ПЭТ с аналогами ССТ, меченными  $^{68}\text{Ga}$ , при визуализации опухолевых очагов в поджелудочной железе, желудочно-кишечном тракте и скелете, но демонстрирует схожие результаты при визуализации поражений легких, лимфатических узлов и печени [26].

HYNIC также используется для маркировки технецием-99m [Tyr<sup>3</sup>]-октреотата (ТАТЕ).  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-ТАТЕ демонстрирует высокое качество изображения и является альтернативой  $^{111}\text{In}$ -ДТРА-октреотиду для визуализации НЭО различных локализаций [35, 36]. Сообщается, что  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-ТАТЕ имеет преимущество в обнаружении лимфатических узлов и метастазов в печени по сравнению с  $^{111}\text{In}$ -ДТРА-октреотидом [37].

Одним из подходов, способствующем более широкому распространению конъюгатов на основе аналогов ССТ с  $^{99m}\text{Tc}$ , является разработка лиофилизированных наборов реагентов с большим сроком годности, на основе которых в медицинских учреждениях изготавливают РФЛП путем смешивания с элюатом технеция-99m. Так, в Индии были разработаны лиофилизированные наборы реагентов для приготовления  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-ТОС и  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-ТАТЕ [38, 39]. Причем, в отличие от Тектротид, разработанные наборы содержат все реагенты в одном флаконе, которого хватает для приготовления 4–5 доз для пациентов (555 МБк/пациент)  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-ТОС или 3 доз (740 МБк/пациент)  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-ТАТЕ. Разработанные наборы обеспечивали высокий выход РФЛП (> 95 %) с  $^{99m}\text{Tc}$  без необходимости дополнительной очистки. Клинические исследования, проведенные с  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-ТОС и  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-ТАТЕ, изготовленными с использованием набора, показали возможность визуализации НЭО [38, 39].

В попытках оптимизировать фармакокинетику радиокопьюгатов с  $^{99m}\text{Tc}$  были разработаны HYNIC-производные октреотата с заменой аминокислоты в позиции 3 с Tyr<sup>3</sup> на His<sup>3</sup> [40], Ser<sup>3</sup> [41], нафтилаланин NaI<sup>3</sup> [42]. Результаты биораспределения полученных радиолгандов суммированы в табл. 1.

Dong C. et al [46] разработали конъюгат димера [Tyr<sup>3</sup>]-октреотида, (HYNIC-ТОС<sub>2</sub>).  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-ТОС<sub>2</sub> был получен с использованием трицина и ЭДДА в качестве солигандов. В экспериментах *in vitro* HYNIC-ТОС<sub>2</sub> продемонстрировал значительно более высокую аффинность связывания с ССТр2 (IC50 = 0,74 ± 0,19 нМ) по сравнению с HYNIC-ТОС (IC50 = 3,74 ± 0,82 нМ). Более того,  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-ТОС<sub>2</sub> продемонстрировал повышенное накопление в опухоли по сравнению с  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-ТОС (табл. 1). Следует также отметить, что высокий уровень накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-ТОС<sub>2</sub> в почках (94, 40 ± 6,51 %/г в срок 1 ч после введения) был существенно снижен (до 30,99 ± 5,05 %/г в срок 1 ч) предварительной инъекцией L-лизина; при этом накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-ТОС<sub>2</sub> опухолью снизилось незначительно.

В работе [47] сообщается о синтезе двух новых производных октреотида с макроциклическим хелатором DOMA (1, 4, 7-три-трет-бутоксикарбонил-10-(карбоксиметил)-1, 4, 7, 10-тетраазоциклододекан-1-ил-моноацетат) – DOMA-Asn3-октреотат (DOMA-AAТЕ) и DOMA-Pro3-октреотат (DOMA-РАТЕ). Биораспределение  $^{99m}\text{Tc}$ -DOMA-AAТЕ и  $^{99m}\text{Tc}$ -DOMA-РАТЕ в опухоли С6 у крыс показало высокое рецептор-опосредованное накопление в опухоли, а также в тканях с высоким содержанием ССТр2 (табл. 1). Большая часть радиоактивности быстро выводилась из организма через почки с мочой [47].

### РФЛП на основе антагонистов соматостатиновых рецепторов и технеция-99m

Новым классом специфичных для ССТр соединений являются антагонисты – соединения, которые взаимодействуют с ССТр (преимущественно ССТр2) и блокируют или снижают их активность. В отличие от агонистов ССТр, в химической структуре антагонистов первая аминокислота представлена L-изомером, а Cys<sup>2</sup> – D-изомером [10]. С фармакологической точки зрения биологические и молекулярные механизмы, отвечающие за эффективность связывания агонистов и антагонистов с ССТр, совершенно различны. Агонисты после связывания с рецептором ССТр интернализуются в клетку как комплекс лиганд-рецептор. В то же время антагонисты способны эффективно связываться с ССТр

без дальнейшей интернализации и накапливаться в опухолевых клетках в больших количествах (в 3,8–21,8 раз выше) по сравнению с агонистами [48]. Такое высокое и длительное поглощение опухолью, по-видимому, является следствием большого количества целевых участков связывания для антагонистов и более медленной диссоциации по сравнению с агонистами. Существует предположение о возможности повторного связывания лиганда с ССТр, однако необходимы дальнейшие исследования, которые позволят подтвердить или опровергнуть данную гипотезу [10].

Первый меченный  $^{99m}\text{Tc}$  антагонист ССТр2 ( $^{99m}\text{TcL-sst2-ANT}$ ) (табл. 3) был получен с использованием трикарбонильного комплекса  $fac-[^{99m}\text{Tc}][\text{Te}(\text{CO})_3]^+$  [49]. Недостатком использования трикарбонильных соединений для мечения пептидов является необходимость этапа дополнительной очистки конечного продукта. В целом  $^{99m}\text{TcL-sst2-ANT}$  имел неблагоприятный фармакокинетический профиль. Накопление  $^{99m}\text{TcL-sst2-ANT}$  в опухоли увеличивалось с 2,3 %/г через 1 ч до 3,2 %/г через 4 ч, снижаясь до 1,2 %/г за 24 ч. При этом отмечалось высокое накопление почками (10–56 %/г) и печенью (27–79 %/г), которое сохранялось в течение всего эксперимента (табл. 4) [49].

Таблица 3

Основные антагонисты соматостатиновых рецепторов  
Main somatostatin receptors antagonists

Антагонист	Пептидная последовательность
sst2-ANT	p-NO <sub>2</sub> -Phe <sup>1</sup> -cyclo(D-Cys <sup>2</sup> -Tyr <sup>3</sup> -D-Trp <sup>4</sup> -Lys <sup>5</sup> -Thr <sup>6</sup> -Cys <sup>7</sup> ) D-Tyr <sup>8</sup> -NH <sub>2</sub>
SS01	4-Cl-Phe <sup>1</sup> -cyclo(D-Cys <sup>2</sup> -Tyr <sup>3</sup> -D-Trp <sup>4</sup> -Lys <sup>5</sup> -Thr <sup>6</sup> -Cys <sup>7</sup> ) D-Tyr <sup>8</sup> -NH <sub>2</sub>
JR11	p-Cl-Phe <sup>1</sup> -cyclo(D-Cys <sup>2</sup> -Aph <sup>3</sup> (Hor)-D-Aph <sup>4</sup> (Cbm)-Lys <sup>5</sup> - Thr <sup>6</sup> -Cys <sup>7</sup> )D-Tyr <sup>8</sup> -NH <sub>2</sub>
LM3	p-Cl-Phe <sup>1</sup> -cyclo(D-Cys <sup>2</sup> -Tyr <sup>3</sup> -D-Aph <sup>4</sup> (Cbm)-Lys <sup>5</sup> -Thr <sup>6</sup> - Cys <sup>7</sup> )D-Tyr <sup>8</sup> -NH <sub>2</sub>

Та же группа ученых сообщила о разработке препарата на основе того же антагониста ССТр2 (sst2-ANT), конъюгированного с другим бифункциональным хелатором [N,S,O] и помеченное  $^{99m}\text{Tc}$  с помощью трикарбонильного комплекса  $fac-[^{99m}\text{Tc}][\text{Te}(\text{CO})_3]^+$  [50]. Однако и этот препарат в исследованиях *in vivo* не продемонстрировал оптимальных фармакокинетических свойств, накапливаясь в опухоли посредством пассивной диффузии, а не специфического связывания с ССТр2.

Позднее была предпринята попытка увеличить сродство к рецепторам ССТр2 меченных  $^{99m}\text{Tc}$  антагонистов с хелатором HYNIC путем введения в структуру конъюгата различных линкеров (спейсеров) [51]. Для этого были выбраны два антагониста ССТр2, SS01 и JR11, которые были конъюгированы с хелаторами HYNIC и N4, а также с различными линкерами (или без них) (табл. 3). Действительно, введение спейсеров привело к увеличению доли связанных с поверхностью клеток радиоconъюгатов как на основе SS01, так и JR11. В экспериментах *in vivo* было установлено, что конъюгаты с HYNIC ( $^{99m}\text{Tc-HYNIC-Ahx-SS01}$  и  $^{99m}\text{Tc-HYNIC-Ahx-JR11}$ ) быстрее выводились из опухоли и внутренних органов, что обеспечило аналогичные или более высокие отношения опухоль/фон для данных соединений по сравнению с  $^{99m}\text{Tc-N}_4\text{-SS01}$  и  $^{99m}\text{Tc-N}_4\text{-JR11}$  (табл. 4) [51].

В рамках международного проекта ERA-PerMED было проведено сравнение двух меченных  $^{99m}\text{Tc}$  антагонистов ССТр2,  $^{99m}\text{Tc-TECANT-1}$  и  $^{99m}\text{Tc-TECANT-2}$ , с целью дальнейшего применения оптимального соединения в клинической практике [52]. TECANT-1 и TECANT-2 представляют собой конъюгаты хелатора N4 с антаго-

нистами ССТр2 LM3 и SS01 соответственно (табл. 3).  $^{99m}\text{Tc-TECANT-1}$  показал значительно более высокое рецептор-специфичное связывание, чем  $^{99m}\text{Tc-TECANT-2}$  ( $50,7 \pm 1,7\%$  против  $36,9 \pm 8,5\%$  через 4 ч соответственно,  $p < 0,001$ ). При этом *in vivo* накопление в опухоли  $^{99m}\text{Tc-TECANT-1}$  и  $^{99m}\text{Tc-TECANT-2}$  было практически идентичным, однако наблюдались различия в накоплении препаратов почками: содержание  $^{99m}\text{Tc-TECANT-2}$  в почках было в 1,4–2,7 раза выше по сравнению с  $^{99m}\text{Tc-TECANT-1}$  (табл. 4). Расчетные поглощенные дозы облучения человека для обоих препаратов составили приблизительно 6 мкЗв/МБк. При проведении ОФЭКТ/КТ исследований на животных наилучший контраст опухоль/фон был продемонстрирован с  $^{99m}\text{Tc-TECANT-1}$  через 4 ч после инъекции [52].

Доклинические исследования токсичности химического предшественника TECANT-1, проведенные на аутобредных мышах CD-1 при его однократном введении, не выявили значимых токсических эффектов по данным клинико-лабораторных и патоморфологических исследований [53].

Первые результаты I фазы клинического исследования (EudraCT №: 2019-003379-20) с участием 10 пациентов с прогрессирующими НЭО также не обнаружили никаких побочных эффектов, связанных с введением  $^{99m}\text{Tc-TECANT-1}$ . Накопление РФЛП в опухоли визуализировалось уже через 5 мин после введения и сохранялось в течение 24 ч. Была показана возможность визуализации опухолевых поражений, причем соотношения опухоль/фон в большинстве случаев превосходили таковые для меченных  $^{68}\text{Ga}$  агонистов ССТр [54, 55].

Так, большинство разработанных в последние годы радиолигандов на основе антагонистов ССТр2 и  $^{99m}\text{Tc}$ , несмотря на свою неспособность к интернализации в клетки-мишени, распознают и прочно взаимодействуют с большим количеством ССТр2 на клеточной поверхности опухолевых клеток (включающих как активные, так и неактивные формы рецептора). В результате эти радиоconъюгаты демонстрируют высокое накопление и длительное удержание опухолью в сочетании с быстрым выведением активности из большинства органов и тканей (фон), что приводит к превосходному соотношению опухоль/фон и высокой диагностической эффективности РФЛП.

### Заключение

Клиническое ведение пациентов с НЭО существенно изменилось благодаря внедрению радиолигандов на основе аналогов соматостатина в качестве важнейшего инструмента диагностики и терапии этой группы новообразований. Высокий уровень экспрессии ССТр большинством НЭО и отсутствие их экспрессии в большинстве нормальных (неопухолевых) тканей обеспечивают молекулярную основу для диагностики НЭО с помощью аналогов ССТ, меченных радиоактивными нуклидами.

Использование радиомеченных пептидов в качестве лигандов к ССТр для визуализации первичной опухоли и ее метастазов стало неотъемлемой частью ядерной медицины за последние 20 лет. Первым радиофармпрепаратом для этих целей стал  $^{111}\text{In-DTPA-октреотид}$  (Октреоскан®). Вместе с тем, создание радиоconъюгатов на основе аналогов ССТ и гамма-излучающего радионуклида технеция-99m для соматостатин-рецепторной скинтиграфии привело к повышению чувствительности опухолевой визуализации, значительному улучшению качества ОФЭКТ-изображений и снижению лучевой нагрузки (значений поглощенных доз внутреннего облучения) для обследуемого пациента. С другой стороны, ши-

Таблица 4  
РФЛП с <sup>99m</sup>Tc на основе антагонистов соматостатиновых рецепторов  
<sup>99m</sup>Tc-labeled radiopharmaceuticals based on somatostatin receptors antagonists

Препарат	Тест-система и опухолевая модель	Накопление в опухоли	Накопление в почках	Накопление в критических органах и тканях	Опухоль/кровь	Опухоль/мышца
<sup>99m</sup> Tc-Lss2-ANT [49]	Мыши ICR SCID с опухолью ПЖ AR42J	2,3 ± 0,7 %/г; 3,2 ± 0,6 %/г и 1,2 ± 0,2 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	55 ± 16 %/г; 56 ± 10 %/г и 10 ± 2 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	Печень: 60 ± 13 %/г; 79 ± 8 %/г и 27 ± 7 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Легкие: 10 ± 7 %/г; 5 ± 2 %/г и 2 ± 1 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Тонкая кишка: 8 ± 3 %/г; 12 ± 4 %/г и 2,6 ± 0,4 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	0,7, 1,6 и 2,4 в сроки 1, 4 и 24 ч	10,5; 21,3 и 17,1 в сроки 1, 4 и 24 ч
<sup>99m</sup> Tc-NSO-ss2-ANT [50]	Мыши ICR SCID с опухолью ПЖ AR42J	4,9 ± 0,6 %/г и 1,6 ± 0,3 %/г в сроки 1 и 4 ч	10,8 ± 0,6 %/г и 6,0 ± 0,5 %/г в сроки 1 и 4 ч	Печень: 22 ± 3 %/г и 13 ± 3 %/г в сроки 1 и 4 ч. Тонкая кишка: 31 ± 2 %/г и 7 ± 1 %/г в сроки 1 и 4 ч. Легкие: 4,4 ± 0,2 %/г и 1,6 ± 0,5 %/г в сроки 1 и 4 ч.	3,5 и 1,6 в сроки 1 и 4 ч	37,7 и 40,0 в сроки 1 и 4 ч
<sup>99m</sup> Tc-NOTA-ss2-ANT [11]	Мыши ICR SCID с опухолью ПЖ AR42J	16,70 ± 3,32 %/г; 4,84 ± 1,02 %/г и 0,25 ± 0,04 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	22,50 ± 4,57 %/г; 8,29 ± 1,59 %/г и 1,91 ± 0,24 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	Тонкая кишка: 12,94 ± 2,24 %/г; 3,19 ± 2,23 %/г и 0,10 ± 0,03 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч. Легкие: 5,41 ± 1,38 %/г; 0,95 ± 0,17 %/г и 0,18 ± 0,02 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч. Печень: 4,07 ± 0,82 %/г; 1,80 ± 0,41 %/г и 0,74 ± 0,11 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч.	11,68, 25,47 и 8,33 в сроки 1, 4 и 24 ч	45,14, 96,80 и 25,00 в сроки 1, 4 и 24 ч
<sup>99m</sup> Tc-NODAGA-ss2-ANT [11]	Мыши ICR SCID с опухолью ПЖ AR42J	2,78 ± 0,27 %/г; 0,57 ± 0,18 %/г и 0,11 ± 0,03 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	21,10 ± 1,81 %/г; 13,84 ± 6,13 %/г и 1,46 ± 0,50 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	Тонкая кишка: 5,78 ± 1,17 %/г; 0,40 ± 0,13 %/г и 0,06 ± 0,03 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч. Печень: 1,15 ± 0,22 %/г; 0,29 ± 0,04 %/г и 0,16 ± 0,04 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч.	2,28, 6,33 и 5,50 в сроки 1, 4 и 24 ч	13,24, 28,5 и 11,00 в сроки 1, 4 и 24 ч
<sup>99m</sup> Tc-N <sub>1</sub> -SS01 [56]	Мыши nude с опухолью HEK293-rsst2	47,14 ± 7,23 %/г; 47,24 ± 7,96 %/г и 32,51 ± 0,78 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	49,82 ± 4,31 %/г; 25,56 ± 1,01 %/г и 6,31 ± 1,82 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	ПЖ: 15,58 ± 0,82 %/г; 1,16 ± 0,86 %/г и 0,31 ± 0,11 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Легкие: 15,93 ± 2,69 %/г; 2,03 ± 0,14 %/г и 0,54 ± 0,10 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Желудок: 11,13 ± 2,98 %/г; 1,99 ± 0,39 %/г и 0,62 ± 0,14 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	25,5; 218,1 и 981,3 в сроки 1, 4 и 24 ч	73,6; 382,1 и 616,7 в сроки 1, 4 и 24 ч
<sup>99m</sup> Tc-N <sub>1</sub> -SS01 [51]	Мыши nude-Fox lnu/ Fox l+ с опухолью HEK-SST2	19,12 ± 4,47 %/г; 28,41 ± 4,84 %/г и 10,98 ± 4,69 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	43,63 ± 11,37 %/г; 25,85 ± 5,23 %/г и 3,42 ± 1,44 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	ПЖ: 16,37 ± 4,53 %/г; 1,96 ± 0,58 %/г и 0,12 ± 0,05 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Легкие: 17,00 ± 5,75 %/г; 2,52 ± 0,53 %/г и 0,30 ± 0,05 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Желудок: 14,60 ± 4,89 %/г; 2,17 ± 0,39 %/г и 0,45 ± 0,08 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	11, 124 и 366 в сроки 1, 4 и 24 ч	28, 189 и 183 в сроки 1, 4 и 24 ч
<sup>99m</sup> Tc-HYNIC-Ahx-SS01 [51]	Мыши nude-Fox lnu/ Fox l+ с опухолью HEK-SST2	14,94 ± 5,15 %/г; 12,82 ± 3,09 %/г и 3,82 ± 0,83 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	9,47 ± 1,74 %/г; 5,60 ± 0,47 %/г и 1,15 ± 0,15 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	ПЖ: 4,19 ± 1,08 %/г; 0,27 ± 0,08 %/г и 0,03 ± 0,003 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Желудок: 2,69 ± 0,39 %/г; 0,59 ± 0,16 %/г и 0,09 ± 0,02 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	18, 128 и 382 в сроки 1, 4 и 24 ч	62, 256 и 382 в сроки 1, 4 и 24 ч
<sup>99m</sup> Tc-N4-JR11 [51]	Мыши nude-Fox lnu/ Fox l+ с опухолью HEK-SST2	16,41 ± 2,87 %/г; 19,07 ± 1,83 %/г и 12,29 ± 1,59 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	12,76 ± 1,98 %/г; 9,70 ± 0,85 %/г и 2,23 ± 0,28 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	ПЖ: 29,14 ± 4,22 %/г; 8,47 ± 1,92 %/г и 0,60 ± 0,04 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Желудок: 29,32 ± 5,04 %/г; 8,70 ± 0,80 %/г и 1,12 ± 0,35 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Легкие: 8,99 ± 3,41 %/г; 2,02 ± 0,87 %/г и 0,27 ± 0,05 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Надпочечники: 5,49 ± 1,22 %/г; 2,36 ± 0,60 %/г и 0,31 ± 0,02 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	19, 95 и 614 в сроки 1, 4 и 24 ч	6,8, 212 и 307 в сроки 1, 4 и 24 ч
<sup>99m</sup> Tc-HYNIC-Ahx-JR11 [51]	Мыши nude-Fox lnu/ Fox l+ с опухолью HEK-SST2	14,22 ± 1,25 %/г; 13,49 ± 2,07 %/г и 5,83 ± 0,43 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	7,49 ± 1,21 %/г; 5,26 ± 0,71 %/г и 2,14 ± 0,11 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	ПЖ: 11,71 ± 2,62 %/г; 1,64 ± 0,77 %/г и 0,15 ± 0,02 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Желудок: 8,06 ± 0,84 %/г; 1,51 ± 0,57 %/г и 0,29 ± 0,03 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Легкие: 5,66 ± 0,68 %/г; 0,58 ± 0,27 %/г и 0,20 ± 0,08 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	19, 112 и 292 в сроки 1, 4 и 24 ч	68, 225 и 194 в сроки 1, 4 и 24 ч
<sup>99m</sup> Tc-N <sub>1</sub> -SS01 TECANT-2 [52]	Мыши nude-Fox lnu/ Fox l+ с опухолью HEK-SST2	19,12 ± 4,47 %/г; 28,41 ± 4,84 %/г и 10,98 ± 4,69 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	43,63 ± 11,37 %/г; 25,85 ± 5,23 %/г и 3,42 ± 1,44 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	ПЖ: 16,37 ± 4,53 %/г; 1,96 ± 0,58 %/г и 0,12 ± 0,05 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Желудок: 14,60 ± 4,89 %/г; 2,17 ± 0,39 %/г и 0,45 ± 0,08 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Легкие: 17,00 ± 5,75 %/г; 2,52 ± 0,53 %/г и 0,30 ± 0,05 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Гипофиз: 4,74 ± 1,50 %/г; 1,21 ± 0,86 %/г и 0,21 ± 0,12 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	10,6, 123,5 и 366 в сроки 1, 4 и 24 ч	27,7, 189,4 и 183 в сроки 1, 4 и 24 ч
<sup>99m</sup> Tc-N <sub>1</sub> -LM3 TECANT-1 [52]	Мыши nude-Fox lnu/ Fox l+ с опухолью HEK-SST2	21,03 ± 3,92 %/г; 26,01 ± 1,33 %/г и 19,02 ± 2,00 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	16,31 ± 1,83 %/г; 12,63 ± 2,54 %/г и 2,42 ± 0,20 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	ПЖ: 47,84 ± 7,86 %/г; 16,91 ± 3,97 %/г и 1,08 ± 0,19 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Желудок: 36,55 ± 7,89 %/г; 13,60 ± 3,86 %/г и 1,42 ± 0,27 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Гипофиз: 9,71 ± 2,81 %/г; 6,66 ± 3,67 %/г и 4,35 ± 2,87 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Легкие: 8,94 ± 3,92 %/г; 3,07 ± 1,16 %/г и 0,26 ± 0,04 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	26,6, 113,1 и 634 в сроки 1, 4 и 24 ч	91,4, 216,8 и 380,4 в сроки 1, 4 и 24 ч

Примечание: ПЖ – поджелудочная железа

рокая доступность  $^{99m}\text{Tc}$ , получаемого из коммерчески доступного генератора  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ , имеет большое значение для рутинного клинического применения РФЛП на основе аналогов соматостатина с  $^{99m}\text{Tc}$ . Кроме того, существенные улучшения ОФЭКТ-сканеров, способных обеспечить пространственное разрешение, близкое к разрешению ПЭТ, также способствуют возрождению интереса к радиолигандам, меченным  $^{99m}\text{Tc}$ .

Важно отметить, что в ряде стран предпринимаются успешные попытки создания лиофилизированных наборов реагентов для изготовления РФЛП с  $^{99m}\text{Tc}$  непосредственно в медицинских учреждениях. Доступность таких наборов приведет к росту клинического использования радиолигандов на основе аналогов соматостатина, меченных  $^{99m}\text{Tc}$ , и эффективности персонализированной диагностики и лечения НЭО.

Некоторое время назад считалось, что интернализация комплекса ССтр-специфичным радиолигандом и

его удержание внутри опухолевых клеток, имеет решающее значение для эффективной визуализации или терапии НЭО, поэтому для разработки РФЛП использовались преимущественно агонисты ССтр. Недавно было показано, что антагонисты ССтр распознают больше участков связывания на мембране опухолевых клеток без последующей интернализации и, следовательно, обеспечивают улучшенную диагностическую эффективность НЭО, особенно в тех случаях, когда плотность ССтр низкая. Именно разработке РФЛП на основе антагонистов ССтр с  $^{99m}\text{Tc}$  посвящена большая часть публикаций за последние годы.

Таким образом, разработка РФЛП на основе конъюгатов аналогов соматостатина и технеция-99m с улучшенным фармакокинетическим профилем и аффинностью в отношении ССтр, остается актуальным направлением ядерной медицины.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Панкратова Е.А., Шпрах З.С. Рецепторы к соматостатину: локализация и методы визуализации (обзор литературы) // Российский биотерапевтический журнал. 2022. Т. 21. №1. С. 10–20. [Pankratova Ye.A., Shprakh Z.S. Somatostatin Receptors: Localization and Imaging Methods (Review). *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy. 2022;21;1:10-20 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-10-20.]
2. Milewska-Kranc A., Cwikla J.B., Kolasinska-Cwikla A. The Role of Receptor-Ligand Interaction in Somatostatin Signaling Pathways: Implications for Neuroendocrine Tumors. *Cancers (Basel)*. 2023;16;1:116. doi: 10.3390/cancers16010116.
3. Nock B.A., Kanellouopoulos P., Joosten L., Mansi R., Maina T. Peptide Radioligands in Cancer Theranostics: Agonists and Antagonists. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16;5:674. doi: 10.3390/ph16050674.
4. Levine R., Krenning E.P. Clinical History of the Theranostic Radionuclide Approach to Neuroendocrine Tumors and other Types of Cancer: Historical Review Based on an Interview of Eric P. Krenning by Rachel Levine. *J. Nucl. Med.* 2017;58;S2:3S-9S. doi: 10.2967/jnumed.116.186502.
5. Krenning E.P., Kwekkeboom D.J., Bakker W.H., Breeman W.A., Koopij P.P., Oei H.Y., van Hagen M., Postema P.T., de Jong M., Reubi J.C., Visser T.J., Reijds A.E.M., Hofland L.J., Koper J.W., Lamberts S.W.J. Somatostatin Receptor Scintigraphy with [ $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Phe] $^1$ - and [ $^{123}\text{I}$ -Tyr $^3$ ]-Ocotreotide: the Rotterdam Experience with more than 1000 Patients. *Eur J Nucl Med.* 1993;20;8:716–731. doi: 10.2967/jnumed.116.186502.
6. Слащук К.Ю., Румянцев П.О., Дегтярев М.В., Серженко С.С., Баранова О.Д., Трухин А.А., Сирота Я.И. Молекулярная визуализация нейроэндокринных опухолей при соматостатин-рецепторной скитинграфии (ОФЭКТ/КТ) с  $^{99m}\text{Tc}$ -тектротидом // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т.65. №2. С. 44-49. [Slashchuk K.Yu., Rummyantsev P.O., Degtyarev M.V., Serzhenko S.S., Baranova O.D., Trukhin A.A., Sirota Ya.I. Molecular Imaging of Neuroendocrine Tumors by Somatostatin-Receptor Scintigraphy (SPECT/CT) with  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65;2:44-49 (In Russ.). DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-44-49.]
7. Рабинович Э.З., Савченко А.Ю., Сухов В.Ю., Перельгин В.В. Аспекты проблемы проведения клинических исследований современных таргетных радиофармацевтических препаратов // Формулы Фармации. 2022. № 4(3). С. 27-42. [Rabinovich E.Z., Savchenko A.Yu., Sukhov V.Yu., Perelygin V.V. Aspects of the Problem of Clinical Trials of Modern Targeted Radiopharmaceuticals. *Formuly Farmatsii* = Pharmacy Formulas. 2022;4;3;27-42 (In Russ.). DOI: 10.17816/phf239422.]
8. Boschi A., Uccelli L., Martini P. A Picture of Modern Tc-99m Radiopharmaceuticals: Production, Chemistry, and Applications in Molecular Imaging. *Appl Sci*. 2019;9;12:2526. <https://doi.org/10.3390/app9122526>.
9. Shi J., Liu S. Clinical Application of  $^{99m}\text{Tc}$ -Labeled Peptides for Tumor Imaging: Current Status and Future Directions. *iRADIOLOGY*. 2024;2;1:17-34. DOI: 10.1002/ird3.55.
10. Eychemne R., Bouvry C., Bourgeois M., Loyer P., Benoist E., Lepareur N. Overview of Radiolabeled Somatostatin Analogs for Cancer Imaging and Therapy. *Molecules*. 2020;25:4012. doi: 10.3390/molecules25174012.
11. Makris G., Kuchuk M., Gallazzi F., Jurissin S.S., Smith C.J., Hennkens H.M. Somatostatin Receptor Targeting with Hydrophilic [ $^{99m}\text{Tc}/^{186}\text{Re}$ ]Tc/Re-tricarbonyl Nodaga and Nota Complexes. *Nucl Med Biol*. 2019;71:39-46. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2019.04.004>.
12. Ларькина М.С., Подрезова Е.В., Брагина О.Д., Тагирова Е.А., Чернов В.И., Юсубов М.С., Нестеров Е.А., Скуридин В.С., Кривошеков С.В., Яновская Е.А., Гурто Р.В., Белоусов М.В. Разработка способа получения производного октреотида для диагностики нейроэндокринных опухолей // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18. №3. С. 72-80. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-72-80>. [Lar'kina M.S., Podrezova Ye.V., Bragina O.D., Tagirova Ye.A., Chernov V.I., Yusubov M.S., Nesterov Ye.A., Skuridin V.S., Krivoshechekov S.V., Yanovskaya Ye.A., Gurto R.V., Belousov M.V. Development of a Method for Preparing Ocotreotide Derivative for Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Bulleten' Sibirskoy Meditsiny* = Bulletin of Siberian Medicine. 2019;18;3:72-80. (In Russ.).] <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-72-80>.
13. Reubi J.C., Schar J.C., Waser B., Wenger S., Heppeler A., Schmitt J.S., Mäcke H.R. Affinity Profiles for Human Somatostatin Receptor Subtypes SST1–SST5 for Somatostatin Radiotracers Selected for Scintigraphic and Radiotherapeutic Use. *Eur J Nucl Med*. 2000;27;3:273-82. doi: 10.1007/s002590050034.
14. Virgolini I., Leimer M., Handmaker H., Lastoria S., Bischof C., Muto P., Pangerl T., Gludovacz D., Peck-Radosavljevic M., Lister-James J., Hamilton G., Kaserer K., Valent P., Dean R. Somatostatin Receptor Subtype Specificity and in Vivo Binding of a Novel Tumor Tracer,  $^{99m}\text{Tc}$ -P829. *Cancer Res*. 1998;58;9:1850-1859. URL: <https://www.rxlist.com/neotect-drug.htm#description>. (accessed 15 August 2024).
15. Lebthah R., Le Cloirec J., Houzard C., Daou D., Sobhani I., Sassolas G., Mignon M., Bourguet P., Le Guludec D. Detection of Neuroendocrine Tumors:  $^{99m}\text{Tc}$ -P829 Scintigraphy Compared with  $^{111}\text{In}$ -Pentetreotide Scintigraphy. *J Nucl Med*. 2002;43;7:889-895.
16. Maina T., Nock B., Nikolopoulou A., Sotiriou P., Loudos G., Maintas D., Cordopatis P., Chiotellis E. [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Demotate, a New  $^{99m}\text{Tc}$ -Based [Tyr $^3$ ] Ocotreotate Analogue for the Detection of Somatostatin Receptor-Positive Tumours: Synthesis and Preclinical Results. *Eur J Nucl Med Mol Imag*. 2002;29;6:742-53. doi: 10.1007/s00259-002-0782-9.
17. Decristoforo C., Maina T., Nock B., Gabriel M., Cordopatis P., Moncayo R.  $^{99m}\text{Tc}$ -Demotate 1: First Data in Tumour Patients-Results of a Pilot/Phase I Study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30;9:1211-1219. doi: 10.1007/s00259-003-1225-y.
18. Maina T., Nock B.A., Cordopatis P., Bernard B.F., Breeman W.A.P., van Gameren A., van der Berg R., Reubi J.C., Krenning E.P., de Jong M. [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Demotate 2 in the Detection of Sst(2)-Positive Tumours: a Preclinical Comparison with [ $^{111}\text{In}$ ] DOTA-tate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(7):831-840. doi: 10.1007/s00259-006-0068-8.
19. Kaihani S., Sadeghzadeh N. Study of the  $^{99m}\text{Tc}$ -Labeling Conditions of 6-Hydrazinonicotinamide-Conjugated Peptides from a new Perspective: Introduction to the Term Radio-Stoichiometry. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2020;63;14:582-596. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3883>.
20. Meszaros L., Dose A., Biagini S.C.G., Blower P. Hydrazinonicotinamide Acid (HYNIC) – Coordination Chemistry and Applications in Radiopharmaceutical Chemistry. *Inorg Chim Acta*. 2020;363;6:1059-1069. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2010.01.009>.
21. Decristoforo C., Melendez-Alafort L., Sosabowski J.K., Mather S.J.  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-[Tyr $^3$ ]-Ocotreotide for Imaging Somatostatin-Receptor-Positive Tumors: Preclinical Evaluation and Comparison with  $^{111}\text{In}$ -Ocotreotide. *J Nucl Med*. 2000;41;6:1114-1119. URL: <https://mdcr.ru/tektrotyd> (accessed 16 July 2024).
22. Garai I., Barna S., Nagy G., Forgacs A. Limitations and Pitfalls of  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) Scintigraphy. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2016;19;2:93-98. doi: 10.5603/NMR.2016.0019.
23. Trogrlic M., Tezak S.  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC in Management of Patients with Head and Neck Somatostatin Receptor Positive Tumors. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2016;19;2:74-80. doi: 10.5603/NMR.2016.0016.
24. Briganti V., Cuccurullo V., Berti V., Di Stasio G.D., Linguanti F., Mungai F., Mansi L.  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC is a New Opportunity in Neuroendocrine Tumors of the Lung (and in other Malignant and Benign Pulmonary Diseases). *Curr Radiopharm*. 2020;13;3:166-176. doi: 10.2174/1874471013666191230143610.
25. Artiko V., Afgan A., Petrović J., Radović B., Petrović N., Vljaković M., Šobić-Saranović D., Obradović V. Evaluation of Neuroendocrine Tumors with  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC TOC. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2016;19;2:99-103. doi: 10.5603/NMR.2016.0020.
26. Sergieva S., Robev B., Dimcheva M., Fakirova A., Hristoskova R. Clinical Application of SPECT-CT with  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd in Bronchial and Thymic Neuroendocrine Tumors (NETs). *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2016;19;2:81-7. doi: 10.5603/NMR.2016.0017.
27. Boutsikou E., Porpodis K., Chatzipavlidou V., Hardavella G., Gerasimou G., Domvri K., Papadopoulos N., Avramidou V., Spyrtatos D., Kontakiotis T., Zarogoulidis

- K. Predictive Value of  $^{99m}\text{Tc}$ -hynic-toc Scintigraphy in Lung Neuroendocrine Tumor Diagnosis. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2019;18:15330338119842586. doi: 10.1177/1533033819842586.
30. Gherge M., Lazăr A.M., Stanciu A.E., Mutuleanu M.D., Sterea M.C., Petroiu C., Gale L.N. The New Radiolabeled Peptide  $^{99m}\text{Tc}$ EDDA/HYNIC-TOC: Is It a Feasible Choice for Diagnosing Gastroenteropancreatic NETs? *Cancers (Basel)*. 2022;14:11:2725. doi: 10.3390/cancers14112725.
  31. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Хуралнива Н.Ф., Дегтярев М.В., Мокрышева Н.Г. ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектотидом в диагностике инсулиномы // Ожирение и метаболизм. 2023. Т.20. №1. С. 43-48. [Yukina M.Yu., Troshina Ye.A., Nuralieva N.F., Degtyarev M.V., Mokrysheva N.G. SPECT/CT with  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotide in the Diagnosis of Insulinoma. *Ozhireniye i Metabolism = Obesity and metabolism*. 2023;20(1):43-48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/omet12977>.
  32. Moriguchi-Jeckel C.M., Madke R.R., Radaelli G., Viana A., Nabinger P., Fernandes B., Gössling G., Berdichevski E.H., Vilas E., Giacomazi J., Rocha M.S., Borges J.A., Hoffmann E., Greggio S., Venturin G.T., Barris C.H., Zaffaroni F., Werutsky G., da Costa J.C. Clinical Validation and Diagnostic Accuracy of  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC Compared to  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide in Patients with Neuroendocrine Tumours: the LACOG 0214 study. *Ecancermedscience*. 2023;17:1:1582. doi: 10.3332/ecancer.2023.1582.
  33. Liepe K., Becker A.  $^{99m}\text{Tc}$ -Hynic-TOC Imaging in the Diagnostic of Neuroendocrine Tumors. *World J Nucl Med*. 2018;17:3:151-156. doi: 10.4103/wjnm.WJNM.41.17.
  34. Chen L., Li F., Zhuang H., Jing H., Du Y., Zeng Z.  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC Scintigraphy Is Superior to  $^{131}\text{I}$ -MIBG Imaging in the Evaluation of Extraadrenal Pheochromocytoma. *J Nucl Med*. 2009;50:397-400. doi: 10.2967/jnumed.108.058693.
  35. Hubalewska-Dydejczyk A., Fröss-Baron K., Mikolajczak R., Maecke H.R., Huszno B., Pach D., Sowa-Staszczak A., Janota B., Szybiński P., Kulig J.  $^{99m}\text{Tc}$  EDDA/HYNIC Octreotate Scintigraphy, an Efficient Method for the Detection and Staging of Carcinoid Tumors: Results of 3 years' Experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:10:1123-1133. doi: 10.1007/s00259-006-0113-7.
  36. Sager S., Kabasakal L., Halac M., Maecke H., Uslu L., Önsel Ç., Kanmaz B. Comparison of  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC and HYNIC-TATE Octreotide Scintigraphy with FDG PET and  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI in Local Recurrent or Distant Metastatic Thyroid Cancers. *Clin Nucl Med*. 2013;38:5:321-5. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182868062.
  37. Deveci E.K., Ocak M., Bozkurt M.F., Türker S., Kabaskal L., Ugur O. The Diagnostic Efficiency of  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Octreotate SPECT-CT in Comparison with  $^{111}\text{In}$ -Pentetrotide in the Detection of Neuroendocrine Tumours. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2013;22:3:76-84. doi: 10.4274/Mirt.68552.
  38. Korde A., Mallia M., Shinto A., Sarma H.D., Samuel G., Banerjee S. Improved Kit Formulation for Preparation of  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC: Results of Preliminary Clinical Evaluation in Imaging Patients with Neuroendocrine Tumors. *Cancer Biother Radiopharm*. 2014;29:9:387-94. doi: 10.1089/cbr.2014.1657.
  39. Mukherjee A., Korde A., Shinto A., Sarma H.D., Kamaleswaran K., Dash A. Studies on Batch Formulation of a Freeze Dried Kit for the Preparation of  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TATE for Imaging Neuroendocrine Tumors. *Appl Radiat Isot*. 2019;145:180-186. doi: 10.1016/j.apradiso.2018.12.027.
  40. Behera A., Banerjee I., De K., Chattopadhyay S., Misra M. Synthesis, Radiolabelling and Biological Evaluation of new Somatostatin Receptor Positive Tumour Imaging Agent. *Amino Acids*. 2011. DOI 10.1007/s00726-012-1423-7.
  41. De K., Bhowmik A., Behera A., Banerjee I., Ghosh M.K., Misra M. Synthesis, Radiolabeling, and Preclinical Evaluation of a new Octreotide Analog for Somatostatin Receptor-Positive Tumor Scintigraphy. *J Pept Sci*. 2012;18:720. <https://doi.org/10.1002/psc.2458>.
  42. Gandomkar M., Najafi R., Shafiei M., Mazidi M., Ebrahimi S.E.S. Preclinical Evaluation of [ $^{99m}\text{Tc}$ ]/EDDA/tricine/HYNIC0, 1-Nal3, Thr8]-Octreotide as a New Analogue in the Detection of Somatostatin-Receptor-Positive Tumors. *Nucl Med Biol*. 2007;34:6:651-657. doi: 10.1016/j.nuclmedbio.2007.06.006.
  43. Nikolopoulou A., Nock B.A., Maina T.  $^{99m}\text{Tc}$  Targeting of Sst<sub>2</sub>-Expressing Tumors by Tetraamineoctreotide: First Results in CA20948 Cells and Rat Models. *Anticancer Res*. 2006;26:1A:363-366.
  44. Gandomkar M., Najafi R., Babaei M.H., Shafiei M., Ebrahimi S.E.S. Synthesis, Development and Preclinical Comparison of Two New Peptide Based Freeze-Dried Kit Formulation  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA-Tricine-HYNIC-TOC and  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA-Tricine-HYNIC-TATE for Somatostatin Receptor Positive Tumor Scintigraphy. *DARU*. 2006;14:4:183-189.
  45. Storch D., Béhé M., Walter M.A., Chen J., Powell P., Mikolajczak R., Mäcke H.R. Evaluation of [ $^{99m}\text{Tc}$ ]/EDDA/HYNIC0]Octreotide Derivatives Compared with [ $^{111}\text{In}$ -DOTA0,Tyr3,Thr8]Octreotide and [ $^{111}\text{In}$ -DTPA0]Octreotide: Does Tumor or Pancreas Uptake Correlate with the Rate of Internalization? *J Nucl Med*. 2005;46:1561-1569.
  46. Dong C., Zhao H., Yang S., Shi J., Huang J., Cui L., Zhong L., Jin X., Li F., Liu Z., Jia B.  $^{99m}\text{Tc}$ -Labeled Dimeric Octreotide Peptide: A Radiotracer with High Tumor Uptake for Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging of Somatostatin Receptor Subtype 2-Positive Tumors. *Mol Pharm*. 2013;10:2925. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/mp400040z>.
  47. De K., Banerjee I., Misra M. Radiolabeled New Somatostatin Analogs Conjugated to DOMA Chelator Used as Targeted Tumor Imaging Agent: Synthesis and Radiobiological Evaluation. *Amino Acids*. 2015;47:1135-1153. DOI 10.1007/s00726-015-1942-0.
  48. Fani M., Mansi R., Nicolas G.P., Wild D. Radiolabeled Somatostatin Analogs – A Continuously Evolving Class of Radiopharmaceuticals. *Cancers*. 2022;14:1172. doi: 10.3390/cancers14051172.
  49. Radford L., Gallazzi F., Watkinson L., Carmack T., Berendzen A., Lewis M.R., Jurisson S.S., Papagiannopoulou D., Hennkens H.M. Synthesis and Evaluation of a  $^{99m}\text{Tc}$  Tricarbonyl-Labeled Somatostatin Receptor-Targeting Antagonist Peptide for Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Nucl Med Biol*. 2017;47:4-9. doi: 10.1016/j.nuclmedbio.2016.12.002.
  50. Radford L.L., Papagiannopoulou D., Gallazzi F., Berendzen A., Watkinson L., Carmack T., Lewis M.R., Jurisson S.S., Hennkens H.M. Synthesis and Evaluation of Re/ $^{99m}\text{Tc}$ (I) Complexes Bearing a Somatostatin Receptor-Targeting Antagonist and Labeled Via a Novel [N,S,O] Clickable Bifunctional Chelating Agent. *Bioorg Med Chem*. 2019;27:3:492-501. doi: 10.1016/j.bmc.2018.12.028.
  51. Gaonkar R.H., Wiesmann F., Pozo L.D., McDougall L., Zanger S., Mikolajczak R., Mansi R., Fani M. SPECT Imaging of SST<sub>2</sub>-Expressing Tumors with  $^{99m}\text{Tc}$ -Based Somatostatin Receptor Antagonists: The Role of Tetraamine, HYNIC, and Spacers. *Pharmaceuticals*. 2021;14:300. doi: 10.3390/ph14040300.
  52. Fani M., Weingaertner V., Peitl P.K., Mansi R., Gaonkar R., Garnuszek P., Mikolajczak R., Novak D., Simoncic U., Hubalewska-Dydejczyk A., Rangger C., Kaepoorkum P., Decristoforo C. Selection of the First  $^{99m}\text{Tc}$ -Labelled Somatostatin Receptor Subtype 2 Antagonist for Clinical Translation-Preclinical Assessment of Two Optimized Candidates. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;14:1:19. doi: 10.3390/ph14010019.
  53. Novak D., Janota B., Hörmenn A.A., Sawicka A., Kroselj M., Hubalewska-Dydejczyk A., Fani M., Mikolajczak R., Kolenc P., Decristoforo C., Garnuszek P. Development of the  $^{99m}\text{Tc}$ -Labelled SST<sub>2</sub> Antagonist TECANT-1 for a First-in-Man Multicentre Clinical Study. *Pharmaceutics*. 2023;15:3:885. doi: 10.3390/pharmaceutics15030885.
  54. Opalinska M., Leżaić L., Decristoforo C., Kolenc P., Mikolajczak R., Studen A., Simoncic U., Virgolini I., Trofimiuk-Muldner M., Garnuszek P., Rangger C., Fani M., Glowa B., Skorkiewicz K., Hubalewska-Dydejczyk A. Comparison of  $^{99m}\text{Tc}$  Radiolabeled Somatostatin Antagonist with [ $^{68}\text{Ga}$ ]/Ga-DOTA-TATE in a Patient with Advanced Neuroendocrine Tumor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:4110-4111. doi: 10.1007/s00259-023-06335-9.
  55. Hubalewska-Dydejczyk A., Leżaić L., Decristoforo C., Mikolajczak R., Virgolini I., Kolenc P., Studen A., Simoncic U., Opalinska M., Trofimiuk-Muldner M., Garnuszek P., di Santo G., 56. Novak D., Rangger C., Kroselj M., Skorkiewicz K., Fani M., Janota B., Glowa B., Sawicka A. How Close We are to Optimise the Assessment of SSTR Status in NEN with a Radiolabelled SSTR Antagonist-Final Results of the TECANT Clinical Trial: Novel  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled Somatostatin Antagonists in the Diagnostic Algorithm of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocrine Abstracts*. 2024;99:OC7.3. doi: 10.1530/endoabs.99.OC7.3.
  56. Abiraj K., Ursillo S., Tamma M.L., Rylva S.N., Waser B., Constable E.C., Fani M., Nicolas G.P., Reubi J.C., Maecke H.R. The Tetraamine Chelator Outperforms HYNIC in a New Technetium-99m-Labelled Somatostatin Receptor 2 Antagonist. *EJNMMI Research*. 2018;8:75. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0428-y>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Минздрава России в рамках выполнения государственного задания № 124030500022-1.

**Участие авторов.** Концепция и план исследования – С.А. Иванов, А.Д. Каприн; сбор и анализ данных – В.К. Тищенко, О.П. Власова; подготовка рукописи – В.К. Тищенко, О.П. Власова.

**Поступила:** 20.10.2024. Принята к публикации: 25.11.2024.

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

**Financing.** The research was carried out with the financial support of Ministry of Health of the Russian Federation within implementation of state assignment № 124030500022-1.

**Contribution.** S.A. Ivanov, A.D. Kaprin aided in the concept and plan of the study; V.K. Tishchenko, O.P. Vlasova provided collection and analysis of data; preparation of the manuscript – V.K. Tishchenko, O.P. Vlasova.

**Article received:** 20.10.2024. Accepted for publication: 25.11.2024.