

## Інтегрування ізотопів Тербію у сучасну ядерну медицину (огляд літератури)

П.О. Король<sup>1</sup>, М.М. Ткаченко<sup>2</sup>,  
А.Ю. Волошин<sup>1</sup>

КНП «Київська міська клінічна лікарня № 12»<sup>1</sup>, м. Київ, Україна  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця<sup>2</sup>, м. Київ, Україна

Використання радіоізотопів у ядерній медицині, розпочалося близько 100 років тому. Дослідження нових видів радіоізотопів, придатних для застосування в ядерній медицині, продовжується по теперішній час. Вчені постійно знаходять й досліджують, нові, потенційно безпечні, та більш перспективні для діагностики і терапії, радіоізотопи.

Вже майже 10 років тривають дослідження ізотопів Тербію для їх потенційного терапевтичного застосування в ядерній медицині. Проте, найбільше інтегрування в рутинну клінічну ядерну медицину одержали ізомери Тербію  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$  та  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ . Вони за своїм призначенням поділяються на дві групи: діагностичну та терапевтичну.  $^{152}\text{Tb}$  та  $^{155}\text{Tb}$  - радіоізотопи, що ідентифіковані для візуалізації позитронної емісійної томографії (ПЕТ) та однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ), в той час, як ізомери  $^{149}\text{Tb}$  і  $^{161}\text{Tb}$  мають переважно терапевтичну протипухлинну дію.

$^{152}\text{Tb}$  у поєднанні з ПСМА-617 був застосований у доклінічних умовах у пацієнтів з метастатичним ураженням, що стійке до кастрації раку передміхурової залози (mCRPC).

Деякі країни вже зацікавлені в інтегруванні ізотопів Тербію в рутинну клінічну практику протягом найближчих десяти років та готують виробничі потужності з метою отримання достатньої кількості ізотопів Тербію.

Тербій – лантаноїдний елемент, восьмий елемент (група ітрію) блоку f-елементів, із символом Tb, атомним номером 65 та атомарною масою 158,92534. Конфігурація електронів [Xe] 4f96s2. [19] Тербій складається із стабільного ( $^{159}\text{Tb}$ , 100%) та двох синтетичних радіоактивних ( $^{157}\text{Tb}$ ;  $^{158}\text{Tb}$ ) ізотопів. Тербій був вперше описаний К. Г. Мосандером у 1843 р, демонструє стани окислення III та IV; атомні радіуси 177 пікометрів (пм), ковалентні радіуси 195 пм; окислювально-відновний потенціал (кислий розчин)  $\text{Tb}^{3+} / \text{Tb}$  2,391 V;

$\text{Tb}^{4+} / \text{Tb}^{3+}$  2,7 V. Наземний електронний стан  $\text{Tb}^{3+}$  становить 7F6 з S  $\frac{1}{4}$  3, L  $\frac{1}{4}$  3, J  $\frac{1}{4}$  6 з l  $\frac{1}{4}$  290 см (рис. 1). Найбільш стійким техногенним радіонуклідом є  $^{158}\text{Tb}$  (період напіврозпаду 180 років). Найпоширеніші сполуки:  $\text{Tb}_2\text{O}_3$ ,  $\text{TbO}_2$  та  $\text{Tb}_4\text{O}_7$ . Тербій має низьку токсичність, активно накопичується в печінці та нирках [2].

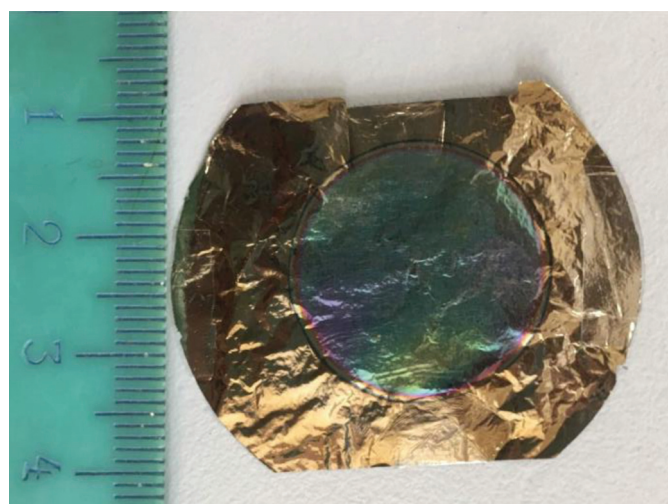


Рис. 1.  $^{151}\text{Eu}$  мішень товщиною 100  $\mu\text{m}/\text{cm}^2$ , що нанесена електродом на 2  $\mu\text{m}$  Ti носії [19].

$^{149}\text{Tb}$  – альфа-випромінювач має короткий період напіввиведення (4,11 год) і високий лінійний перенос енергії ( $E_\alpha = 3,97 \text{ MeV}$ ). Ці характеристики роблять його потенційним кандидатом для застосування з метою прицільної альфа-терапії.

$^{161}\text{Tb}$  – бета-випромінювач, має необхідні властивості розпаду ( $T_{1/2} = 6,91 \text{ діб}$ ) та високу ефективність для вирівнювання дрібних кластерів пухлинних клітин.

Час напіввиведення гамма-випромінювача  $^{155}\text{Tb}$  становить 5,3 дня. Він випускає гамма-промені 87 кєВ (32%) та 105 кєВ (25 %), позитронний випромінювач  $^{152}\text{Tb}$  має період напіввиведення 17,5-годин [64].

Чотири тербієві радіоізотопи ( $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ) становлять, так званий, потенційний протипухлинний «терапевтичний квартет», але вимагають того, щоб будь-яке їх застосування було ізольованим.  $^{155}\text{Tb}$  готують шляхом протонного опромінення та он-лайн поділу маси в CERN-ISOLDE та CERN-MEDICIS. Сполуки містять радіоактивні  $^{139}\text{Ce}$   $^{16}\text{O}$ , а також цинк або золото. З використанням іонообмінних та екстракційних хроматографічних смол у дві стадії розділення колонки, був розроблений  $^{155}\text{Tb}$  з хімічним виходом  $\geq 95\%$  і радіонуклідною чистотою  $\geq 99,9\%$ . Отримані ізотопи Тербію придатні для визначення абсолютної активності при дослідженнях фантомних зображень ОФЕКТ та застосуваннях при доклінічних випробуваннях [10].

Тербій – 149 існує у двох незалежних ізомерних станах:  $^{149g}\text{Tb}$  (Т 1/2 = 4,118 год; ЕС 79%,  $\beta^+$  4%,  $\alpha$  17%;  $E_\gamma$  165-862 кВ,  $E_\alpha$  3970 кВ) та  $^{149m}\text{Tb}$  (Т 1/2 = 4,16 хв;  $\beta^+$ , ЕС 99,97%). Серед інших  $\alpha$ -емітерів (табл. 1), доступних для клінічного використання,  $^{149g}\text{Tb}$  як частковий  $\alpha$ -емітер з енергією 3970 кЕВ, лінійним переносом енергії 143 кЕВ/μм та діапазоном  $\alpha$  частинок 28 μм, має великий потенціал для маркування різних радіоімунокон'югатів. Крім того, 4% розгалуження для  $\beta^+$ -емісії можна використовувати для індивідуальних досліджень розподілу дози in vivo за допомогою ПЕТ під час процедури

променевої терапії. Фізичні, хімічні та ядерні властивості цього радіоліганду визначають його придатність для прицільної протипухлинної терапії [61].

У експериментах використовували пучки низької інтенсивності, однак на ізохронному циклотроні U-150 на базі Національного дослідницького центру «Курчатівський інститут» досягали значень 20 мкА. Це означає, що при восьмигодинному опроміненні можна отримати до 3,0 ГБк, що достатньо для клінічного використання. Наприклад, для  $^{213}\text{Bi}$  значення напруженої радіоактивності становить 10–50 МБк / кг; для  $^{225}\text{Ac}$  – 20–150 кБк / кг. Для  $^{223}\text{Ra}$  рекомендована доза становить 55 кБк / кг. Дозування  $^{212}\text{Pb}$  (як  $^{212}\text{Pb}$ ) Pb-ТСМС-трастузумаб) становить 7,4–21,1 МБк / м<sup>2</sup>, або приблизно 200–500 кБк / кг. Можна припустити, що остання величина найбільш близька до терапевтичних активностей  $^{149}\text{Tb}$ , тобто для 1-го пацієнта дорівнюватиме 10–50 МБк [19].

#### Застосування Тербію в клінічній практиці

$^{161}\text{Tb}$  набуває все більшої актуальності в питанні інтегрування його в загальну клінічну практику, порівняно з вже відомим в лікуванні ракових пухлин  $^{177}\text{Lu}$  (Лютецієм).  $^{161}\text{Tb}$  має суттєво нижчий токсичний вплив на організм людини. Порівняльні властивості напіврозпаду ізотопів  $^{161}\text{Tb}$  та  $^{177}\text{Lu}$ , приведено в (табл. 2) [63].

**Таблиця 1.**

**Випромінювачі  $\alpha$ -частинок з терапевтичним потенціалом.**

Нуклід	T1/2	$\alpha$ %	$E_{\alpha}$ 1 keV
$^{149}\text{Tb}$	4.1 год	17	3970
$^{212}\text{Bi}$	60 хв	35.9	6050; 8780
$^{213}\text{Bi}$	45.6 хв	2.16	5980
$^{211}\text{At}$	7.2 год	41.7	5870; 7450
$^{225}\text{Ac}$	10 діб	100	5820÷8350
$^{253}\text{Es}$	20.4 діб	100	<6630>
$^{233}\text{Fm}$	20.1 год	100	7090
Нуклід	Вид корпускулярного випромінювання	Максимальний діапазон μm	Відносний об'єм
$^{149}\text{Tb}$	$\alpha$	28	1
$^{225}\text{Ac}$	$\alpha$	48	5
$^{211}\text{At}$	$\alpha$	65	16
$^{212}\text{Bi}$	$\alpha$	87	38
$^{149}\text{Tb}$	$\beta^+$	400	3700
$^{153}\text{Sm}$	$\beta^-$	600	12300
$^{166}\text{Ho}$	$\beta^-$	2800	1250000

Ще у 1995 р. було проведено ряд досліджень з  $^{161}\text{Tb}$  на щурах. Визначали біологічну активність, поглинання радіотрейсера, екскрецію ізольованих перфузованих печінок щурів та метаболізм *in vivo* у щурів з пухлинами, порівнюючи їх з октреотидом індію-111 ДТПА. Результати досліджень зв'язування демонстрували, що  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотид є радіолігандом з високою афінністю до рецепторів соматостатину. Експерименти з гальмуванням секреції гормону росту щурів показали, що  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотид має потенціал, подібний до  $^{111}\text{In}$ -ДТПА-октреотиду [25].  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотид, поглинався ізольованою перфузованою печінкою щурів краще, ніж  $^{111}\text{In}$ -ДТПА-октреотид. Крім того, майже не виявлено радіоактивності в печінці, а виділення в жовчні шляхи було незначним. Дослідження біорозподілу показали, що для органів, сприятливих до рецепторів октреотидів, таких як підшлункова залоза та наднирники, поглинання  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду було нижчим, ніж у  $^{111}\text{In}$ -ДТПА-октреотиду. Крім того, ці дослідження показали, що поглинання  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду нирковими канальцевими клітинами після гломерулярної фільтрації може бути зменшеним за рахунок введення лізину або малеату натрію. Збільшення виведення сечі до та під час експерименту не впливало на поглинання нирками  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду. Нарешті, виявилось, що максимальна ефективність маркування  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотидом є істотною, оскільки зі зниженням ефективності надходження мітки в органи, що страждають, неспецифічне поглинання в інші органи збільшується. Було зроблено висновок, що на основі сприятливих фізичних характеристик  $^{161}\text{Tb}$  у

поєднанні з дослідженнями *in vitro* та *in vivo*, проведеними з  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотидом, він є перспективним радіофармацевтичним засобом як для інтраопераційного сканування, так і для променевої терапії [25].

Мембрани кори головного мозку щурів були використані для дослідження зв'язування  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду з октреотидними рецепторами за наявності зростаючої кількості  $^{159}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду або немаркованого ДТПА-октреотиду. Зв'язування  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду зменшувалось внаслідок збільшення концентрації обох сполук, що свідчить про те, що процес зв'язування  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду є насиченим та специфічним. Значення  $\text{IC}_{50}$  виявилось в наномолярному діапазоні, аналогічним значенню для  $^{111}\text{In}$ -ДТПА-октреотид [34].

Розподіл в органах  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду через 20 год після введення проявляється у присутності або відсутності лізину (400 мг / кг) або малеату натрію (400 мг / кг) в обох блокаторах реабсорбції нирок [32]. Також для  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду поглинання нирок значно інгібується як лізином, так і малеатом натрію, останній приблизно вдвічі потужніший за попередній. Показано, що  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотид реабсорбується в проксимальні клітини нирок в процесі клубочкової фільтрації. Після введення лізину поглинання мітки у всіх інших органах не відрізняється від контрольних рівнів, тоді як після введення малеату натрію поглинання  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду значно збільшується порівняно з контрольним дослідженням ( $P < 0,001$ ).

При перевірці впливу сечового потоку на канальцеву реабсорбцію  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду виявлено, що щури, які їдять суху їжу, виділя-

**Таблиця 2.**

**Основні характеристики напіврозпаду та параметри виробництва для неподільного аналізу фармакокінетики  $^{177}\text{Lu}$  та  $^{161}\text{Tb}$ .**

Ізотоп	$T_{1/2}$ (d)	$\bar{E}_\beta$ (MeV)	Електрони, keV (%)	Фотони, keV (%)	$E_{\text{сума}}/\gamma$ Доза	Поперечний розділ (b)	Збагачена ціль
$^{161}\text{Tb}$	6.906	0.15	0-20 (150.3) 20-40 (60.6) 40-60 (14.5) 60-300 (1.6)	45 (18) 48.9 (17) 74.6 (10.2)	5.9	1.5	~5
$^{177}\text{Lu}$	6.647	0.14	0-20(8.8) 20-40 (0) 40-60 (5.4) 60-300 (9.7)	54 (4.4) 112.9 (6.2) 208.4 (10.4)	4.8	3*	~13

ють менше сечі (діапазон 5,1-7,5 мл/20 год), ніж щури, які їдять їжу, суспендовану у воді (діапазон 12,8 -23,1 мл/20 год). Однак, збільшення вироблення сечі в день експерименту не впливало на кількість радіоактивності в нирках. Це також, спостерігалось, коли збільшення вироблення сечі було викликано зміною дієти за 48 год до введення  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду.

#### ***Вплив ефективності маркування на розподіл в органах $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду***

Максимальна ефективність маркування є дуже важливою для досягнення оптимального розподілу в органах  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду. Ефективність маркування 100% означає, що вся радіоактивність, яку вводять щурам, була у вигляді  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду, тоді як 0 % означає, що вона складалася з  $^{161}\text{TbCl}_3$ , за відсутності ДТПА-октреотиду. Для органів, які не мають октреотидних рецепторів, таких як печінка, селезінка, стегно та м'язи, поглинання значно збільшилось зі зниженням ефективності маркування ( $P < 0,001$  проти 100 % маркування).

#### ***Вплив маси тіла на розподіл в органах $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду***

На рисунку 6 показано вплив маси тіла на розподіл в органах  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду через 20 год після введення. Дослідження проводилось на трьох групах щурів вагою 360, 200 та 120 г. Показано, що не було виявлено суттєвих відмінностей у поглинанні  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду, вираженого як відсоток від введеної активності між трьома групами органів: печінки, нирок та селезінки, які не мають октреотидних рецепторів. Однак у підшлунковій залозі та надниркових залозах було виявлено значно менший рівень поглинання у групі 360-грамових ссавців порівняно з контрольною 200-грамовою групою [25].

Результати досліджень демонструють, що  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотид є радіолігандом високої спорідненості до рецепторів соматостатину з афінністю, порівнянною з  $^{111}\text{In}$ -ДТПА-октреотидом [34]. Це було також продемонстровано в експериментах *in vivo* у контрольних щурів та щурів з пухлинним ураженням після введення  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду, в яких виявлено поглинання та специфічне зв'язування в тканинах та пухлинах, сприятливих до рецепторів соматостатину. Соматостатинові рецептори є структурно спорідненими інтегральними мембранними глікопротеїнами. Останнім часом було клоновано п'ять різних типів рецепторів соматостатину. Всі підтипи

зв'язують нативний соматостатин-14 (SS14) та SS2 (про-соматостатин з 28 амінокислотами) з високою спорідненістю, тоді як їх спорідненість до численних аналогів соматостатину значно варіюється. Окреотид зв'язується з високою спорідненістю до підтипу SSTR2 (рецептор соматостатину типу 2), тоді як цей аналог має відносно низьку спорідненість *tbl* SSTR3 та SSTR5 і не проявляє зв'язування з підтипами 1 та 4 SSTR [4, 9, 13,21]. Отже, октреотидна скінтиграфія заснована на візуалізації октреотид-зв'язуючих рецепторів соматостатину (октреотидні рецептори), швидше за все, SSTR2.

Експерименти з гальмуванням секреції гормону росту щурів показали, що  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотид має ефективність, подібну до  $^{111}\text{In}$ -ДТПА-октреотиду [34].

Слід зазначити, що для органів, сприятливих до рецепторів октреотиду, таких як підшлункова залоза та наднирники, поглинання  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду є нижчим, ніж  $^{111}\text{In}$ -ДТПА-октреотиду. Однак, оскільки кліренс з'єднання з кров'ю відбувається швидше, ніж у останнього, співвідношення тканина/кров вище для  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду, ніж для октреотиду  $^{111}\text{In}$ -ДТПА. У разі наявності пухлинного процесу це сприятлива ситуація для інтраопераційного сканування.

Що стосується високого поглинання нирками: малі пептиди в плазмі крові фільтруються через клубочкові капіляри нирок і згодом майже повністю ( $\geq 90$  %) реабсорбуються проксимальними клітинами через ендоцитоз, опосередкованим носієм. Це стосується також  $^{111}\text{In}$ -ДТПА-октреотиду та  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду. Після подальшого процесу деградації, який відбувається в лізосомах каналцевих клітин, їх мічені продукти розпаду потрапляють у лізосоми [23], викликаючи високу дозу радіоактивності в нирках. Дослідження *in vivo* на щурах демонструє, що поглинання  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду нирковими каналцевими клітинами може бути зменшено введенням лізину або малеату натрію. Що стосується лізину, то мембрани клітин ниркових каналців містять негативно заряджені ділянки, до яких, як вважається, прив'язуються позитивно заряджені залишки пептидів або білків [39]. Пригнічення цього процесу зв'язування може пояснити ефекти введення позитивно зарядженої амінокислоти лізину на зворотне захоплення  $^{111}\text{In}$ -ДТПА-октреотиду [27, 32, 43].

Найбільш виражений вплив на каналцеве повторне поглинання  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду в цьому дослідженні виявив малеат натрію. Малеат натрію був використаний для створення та дослідження ниркової каналцевої дисфункції, порівнянної з синдромом Фанконі у людини [28, 70], що призводило до аміноацидури та протеїнурії. Ця сполука утворює малеїл-СоА, взаємодіючи з сукциніл-СоА, тим самим зменшуючи постачання клітинного СоА та інгібуючи цикл цитринової кислоти в клітинах каналців [51]. Отримані в результаті зменшення постачання АТФ або реакції малеїл-СоА з мембранними білками може гальмувати різноманітні ниркові транспортні системи, включаючи повторну абсорбцію пептидів [25]. Інгібіторний ефект натрію малеату вказує на те, що процес повторної абсорбції  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду в клітині ниркових каналців залежить від енергії. Збільшення поглинання  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду малеатом натрію в органах (крім нирок) може бути пояснено інгібіторним впливом цієї сполуки на швидкість клубочкової фільтрації нирок [24].

Максимальна ефективність маркування  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотидом досить важлива, оскільки зі зниженням ефективності поглинання в органи позитивні до рецепторів октреотиду, зменшується, тоді як неспецифічне поглинання в інших органах збільшується. Навіть коли ефективність маркування становила 93%, ефект на розподіл по органах був вірогідно відмінним від норми ( $P < 0,001$ ) порівняно зі 100% ефективністю маркування. Це знижене специфічне зв'язування у поєднанні з посиленням неспецифічним зв'язуванням трейсера є дуже несприятливим як для інтраопераційного сканування, так і для променевої терапії.

Вплив маси тіла щурів на розподіл органів октреотиду  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА. У міру того, як щури набирають вагу протягом усього свого життя, збільшення маси тіла паралельно збільшується у віці та розвитку. Оскільки однакові дози  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотиду вводили різним групам (з різними обсягами розподілу радіоіндикатору), не дивно, що більший розподіл у всіх досліджуваних органах є найвищим у щурів з низькою масою тіла, а поглинання – найнижчим у щурів з вищою масою тіла. Однак для надниркових залоз і підшлункової залози, як у октреотидно-рецепторних органів, зменшення поглинання у групі 360 грамівих ссавців було значно більш вираженим, ніж у органах з розвитку негатив-

ними рецепторами октреотиду. Цей висновок може вказувати на зміни в експресії рецепторів октреотиду в цих органах, як це було виявлено для інших органів позитивних до рецепторів соматостатину, таких як мозок та зорова система щурів [65, 66].

Виходячи з характеристик  $^{161}\text{Tb}$  (низько-енергетичні гама-промені, періоду напіввиведення майже 7 днів) у поєднанні з дослідженнями зв'язування *in vitro*, біологічної дієздатності та *in vivo* розподілу в органах  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА -октреотиду, останній може вважатися перспективним радіофармацевтичним засобом як для інтраопераційного сканування, так і для променевої терапії. Подальші дослідження пацієнтів показували, чи дійсно  $^{161}\text{Tb}$ -ДТПА-октреотид може відкрити нові терапевтичні програми для пацієнтів, що мають пухлинні захворювання, які сприятливі до рецепторів октреотиду [19].

$^{149}\text{Tb}$  згідно з концепцією прицільної альфа-терапії *in vivo*, що була проведена на мишах, високоефективно стерилізує поодинокі ракові клітини, в моделі на мишах, лейкозу ВКІД (важкий комбінований імунodefіцит, англ. SCID) з використанням Ритуксимабу – моноклонального антитіла, націленого на CD20.

Через більш високе значення лінійного переносу енергії, відповідно, коротший шлях проникнення, у порівнянні з  $\beta$  та  $\gamma$  випромінювачами,  $\alpha$ -випромінюючі ізотопи можуть бути ефективно націлені на поодинокі ракові клітини, що знаходяться в кровообігу. Для знищення ракових клітин достатньо лише декількох  $\alpha$  – влучань. Короткий діапазон  $\alpha$  - частинок збільшує профіль безпеки  $\alpha$  - випромінювачів через неспецифічне опромінення нормальної тканини та плазми крові навколо клітин-мішеней. На це здатна лише невелика кількість радіоізотопів ( $^{225}\text{Fm}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{224}\text{Ra}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{211}\text{At}$  та  $^{149}\text{Tb}$ ), серед яких є Тербій -149 [57].

Клітини Дауді (ATCC № CCL-213) використовували для імітації моделі лейкемії у мишей. Клітини культивували в середовищі RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute medium – середовище для культур клітин і тканин), що традиційно використовується для вирощування лімфоїдних клітин людини. Середовище містить значну кількість фосфату і має склад для вирощування клітин в атмосфері з вмістом вуглекислого газу 5%, доповненому 10% тепловимірно-інактивованою сироваткою плоду теляти та

0,5% пеніциліном (10 000 ОД / мл) / стрептоміцином (10 мг / мл).

Кон'югат антитіла до ритуксимабу – це химерна версія моноклонального антитіла анти-CD-20, що складається з людських константних доменів IgG1 та мішаних доменів, що мають мінливий характер [57].

Радіонуклід  $^{149}\text{Tb}$  було вироблено за допомогою он-лайн ізотопного сепаратора ISOLDE в ЦЕРН (Женева, Швейцарія).

Дослідження *in vivo* по виживанню мишей були проведені з використанням 26 мишей. Мишей, яким було 8 тижнів на початку експерименту і важили в середньому 20 г, зберігали в стерильних вентильованих ящиках. Перед введенням клітин та антитіл мишам, їх знеболювали шляхом внутрішньочерепної ін'єкції (із розрахунку 10 мл/кг) анестетика (2,4 мл Кетасол 50, 0,8 мл Ромпун, 6,8 мл 0,9 % NaCl). Кожна миша отримала  $5 \times 10^6$  клітин Дауді шляхом ін'єкції 0,2 мл клітинної суспензії PBS у хвостову вену [68]. Через два дні після ксенотрансплантації, мишей розділили на чотири групи: перша група отримала 5  $\mu\text{g}$  ритуксимабу в 0,1 мл PBS *i.v.*; друга група, 300  $\mu\text{g}$  ритуксимабу в 0,1 мл PBS *i.v.*; і третя група, 5,5 МБк  $^{149}\text{Tb}$ -ДТПА-ритуксимаб радіоімунокон'югату (5  $\mu\text{g}$  міченого ритуксимабу в 0,2 мл, *i.v.*); четверта група залишилася без будь-якого лікування. Відповідно до дозволеного протоколу, мишей обстежували протягом 120 днів, їх поведінку реєстрували щодня, їх стан контролював ветеринар один раз на тиждень, зважував їх три рази на тиждень. При появі очевидних ознак паралічу, помітних пухлинних мас або втрати ваги більш ніж на 15 %, мишей автоназували. Одну мишу знешкоджували незабаром після введення (2 год. п.і.) та зберігали у замороженому стані для подальшого аналізу, щоб використовувати їх як еталон для подальшого кількісного визначення розподілу вторинної радіоактивності.

Таким чином, як тільки латаніди потрапляють у тканини печінки чи кісток, вони досить стабільно фіксуються [7, 53]. Кліренс крові для вільних радіолантанідів або радіолантанідів, що вводяться в розчинах, що містять хелатні ліганди (цитрат, ЕДТМП, НТА, ЕДТА, ДТПА та інші), є швидким (час на півзахист  $<1$  год). Радіолантаніди також присутні переважно в кістковій матриці та печінці, при цьому поглинання печінки визначається іонним радіусом лантаніду [15, 62]. Таким чином, більша частина  $^{149}\text{Tb}$

розпадеться, коли мічений біокон'югат знаходиться у кровообігу. Селезінка демонструє включення та розподіл радіоактивності майже такий же як у кістковій тканині, і значно вищий порівняно з печінкою. Ми інтерпретуємо цей результат як доказ того, що цілеспрямовані та вбиті ракові клітини елімінуються переважно через селезінку, де потім залишилися вторинні радіоактивні атоми.

Довгоживучі вторинні продукти утворюються в ході двох основних процесів розпаду: ланцюг ізобарів з  $A = 145$  генерується за допомогою альфа-режиму початку розпаду  $^{149}\text{Tb}$ , тоді як ізобарний ланцюг з  $A = 149$  утворюється після ЕС- або  $\beta +$  - процесів. У разі розпаду, альфа енергія віддачі вторинних ядер  $^{145}\text{Eu}$  (110 кВ) значно перевищує енергію хімічного зв'язку. Отже, вихідна молекула конструкції антитіла руйнується, а вторинний атом стабілізується, як вільний іон  $\text{Eu}^{3+}$ . У випадку режиму ЕС-розпаду, пов'язаний розрив викликається за рахунок випромінювання електронів Оже, що утворює вільні вторинні види випромінювання [5, 6] зі 100 % ефективністю. Однак не можна передбачити, вторинне випромінювання з органів накопичення. Врешті-решт воно може зв'язуватися з іншими білками у найближчому оточенні. Отже, не обов'язково очікувати однакової поведінки від продуктів вторинного випромінювання, що генеруються двома різними шляхами: альфа-процесом чи процесом ЕС. Аналіз гамма-спектроскопічних даних виявив, що не було статистично значущої різниці у співвідношенні збережених  $^{145}\text{Sm}$  до  $^{149}\text{Eu}$  в органах від  $^{149}\text{Tb}$ . Таким чином, шлях радіоактивного розпаду не впливає на біорозподіл або перерозподіл довгоживучих лантанодів вторинного випромінювання [55].

Для подальшого зменшення затримки нуклідів вторинного випромінювання, можна застосовувати поодинокі чи багаторазові ін'єкції хелатируючих лігандів, таких як ЕДТА або ДТПА, протягом або після лікування. Цей підхід вже практикується, як профілактична дія, при лікуванні препаратами  $^{90}\text{Y}$ - або  $^{177}\text{Lu}$ -ДОТАТОК [8].

$^{152}\text{Tb}$  пройшов доклінічні дослідження *in vivo* з ПСМА-617 (ОФЕКТ/КТ), що були проведені на мишах, за результатами котрих, було виявлено цілковиту придатність, та безпечність, для подальшого дослідження на людях.

#### **Доклінічна оцінка *in vitro* $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617**

Стабільність  $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617 (120 МБк в 3 мл PBS; 10 МБк / нмоль) досліджували шляхом

інкубації розчину радіоліганду з додаванням 3 мг L аскорбінової кислоти. Контроль якості проводили за допомогою HPLC (високопродуктивна рідинна хроматографія) через 2 год, 16 год, 40 год та 90 год інкубації при кімнатній температурі, відповідно.

Поглинання клітин та інтерналізацію  $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617 та  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 проводили за допомогою ПСМА-позитивних ПК-3 РІР та ПСМА-негативних РС-3 клітин грипу, через 1 год, 2 год, 4 год та 6 год інкубаційного часу, відповідно[52].

#### **Пухлинна модель миші:**

Клітини РІР РС-3 ( $6 \times 10^6$  пухлинних клітин) та клітини грипу РС-3 ( $5 \times 10^6$  пухлинні клітини) підшкірно вводили в 100 мкл збалансованого сольового розчину Ханка (HBSS, що містить  $\text{Ca}^{2+}$  /  $\text{Mg}^{2+}$ ) за 12–14 днів до проведення експериментів *in vivo* [45].

**Оцінка співвідношення пухлина – орган.**  $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617 (5 МБк, 1 нмоль, 100 мкл) внутрішньовенно вводили мишам BALB/c (альбінос – лабораторно розведений штам домашньої миші, з якого отримано ряд загальних субстратів) з ксенотрансплантатами грипу РС-3 РІР та РС-3. Мишей аутоназували через 1 год, 4 год та 24 год після ін'єкції (п.і.) радіоліганду. Кров, пухлини, печінку та нирки збирали та зважували перед підрахунком радіоактивності за допомогою  $\gamma$ -лічильника. Результати коригували і перераховували як відсоток активності, що вводиться на грам маси тканини (% ІА / г) для обчислення співвідношення пухлина-кров, пухлина-печінка та пухлина-нирка.

ПЕТ/КТ-сканування проводили за допомогою ПЕТ/КТ-сканера для тварин (G8, США). Мишам внутрішньовенно вводили  $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617 (10 МБк, 1 нмоль, 100  $\mu\text{L}$ , розведений у фізіологічному розчині) та знеболювали сумішшю ізофлурана та кисню для *in vivo* сканування (ПЕТ/КТ та ОФЕКТ/КТ). Статичні ПЕТ-сканування всього тіла, тривалістю 10 хв, проводилися через 2 та 15 год після ін'єкції радіоліганду з наступним КТ-скануванням протягом 1,5 хв. Дослідження ОФЕКТ/КТ проводили за допомогою сканера ОФЕКТ/КТ для тварин (NanoSPECT/CTTM, Mediso Medical Imaging Systems, Будапешт, Угорщина). Мишам, що мають пухлинний процес, внутрішньовенно вводили  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 (25 МБк, 1 нмоль, 100  $\mu\text{L}$ , розведений у фізіологічному розчині). Статичні сканування ОФЕКТ/КТ, тривалістю 45 хв, про-

водили через 2 год та 15 год після ін'єкції радіоліганду з подальшим виконанням КТ через 7,5 хв. Реконструкція отриманих зображень проводилася за допомогою програмного забезпечення відповідного сканера. До зображень було застосовано фільтр після реконструкції Гаусса, а масштаб регулювали шляхом урізання 5% мінімальної інтенсивності сигналу, щоб зробити пухлини та нирки легко видимими [45].

#### **Перше застосування $^{152}\text{Tb}$ на людині**

**Підготовка радіоліганду до клінічного застосування.**  $^{152}\text{Tb}$  використовували для радіомаркування ПСМА-617 (Advanced Biochemical Compounds, ABX GmbH, Німеччина). ПСМА-617 (40  $\mu\text{g}$  в 1 мл MilliQ води) мітили 169 МБк  $^{152}\text{Tb}$  ( $\alpha$ -НІВА, 1 мл; 0,11 М) при рН 5. Реакційну суміш інкубували при 95° С протягом 20 хв. Контроль якості проводили за допомогою аналітичної HPLC (система Jasco PU-1580), оснащеної радіометричним детектором та стовпчиком із зворотною фазою (Jupiter™ Proteo 90 Å, LC, C-18,4  $\mu\text{m}$ , 250  $\times$  4,6 мм, Phenomenex). Рухома фаза складалася з води MilliQ, що містить 5% ацетонітрилу, 0,1 % трифторуксусної кислоти (А) та ацетонітрилу, що містить 0,5% води MilliQ та 0,1 % трифторуксусної кислоти (В). Градієнт від 100% А до 100 % В протягом періоду 15 хв застосовували при швидкості потоку 1 мл / хв. Реакційний розчин розводили 3 мл стерильного фізіологічного розчину (0,9% NaCl) і фільтрували за допомогою стерильного фільтра 0,2  $\mu\text{m}$ . Значення рН кінцевого продукту визначали за допомогою рН-смужок [11].

**Етичні та регуляторні питання.**  $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617 вводили відповідно до Німецького закону про лікарські засоби та Гельсінської декларації 1964 року. Дослідження було затверджено інституційною оглядовою комісією, пацієнт підписав письмову інформовану згоду до проведення дослідження, яке виконувалось відповідно до регламенту Німецького федерального агентства захисту від радіації. Крім того, пацієнт підписав письмову інформовану згоду на збір та зберігання своїх даних в інституційному електронному банку даних, а також на публікацію зібраних даних.

Для дослідження було обрано 59-річного пацієнта, який страждає від погано диференційованої гормонорефрактерної аденокарциноми простати з залишковою первинною пухлиною, що проникає в насінині міхурці, в лімфатичні вузи, та викликає кісткові метастази (табл. 3).



При первинному діагнозі у нього було метастатичне захворювання (IV стадія) та оцінка Глісона 8 (4 + 4). На час дослідження його загальний стан був добрим (показник ефективності Карнофського 90 %): він не виказував скарг на характерні симптоми і не мав значних асоційованих захворювань. У пацієнта була представлена регенерація всього тіла під андрогенною терапією депривації Лейпрореліном (Trenantone™), аналог гонадотропін-вивільняючого гормону (GnRH), щоб оцінити можливість проведення радіолігандової терапії <sup>177</sup>Lu-ПСМА-617.

Клінічні параметри візуалізації ПЕТ/КТ та реконструкції ПЕТ/КТ візуалізації проводили за допомогою сканера Biograph mCT Flow 64 від Siemens Healthcare AG. ПЕТ/КТ для цілого тіла були отримані в положенні лежачи від голови до ніг на різних часових інтервалах. ПЕТ-сканування були отримані з використанням режиму безперервного руху ліжка зі швидкістю 1,5 мм/с для отримання сканування п.і. 50 хв, 2 год, 18,5 год і 25 год. Було отримано за допомогою швидкості сканування 1,1 мм/с. Реконструкцію проводили за допомогою повторного TrueX +

ToF з 3 ітераціями та 21 під множенням, а зображення були підготовлені за допомогою фільтра Гаусса (2 мм ШВЧМ) та розміром матриці 200. КТ були отримані при 100 кВ та з кроком 1,5. CareDose4D застосовували з використанням часу обертання гніздового повороту 0,5-с, товщиною зрізу 5 мм та розміром матриці 512 × 512.

<sup>152</sup>Tb-ПСМА-617. <sup>152</sup>Tb-ПСМА-617 (140 МБк) вводили пацієнту у вигляді внутрішньовенного болусу в периферичну вену руки. Ця кількість активності була вибрана для того, щоб забезпечити сканування протягом тривалого періоду після застосування. Після ін'єкції 4 набори ПЕТ/КТ зображення були проведенні за 50 хв (стандартний час отримання), через 2 год (помірна затримка часу сканування) та 18,5 год та 25 год (затримка часу сканування) п.і., відповідно. КТ з низькими дозами проводили для корекції ослаблення після перорального введення Mucosalk™ (1 л).

Зображення <sup>152</sup>Tb-ПСМА-617 ПЕТ/КТ були інтерпретовані незалежно двома досвідченими лікарями (двоє сертифікованих колегією лікарів з ядерної медицини, кожен з яких має більше 10

**Таблиця 3.**

**Характеристика першого хворого, якому проведено <sup>152</sup>Tb-ПСМА-617 – радіолігандну терапію.**

Характеристика	Пацієнт
Вік	59 років
Стать	Чоловіча
Зріст	186 см
Вага	90 кг
Тип раку	Метастатична, гормонально-рефрактерна, погано диференційована аденокарцинома простати
Оцінка Глісона	8 (4+4)
Метастази	Залишкова первинна пухлина в області передміхурової залози з двосторонньою інфільтрацією насінних міхурців та множинним лімфатичним вузлом, а також кістковими метастазами
Стадія захворювання (при початковій діагностиці)	IV
Індекс Карнофського (на час цього дослідження)	90 %
Проведена попередня операція	Циторедуктивний Da-Vinci (допоміжна робототехнічна) простатовезикулектомія з двосторонньою регіональною лімфаденектомією
Проведене відповідне лікування	Терапія позбавлення від андрогенів з NSAA (бікалутамід) та аналогом GnRH (Leuprorelin, Trenantone™)
ПЕТ/КТ ( <sup>152</sup> Tb-ПСМА-617)	Через 24 дні після ПЕТ/КТ сканування з допомогою <sup>68</sup> Ga-ПСМА-11
NSAA нестероїдний антиандроген, GnRH гонадотропін-вивільняючий гормон	



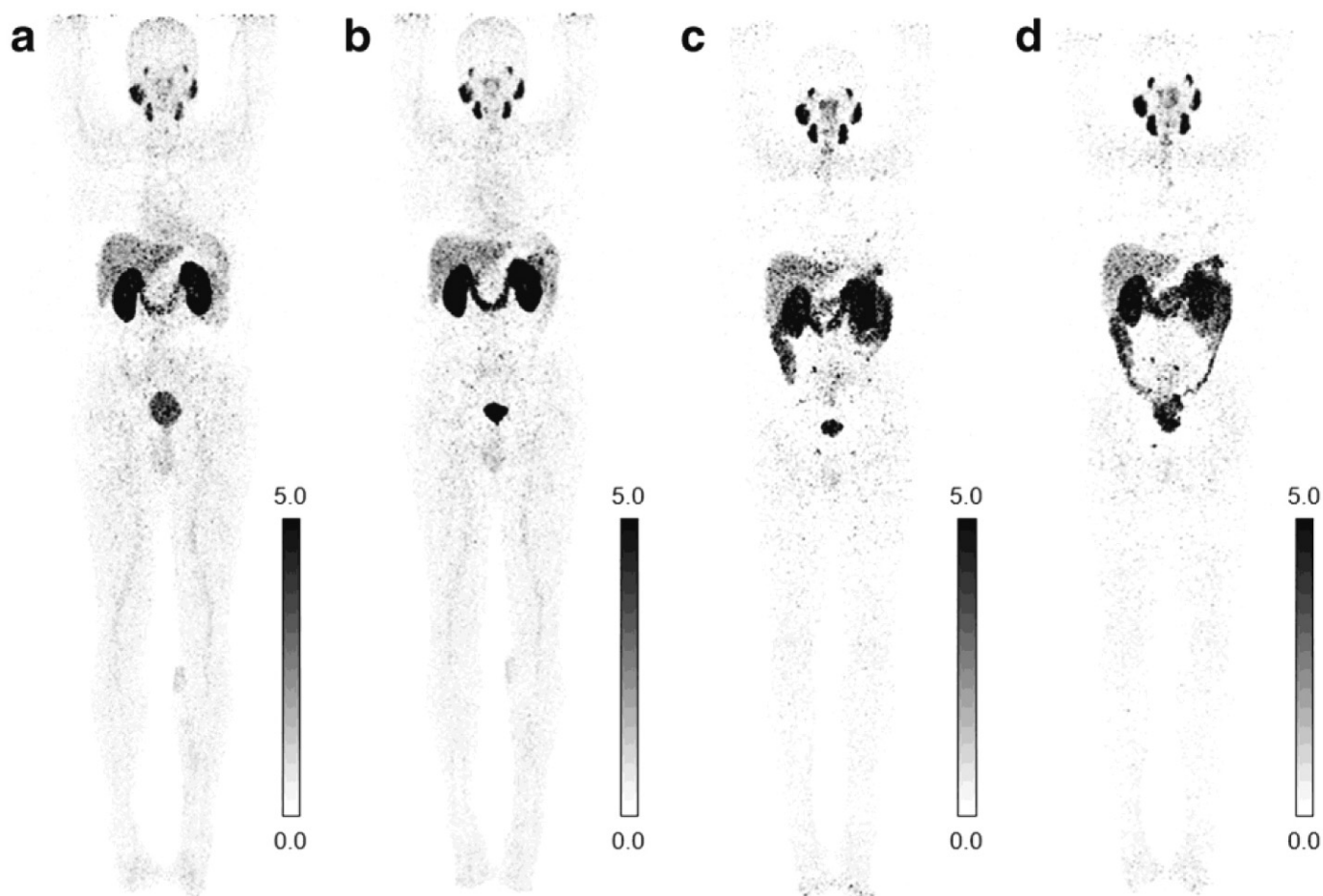
років досвіду в галузі дослідження ПЕТ/КТ). Якісна оцінка сканів була проведена візуально, проаналізувавши уражені ПСМА на поперечному, корональному та сагітальному відділах, а також візуально на зображеннях проекції максимальної інтенсивності (ПМІ). Зображення ПЕТ/КТ, що отримані з  $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617, порівнювали із зображеннями, одержаними на 1 місяць раніше, використовуючи  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11. Це дозволило порівняти доцільність використання ПЕТ/КТ -зображень з використанням  $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617 у порівнянні з ПСМА-11т (рис. 2).

Ранні  $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617 ПЕТ/КТ зображення продемонстрували ефективну активність в крові, включаючи серце та судини. Слабка фоновая активність радіолінда спостерігалася в нормальній тканині, та з часом зменшувалася. Помірне накопичення активності візуалізувалося в печінці, тоді як у селезінці спостерігалось

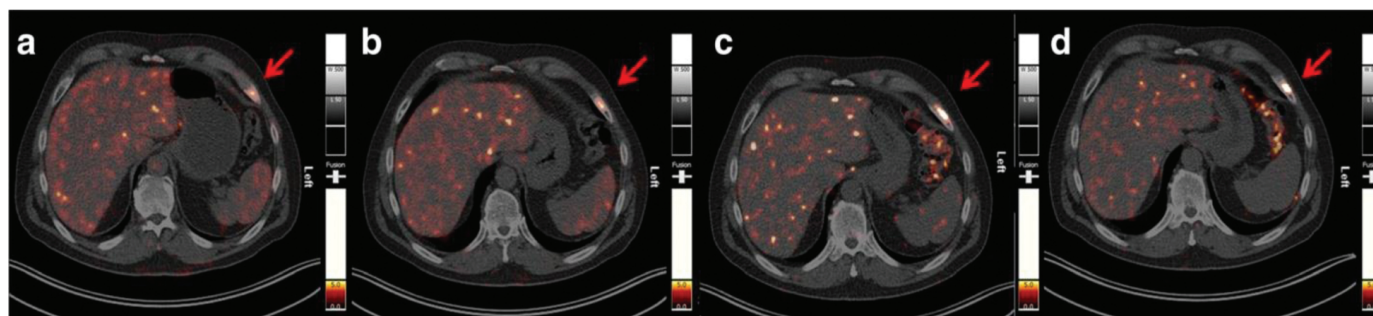
лише легке поглинання радіолінду (рис. 3). Поглинання та затримка активності у нирках та сечовому міхурі зумовлено нирковою екскрецією  $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617. Високе накопичення  $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617 було візуалізовано у слізних, привушних та підщелепних залозах, а також у слизовій оболонці носоглотки та кишечника (значно зростаючи з часом).

ПЕТ/КТ зображення даного пацієнта візуалізували кілька метастатичних вогнищ. Оптимальна якість візуалізації метастатичних уражень була отримана через 18,5 та 25 год після введення  $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617 (рис. 4, 5).

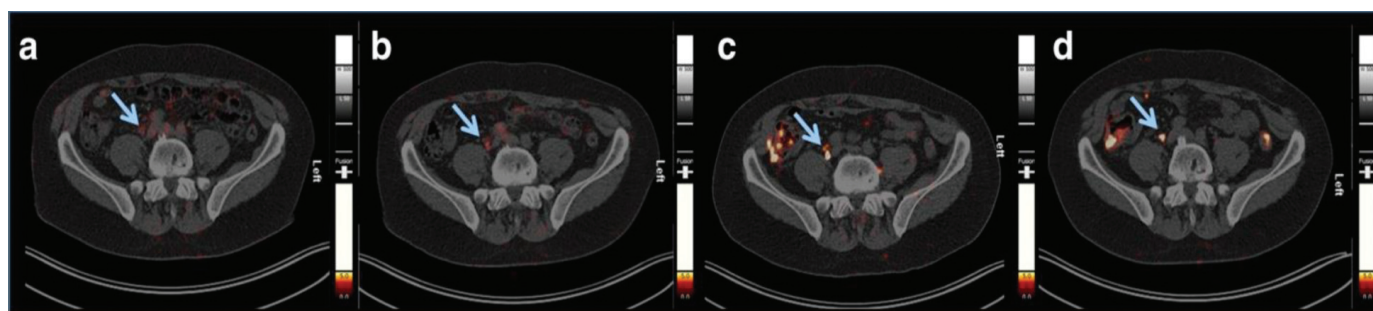
Процедура візуалізації була добре перенесена пацієнтом. Ніяких побічних ефектів, таких як нудота, блювота, висип, еритема, свербіж або лихоманка у пацієнта введення  $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617 не спостерігалось. Відповідно до загальних термінологічних критеріїв побічних явищ (СТСАЕ



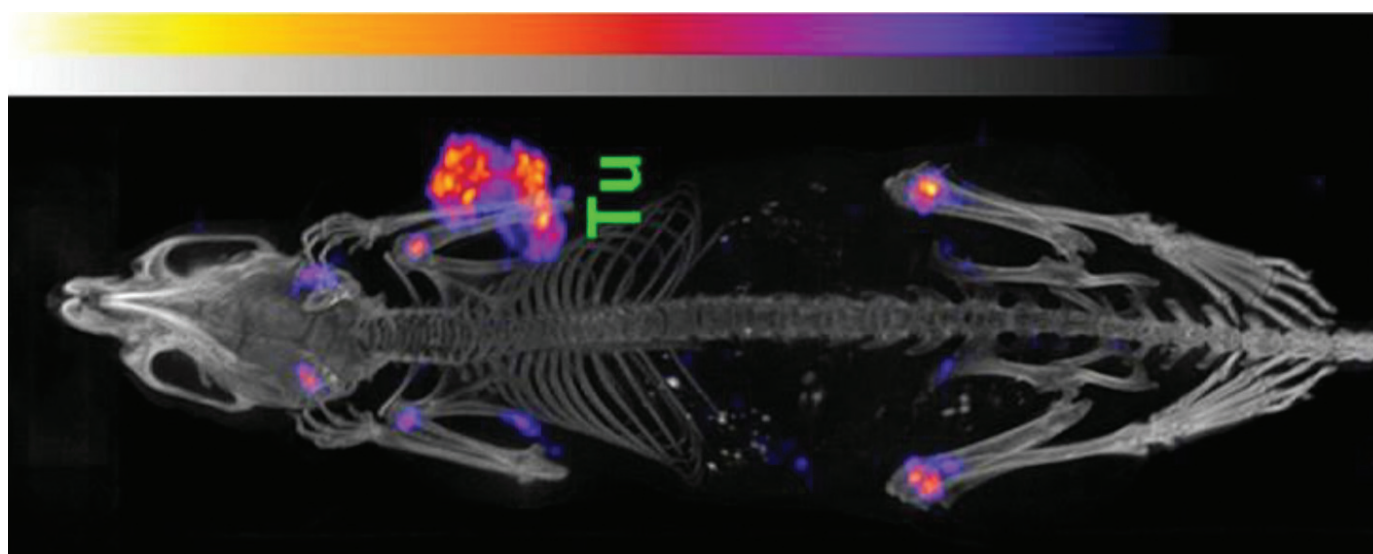
**Рис. 2.** Фізіологічний біорозподіл  $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617 на ПЕТ/КТ (МІР-зображеннях), отриманих за а. 50 хв, б. 2 год., с. 18,5 год., д. 25 год., відповідно після введення 140 МБк  $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617. Фізіологічне включення радіолінду спостерігається в басейнах слізних, привушних і підщелепних залозах, слизовій оболонки носоглотки, а також у печінці, селезінці та кишковому тракті. [45].



**Рис. 3.** ПЕТ/КТ-сканування (поперечні зрізи через верхню частину живота на рівні печінки та селезінки), отримані через а. 50 хв, б. 2 год, с. 18,5 год, д. 25 год, відповідно, після введення 140 МБк  $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617. Візуалізовано метастаз у кістковій формі PSMA у вентралатеральній частині лівого 7-го ребра (червона стрілка) з максимальним захопленням РФП через 18,5 та 25 год після ін'єкції [45].



**Рис. 4.** ПЕТ/КТ (поперечні зрізи через нижню частину живота на входному рівні таза), отримані через а. 50 хв, б. 2 год, с. 18,5 год, д. 25 год, відповідно, після введення 140 МБк  $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617. Візуалізовано метастаз лімфатичного вузла (8 мм) біля правої загальної клубової артерії (сині стрілки) з максимальним захопленням РФП, що спостерігається через 18,5 та 25 год після ін'єкції [45].



**Рис. 5.** ОФЕКЕТ/КТ зображення миші (М №5), що має підшкірний ксенотрансплантат пухлини SKOV-3ір через 3 дні після введення  $^{155}\text{Tb}$ -CHSE7 (4,2 МБк). Накопичення радіоактивності було виявлено в ксенотрансплантаті пухлини та в кістках (Tu = пухлина) [26].

v5.0), протягом 6 місяців спостереження за пацієнтом після введення  $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617, не спостерігалось суттєвих змін у відповідних лабораторних значеннях (табл. 4).

Клінічні зображення ПЕТ/КТ, що отримані  $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617 у пацієнта з метастатичним раком передміхурової залози, мали діагностичну якість, що дозволяло візуалізувати всі ураження, що раніше були виявлені за допомогою  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11, включаючи чітку ідентифікацію конкретного радіоліганду поглинання метастазів у кісткові та лімфатичні вузли [1, 3, 17, 20, 46]. Фонова активність м'яких тканин з часом знижується, однак відбулося значне накопичення радіоліганду в кишечнику, що може ускладнити виявлення дрібних перитонеальних метастазів. Варто зазначити, що фонова активність у печінці на пізніх знімках була дуже низькою, порівняно з відповідним  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 ПЕТ/КТ.

### Експериментальне отримання ОФЕКТ зображень з $^{155}\text{Tb}$

ОФЕКТ на сьогоднішній день залишається методом вибору в клінічній онкології, незважаючи на більш високу чутливість та роздільну здатність візуалізації, що забезпечується ПЕТ [29]. Причини цього стосуються меншої вартості камери ОФЕКТ порівняно з ПЕТ-сканером та доступності для широко використовуваних радіонуклідів  $\gamma$ -випромінювання [37]. У центрі уваги цього дослідження була оцінка нового радіонукліда ОФЕКТ-візуалізації, який може бути корисним для подальшого застосування у клінічній практиці.

На сьогоднішній день існують три основні радіонукліди ОФЕКТ-зображень:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (технецій),  $^{123}\text{I}$  (йод та)  $^{111}\text{In}$  (індій) (табл. 5) [26].

$^{123}\text{I}$ -радіойодовані біомолекули для вироблялися зазвичай для ОФЕКТ візуалізації пухлин, ураження та інших захворювань [33].  $^{123}\text{I}$  також використовується як діагностична міт-

**Таблиця 4.**

*Лабораторні параметри пацієнта до і після здійснення  $^{152}\text{Tb}$ -ПСМА-617-радіолігандної терапії.*

Параметри	Референтні значення	Одиниці	Параметри	
			до введення РФП	після введення РФП
Гемоглобін	8.6-12.1	mmol/L	9.0	9.5
Лейкоцити	4.3-10	Gpt/L	5.9	5.1
Тромбоцити	150-400	Gpt/L	194	207
Сечовина	3.0-9.2	mmol/L	5.2	4.8
Креатинін	62-106	$\mu\text{mol/L}$	62.0	67.1
eGFR (MDRD)	>60	$\text{mL/min/1.73m}^2$	>60	>60
ALT	<0.83	$\mu\text{mol/s/L}$	0.37	0.27
AST	<0.85	$\mu\text{mol/s/L}$	0.36	0.27
GGT	0.17-1.19	$\mu\text{mol/s/L}$	0.70	0.44

eGFR (MDRD) – швидкість клубочкової фільтрації, ALT – аланін трансаміназа, AST – аспартат трансаміназа, GGT – гамма-глутаміл-транспептидаза.

**Таблиця 5.**

*Порівняльна характеристика властивостей ОФЕКТ радіонуклідів, що застосовуються в клінічній практиці та  $^{155}\text{Tb}$ .*

Радіонуклід	Період напіврозпаду	Енергія (інтенсивність)	Тип розпаду
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6.02 год.	141 keV (89 %)	ІТ (~ 100%)
$^{123}\text{I}$	13.22 год.	159 keV (83 %)	ЕС (100%)
$^{111}\text{In}$	2.80 дні	171 keV (91 %), 245 keV (94 %)	ЕС (100%)
$^{155}\text{Tb}$	5.32 дні	87 keV (32 %), 105 keV (25 %)	ЕС (100%)

ЕС = захоплення електронів, ІТ = ізомерний перехід.

ка  $\beta$ -частинок, що випромінюють  $^{131}\text{I}$ -радіойод [41]. Однак протоколи радіойодації суттєво відрізняються від процесів радіометалування [14, 31], а часта нестабільність радіойодованих сполук внаслідок ферментативної дегалогенізації є недоліком для клінічного застосування йодованих радіофармацевтичних препаратів [42].

Завдяки майже ідеальним характеристикам фізичного розпаду,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  є найбільш часто використовуваним діагностичним радіонуклідом у ядерній медицині [44, 60]. Однак радіомаркування біомолекул  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  залежить від відповідних хелаторів через різну хімію координації, порівняно із звичайними медичними радіометалами [36]. Оскільки  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  надає подібні хімічні властивості до  $\beta$ -частинок, що випромінюють Ре-нукліди ( $^{186}\text{Re}$  та  $^{188}\text{Re}$ ), Tc/Re пропонується як відповідна пара для діагностики та терапії в (до) клінічних дослідженнях [40, 56, 59]. У клініках концепція використання Tc/Re як парна, та реалізована за допомогою фосфонатних комплексів –  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метилен-дифосфонату ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МДП) та  $^{188}\text{Re}$ -гідрокси-етилен-дифосфонату ( $^{188}\text{Re}$ -ХЕДП) для візуалізації та терапії метастазів у кісткову тканину [47, 50].

$^{111}\text{In}$  може бути стабільно координований ациклическими та макроциклическими радіометалевими хелаторами (наприклад, діетилентриамін пентаоцтовою кислотою (ДТПА) та 1,4,7,10-тетрааза-циклододекан-1,4, 7,10-тетраоцтовою кислотою (ДОТА)). В результаті  $^{111}\text{In}$  було використано як діагностичний сурогат для прогнозування розподілу тканин та дотерапевтичної дозиметрії антитіл та пептидів, які згодом маркуються терапевтичними радіометалами, такими як  $^{90}\text{Y}$  та  $^{177}\text{Lu}$  (наприклад,  $^{90}\text{Y}$ -ібритумомаб-тиуксетан (Zevalin®) та  $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$  з позначкою-ДОТАТОК і ДОТАТАТЕ) [69]. Незважаючи на можливість використання одного і того ж хелатора для  $^{111}\text{In}$  та терапевтичних радіометалів, ця практика не є оптимальною через різні хімічні властивості  $^{111}\text{In}$  та (псевдо-) радіолантанідів [71]. Очевидно вигідно мати більш тісний конгенер з однаковою електронною структурою, що забезпечуватиме аналогічні хімічні та фармакокінетичні властивості [54]. Однак у цьому відношенні все ще існує питання вибору відповідного радіонукліда для ОФЕКТ, який може бути використаний як діагностична відповідність терапевтичних (псевдо-) радіолантанідів.

У цьому експериментальному дослідженні  $^{155}\text{Tb}$  пропонується для ОФЕКТ-візуалізації як

потенційна альтернатива  $^{111}\text{In}$ .  $^{155}\text{Tb}$  – єдиний радіолантанід, який випромінює  $\gamma$ -промені ( $E_\gamma = 87 \text{ кВ (32\%)} \ 105 \text{ кВ (25\%)}$ ), придатний для ОФЕКТ без викиду  $\beta^- / \beta^+$  частин і з незначною кількістю  $\gamma$ -променів. Більше того,  $^{155}\text{Tb}$  має період напіввиведення 5,32 діб, що дозволяє досліджувати біорозподіл радіофармацевтичних препаратів протягом декількох діб. Важливо, що  $^{155}\text{Tb}$  може бути використаний як точна діагностична відповідність  $\beta^-$ -випромінюючим частинкам  $^{161}\text{Tb}$  ( $t_{1/2} = 6,89$  дня), що нещодавно були вироблені та випробувані в доклінічних дослідженнях [1, 63].

В клінічних дослідженнях ОФЕКТ/КТ з  $^{155}\text{Tb}$  проводили за допомогою чотирьохдетекторної мультиплексированої багатожильної камери (Nano ОФЕКТ/КТ, Bioscan Inc., США). Кожна головка була виконана з системи на основі вольфраму з дев'яти датчиків діаметром 1,4 мм та товщиною 10 мм. Для фантомних досліджень було використано діафрагми високої роздільної здатності з дев'яти датчиків діаметром 1,0 мм і товщиною 10 мм. Отримання ОФЕКТ/КТ здійснювались за допомогою програмного забезпечення Nucline (версія 1.02, Bioscan). КТ проводили за допомогою інтегрованого КТ при напрузі в трубі датчика 55 кВп та часу експозиції 1000 мс. Після отримання діагностичних даних, ОФЕКТ-параметри були реконструйовані ітераційно за допомогою програмного забезпечення HiSPECT (версія 1.4.3049, Scivis GmbH) з використанням  $^{155}\text{Tb}$   $\gamma$ -енергії  $46 \text{ кВ} \pm 10\%$ ,  $86 \text{ кВ} \pm 10\%$  та  $105 \text{ кВ} \pm 10\%$ . Реконструкція КТ у реальному часі здійснювалась за допомогою конусної променевої проекції. Дані ОФЕКТ та КТ було спільно автоматично зареєстровано, оскільки обидві модальності поділяли одну і ту ж вісь обертання. Суміщені набори даних було проаналізовано за допомогою програмного забезпечення післяобробки InVivoScore (версія 1.44, Bioscan Inc.).

Розчин 40 МБк  $^{155}\text{Tb}$  в 240  $\mu\text{L}$  лактату натрію (0,15 М, рН 4,7) інкубували з 6 нмоль похідного мінігастріну, сполученого з ДОТА, протягом 15 хв при 95°C.  $^{155}\text{Tb}$ -МД очищали за допомогою HPLC з використанням колонки із зворотною фазою C-18 (BS C18, 3  $\mu\text{m}$ , 15 см  $\times$  4,6 см). Рухома фаза складалася з води MilliQ з 0,1% трифторуксусної кислотою та метанолом. Елюювання проводили за допомогою ізокротичної системи (32% В) протягом перших 6 хв, а потім лінійним градієнтом від 32% до 95% (В) протягом наступних 20 хв при швид-

кості руху 1 мл / хв. Пік, що відповідає  $^{155}\text{Tb}$ -МД ( $R_t = 16,9$  хв), збирали для того, щоб відокремити його від немаркованого МД ( $R_t = 15,8$  хв). Контроль якості очищеного  $^{155}\text{Tb}$ -МД виявив кінцеву радіохімічну чистоту N 98%. З зібраного розчину випарювали метанол і розчин розбавляли в PBS pH 7,4 (8 МБк / 100 $\mu\text{L}$ ). Для ОФЕКТ/КТ -візуалізації  $^{155}\text{Tb}$ -МД вводили мишам, що несуть холецистокінін-2 (ХЦК-2).

Експерименти *in vivo* були затверджені місцевим ветеринарним департаментом та проводилися відповідно до швейцарського закону про захист тварин. Атимічних ньюатих мишей жіночої статі (CD-1 Foxn-1 /nu) у віці від шести до восьми тижнів було придбано у лабораторій Charles River (Sulzfeld, Німеччина). Шість моделей тварин (миші М1 – М6) (табл. 6).

Всіх тварин годували стандартним кормом для гризунів. Як виняток двох мишей (М3 та М4), які використовувались для візуалізаційних досліджень із  $^{155}\text{Tb}$ -cm09, годували дієтою для гризунів (ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Німеччина), починаючи за 5 днів до щеплення пухлинних клітин [67]. Пухлинні клітини (A431-ССК2 +, A431, AR42J, KB, IGROV-1), суспендовані в PBS (pH 7,4), були підшкірно щеплені за 2-3 тижні до досліджень візуалізації ОФЕКТ/КТ (М1 – М4, табл. 2). Клітини SKOV-3ip підшкірно прищеплювали в суміш клітин культурального середовища DMEM (широко використовуване базальне середовище для підтримки росту клітин різних ссавців) та матригеля (BD, знижений фактор росту,

Allschwil, Швейцарія). Для підготовки моделі пухлини з ураженнями в черевній області [18], пухлинні клітини SKOV-3ip внутрішньочеревно вводили гризунам в об'ємі 400 $\mu\text{L}$  PBS. Підшкірну та міжбрюшинну інокуляцію клітин SKOV-3ip проводили за 3 тижні до ОФЕКТ/КТ-візуалізації.

$^{155}\text{Tb}$ -ДОТАТАТЕ також знайшов успішне терапевтичне у версії з маркуванням  $^{177}\text{Lu}$  та  $^{90}\text{Y}$ . Як правило, перед радіонуклідною терапією його діагностичні варіанти  $^{111}\text{In}$ - та  $^{68}\text{Ga}$  використовували для діагностичних цілей, шляхом здійснення ОФЕКТ [12, 16, 30, 38]. На ранньому етапі після введення радіопептидів, накопичення радіоактивності в нирках було відносно високим. Тому експериментальні дослідження із застосуванням ОФЕКТ проводили через 4 год після ін'єкції. Оскільки протягом дослідження були доступні обмежені кількості  $^{155}\text{Tb}$ , мишам можна було ввести лише незначну кількість радіоактивності. У зв'язку з цим мишей було евтаназовано. Тим не менш, відмінне накопичення радіоактивності було виявлено в позитивному рецепторі ССК2 пухлини A431 ксенотрансплантату миші № 1 через 4 год після введення 8,0 МБк  $^{155}\text{Tb}$ -МД. Крім того, радіоактивність спостерігалась у нирках, як наслідок ниркової екскреції гідрофільного пептиду  $^{155}\text{Tb}$ -МД.

Миші №2 вводили 6,7 МБк  $^{155}\text{Tb}$ -ДОТАТАТ. Коли миші були евтаназовані та скановані через 4 години після ін'єкції РФП, було виявлено високе поглинання радіоактивності у ксенотрансплантатах пухлини AR42J. Значна

Таблиця 6.

Параметри ОФЕКТ/КТ-візуалізації з біомолекулами, міченими  $^{155}\text{Tb}$ .

Радіокон'югат	Біомолекула	Пухлина	Миша	Початок сканування	Тип
$^{155}\text{Tb}$ -MD	Пептид	A431 pos./neg. ( $5 \times 10^6$ cells)	М №1	4г після ін. (п.і.)	посмертний
$^{155}\text{Tb}$ -DOTATATE	Пептид	AR42J ( $6 \times 10^6$ cells)	М №2	4г п.і.	посмертний
$^{155}\text{Tb}$ -cm09	Вітамін	KB ( $5 \times 10^6$ cells)	М №3	48г п.і. (2дні)	<i>in vivo</i>
		IGROV-1 ( $6 \times 10^6$ cells)	М №4	48г п.і. (2дні)	<i>in vivo</i>
$^{55}\text{Tb}$ -chCE7	Антитіло	SKOV-3ip (s.c.) ( $5.5 \times 10^6$ cells)	М №5	3дні п.і.	<i>in vivo</i>
		SKOV-3ip (i.p.) ( $6 \times 10^6$ cells)	М №6	3дні п.і.	<i>in vivo</i>

У дужках: інокульована кількість клітин на ксенотрансплантат.

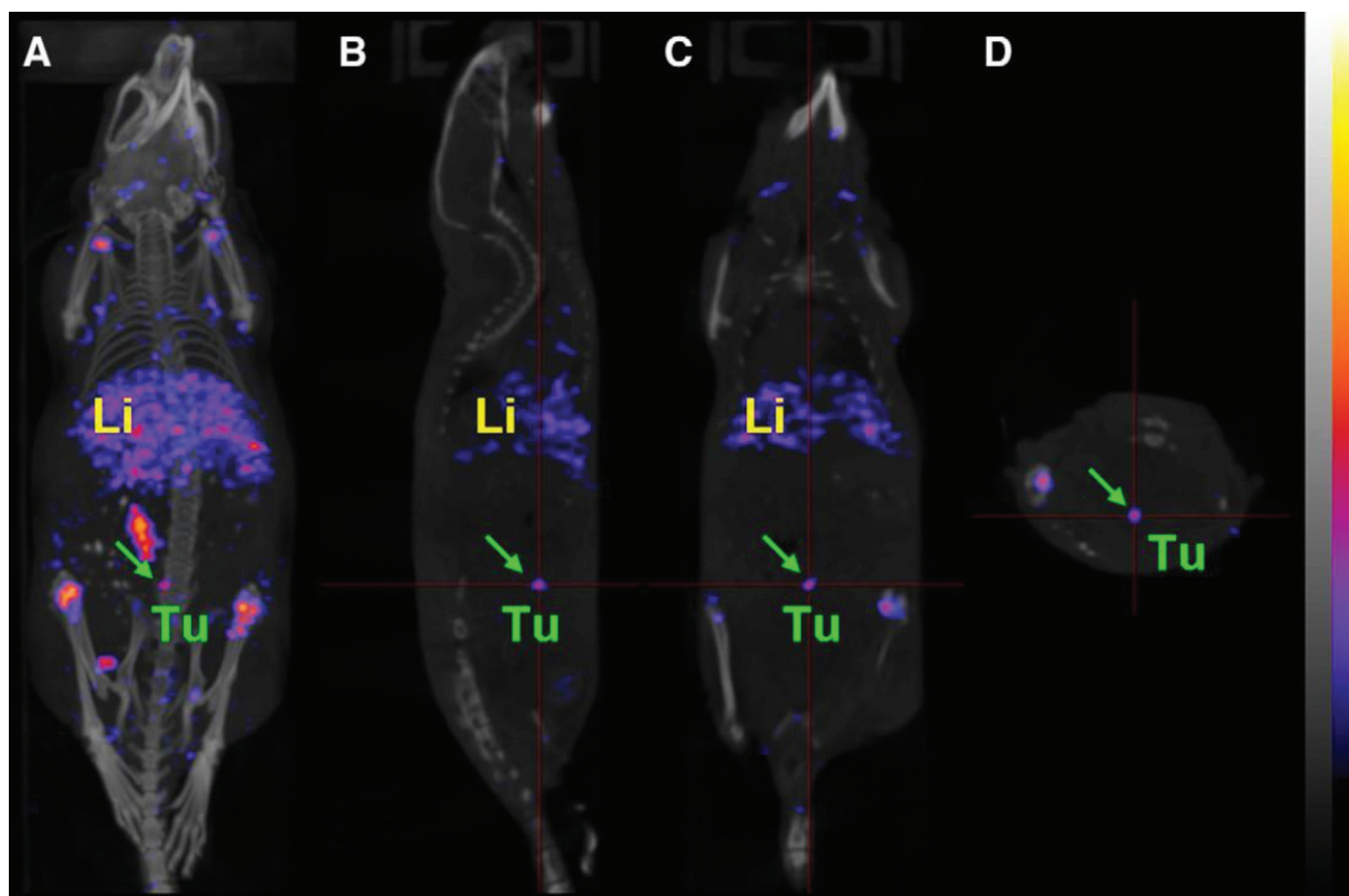


частка радіоактивності також була виявлена в нирковій тканині, що може свідчити про те, що  $^{155}\text{Tb}$ -ДОТАТАТ виводиться головним чином через нирки.

Оскільки  $^{155}\text{Tb}$  забезпечує більш тривалий фізичний період напіввиведення, ніж більшість клінічно значущих радіонуклідів ОФЕКТ ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$  і  $^{111}\text{In}$ ), це має перспективне значення і для комбінації з біомолекулами, що мають тривалий біологічний період напіввиведення. Таким чином, було радіомарковано нещодавно розроблений кон'югат ДОТА-фолата (см09), який відрізняється значно тривалішим кровообігом завдяки введенню альбумін-зв'язуючого об'єкта [22]. Крім того, набуло застосування L1cam-орієнтованого моноклонального антитіла chCE7 [35, 58].  $^{155}\text{Tb}$ -см09 показав відмінне накопичення в підшкірному ксенотрансплантаті пухлини КБ навіть через два дні після введення (16А).

Експерименти із застосуванням ОФЕКТ/КТ проводили також мишам, що несуть пухлини SKOV-3ір через 3 дні після введення  $^{155}\text{Tb}$ -CHCE7. У миші 5 накопичення радіоактивності було виявлено майже виключно в підшкірному ксенотрансплантаті пухлини SKOV-3ір (рис. 5). Радіоактивність була виявлена в суглобах тварини, імовірно, завдяки вільному  $^{155}\text{Tb}^{3+}$ , який накопичується в кістках. Скоріш за все, це є результатом часткового вивільнення  $^{155}\text{Tb}^{3+}$  з відкритого ланцюга металевого хелатора CHX-A<sup>®</sup>-ДТПА, що є предметом подальших поточних досліджень.

Також було визначено  $^{155}\text{Tb}$ -chCE7 у миші з встановленим діагнозом внутрішньочеревної пухлини SKOV-3ір [48]. На отриманих зображеннях, миші № 6 виявлено накопичення радіоактивності при незначних ураженнях в черевній області та в печінці (рис. 6).



**Рис. 6.** ОФЕКТ/КТ візуалізація через 3 дні після введення  $^{155}\text{Tb}$ -chCE7 (4,2 МБк) миші (М №6), що має внутрішньочеревну пухлину SKOV-3ір. Зображення демонструють різні види: проекцію максимальної інтенсивності (А), сагітальну (В), корональну (С) та трансаксіальну (D) секції. Візуалізовано вогнища гіперфіксації РФП в проекції пухлинних уражень черевної області та печінки. (Tu = пухлина, стрілки вказують на пухлинне ураження кісток (Tu) та печінки (Li) [26].

Відносно довгий період напіввиведення  $^{155}\text{Tb}$  (5,32 дня) дозволив ефективно візуалізувати ксенотрансплантати підшкірної та внутрішньочеревної пухлини навіть через кілька днів після введення незначної кількості  $^{155}\text{Tb}$ .

## Висновки

Отже,  $^{155}\text{Tb}$  було успішно апробовано *in vivo* на мишах. Експерименти ОФЕКТ/КТ проводили з  $^{155}\text{Tb}$ -МД, пептидом, що зв'язує рецептор ССК-2, і пептидом, що зв'язує рецептор соматостатину,  $^{155}\text{Tb}$ -ДОТАТАТЕ. ОФЕКТ-візуалізацію зазвичай здійснювали через 4 год після ін'єкції радіоізопа Тербія у період максимального його потрапляння у пухлини.

$^{155}\text{Tb}$  забезпечує чудову якість зображення ОФЕКТ-візуалізації для невеликих тварин навіть при малих кількостях радіоактивності. Відносно довгий період напіввиведення  $^{155}\text{Tb}$  (5,32 дня) є сприятливим для радіомаркування молекул з коротким або тривалим біологічним періодом напіввиведення, таких як пептиди та антитіла. Через відсутність будь якого додаткового  $\beta^+$  /  $\beta^-$ -випромінювання, застосування  $^{155}\text{Tb}$  було б сприятливим для діагностичних втручань, оскільки це дає можливість запобігання впливу на пацієнтів високих доз опромінення. Більше того,  $^{155}\text{Tb}$  може бути підходящою альтернативою  $^{111}\text{In}$  для планування дозиметрії до терапевтичних втручань радіометалами  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{166}\text{Ho}$  і  $^{161}\text{Tb}$  [26].

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів, пов'язаних з публікацією цієї статті.

## Література

1. A unique matched quadruplet of terbium radioisotopes for PET and SPECT and for  $\alpha$ - and  $\beta^-$ -radionuclide therapy: An *in vivo* proof-of-concept study with a new receptor-targeted folate derivative / C. Müller, K. Zhernosekov, U. Köster [et al.] // *J Nucl Med.* – 2012 – Vol.53 – P.1951-1959. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.107540>.
2. Akitsu T. Terbium / T. Akitsu // *Encyclopedia of Metalloproteins.* – 2013. – P.2176. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1533-6\\_200030](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1533-6_200030).
3. Albumin-binding PSMA ligands: optimization of the tissue distribution profile / M. Benešová, C. A. Umbricht, R. Schibli [et al.] // *Mol Pharm.* – 2018 – Vol.15 – P.934-946. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00877>.
4. Bell G. I. Molecular biology of somatostatin receptors / G. I. Bell, T. Riesine // *Trends Neurosci* – 1993 – Vol.16 – P.34-38. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(93\)90050](https://doi.org/10.1016/0166-2236(93)90050).
5. Beyer G-J. Chemical effects related to different radioactive decay processes of cerium isotopes chelated with different polyaminocarbonic acids / G-J. Beyer, E. Herrmann, V. A. Khalkin // *Dubna: JINRP.* – 1974. – P.12–7758.
6. Beyer G-J. Chemical effects of nuclear transformations in lanthanide chelate complexes. In: *Proceedings of the COST Chemistry Action D18, Mid Term Evaluation Workshop on Lanthanide Chemistry for Diagnosis and Therapy* / G-J. Beyer, E. Herrmann // Heidelberg (Germany). – 2002. – July 22–25. – P. 26.
7. Biokinetics of monoclonal antibodies labeled with radio-lanthanides and 225-Ac in xenografted nude mice / G-J. Beyer, R. E. Offord, G. Künzi [et al.] // *J Label Compd Radiopharm* – 1995 – Vol.37 – P.229-530.
8. Breeman W. A. P. Labeling of DOTA-peptides at high specific activities / W. A. P. Breeman, M. DeJong, E. P. Krenning // *ICFE'5 Geneva, Switzerland.* – 2003. – August 24–29. – P. 197.
9. Bruno J.F. Somatostatin receptors: orphan that found family and function / J. F. Bruno, M. Berelowitz // *Mol Cell Neurosci* – 1993 – Vol.4 – P.307-309. <https://doi.org/10.1006/mcne.1993.1040>.
10. Chemical Purification of Terbium-155 from Pseudo-Isobaric Impurities in a Mass Separated Source Produced at CERN / B. Webster, P. Ivanov, B. Russell [et al.] // *Nature Sci. Rep.* – 2019. – Vol.9 – №.1. – P. 10884. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47463-3>.
11. Clinical evaluation of the radiolanthanide terbium-152: first-in-human PET/CT with 152Tb-DOTATOC / R. P. Baum, A. Singh, M. Benešová [et al.] // *Dalton Transactions.* – 2017. – Vol.46 – №.42 – P.14638-14646. <https://doi.org/10.1039/c7dt01936j>.
12. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE and tandem  $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE: which is a better therapy option? / J. Kunikowska, L. Krolicki, A. Hubalewska-Dydejczyk [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging* – 2011 – Vol.38 – P.1788-1797. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1833-x>.



13. Cloning, functional expression and pharmacological characterization of a fourth (hSSTR4) and a fifth (hSSTR5) human somatostatin receptor subtype / Y. Yamada, S. Kagitani, A. Kubota [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun* – 1993 – Vol.195 – P.844-852. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.2122>.
14. Comparative metabolism and retention of iodine-125, yttrium-90, and indium-111 radioimmunoconjugates by cancer cells / O. W. Press, D. Shan, J. Howell-Clark [et al.] // *Cancer Res.* – 1996. – Vol.56. – P.2123-2129. <https://doi.org/8862050>.
15. Comparison of the biodistribution of  $^{225}\text{Ac}$  and radiolanthanides as citrate complexes / G-J. Beyer, R. Bergmann, K. Schomäcker [et al.] // *Isotopenpraxis* – 1990 – Vol.26 – P.111-114.
16. Comparison of sequential planar  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE dosimetry scans with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE PET/CT images in patients with metastasized neuroendocrine tumours undergoing peptide receptor radionuclide therapy / A. Sainz-Esteban, V. Prasad, C. Schuchardt [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging* – 2012 – Vol.39 – P.501-511. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-2003-x>.
17. Contribution of Auger/conversion electrons to renal side effects after radionuclide therapy: pre-clinical comparison of  $^{161}\text{Tb}$ -folate and  $^{177}\text{Lu}$ -folate / S. Haller, G. Pellegrini, C. Vermeulen [et al.] // *EJNMMI Res.* – 2016 – Vol.6 – P.13. <https://doi.org/10.1186/s13550-016-0171-1>.
18. Copper-67 radioimmunotherapy and growth inhibition by anti-L1-cell adhesion molecule monoclonal antibodies in a therapy model of ovarian cancer metastasis / K. Knogler, J. Grünberg, K. Zimmermann [et al.] // *Clin Cancer Res* – 2007 – Vol.13 – P.603-611. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1486>.
19. Cross section measurements of  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)$  reaction: new opportunities for medical alpha emitter  $^{149}\text{Tb}$  production / A. N. Moiseeva, R. A. Aliev, V. N. Unezhev [et al.] // *Nature Sci. Reports.* – 2020. – Vol.10 – P.508. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57436-6>.
20. Direct in vitro and in vivo comparison of  $^{161}\text{Tb}$  and  $^{177}\text{Lu}$  using a tumour-targeting folate conjugate / C. Müller, J. Reber, S. Haller [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2014. – Vol.41 – P.476-485. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2563-z>.
21. Distribution and second messenger coupling of four somatostatin receptor subtypes expressed in brain / K. Kaupmann, C. Bruns, D. Hoyer [et al.] // *FEBS Lett.* – 1993. – Vol.331 – P.53-59. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(93\)80296-7](https://doi.org/10.1016/0014-5793(93)80296-7).
22. DOTA conjugate with an albumin-binding entity enables the first folic acid-targeted  $^{177}\text{Lu}$ -radionuclide tumor therapy in mice / C. Müller, H. Struthers, C. Winiger [et al.] // *J Nucl Med* – 2013 – Vol.54 – P.124-131. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.107235>.
23. Duncan J. R. Intracellular metabolism of indium-111-DTPA-labeled receptor targeted proteins / J. R. Duncan, M. J. Welch // *J Nucl Med* – 1993 – Vol.34 – №10 – P.1728-1738.
24. Effect of maleate on tubular protein reabsorption in dog kidneys./ J. Hysing, J. Ostensen, H. Tolleshaug [et al.] // *Renal Physiol.* – 1987. – Vol.10, №6. – P.338-351. <https://doi.org/10.1159/000173143>.
25. Evaluation in vitro and in rats of  $^{161}\text{Tb}$ -DOTA-octreotide, a somatostatin analogue with potential for intraoperative scanning and radiotherapy / M. De Jong, W. A. P. Breeman, B. F. Bernard [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine.* – 1995 – Vol.22, №7. – P.608-616. <https://doi.org/10.1007/bf01254561>.
26. Future prospects for SPECT imaging using the radiolanthanide terbium-155 — production and preclinical evaluation in tumor-bearing mice / C. Müller, E. Fischer, M. Behe [et al.] // *Nuclear Medicine and Biology.* – 2014. – Vol.41. – P.58-65. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2013.11.002>.
27. Hammond P. J. Amino acid infusion blocks renal tubular uptake of an indium-labelled somatostatin analogue / P. J. Hammond, A. F. Wade, M. E. Gwilliam // *Br J Cancer* – 1993 – Vol.67 – P.1437-1439. <https://doi.org/10.1038/bjc.1993.266>.
28. Harrison H. E. Experimental production of renal glycosuria, phosphaturia, and aminoaciduria by injection of maleic acid / H.E. Harrison, H.C. Harrison // *Science.* – 1954. – Vol.15, №120(3120). – P.606-8. <https://doi.org/10.1126/science.120.3120.606>.
29. Hicks R. J. Is there still a role for SPECT-CT in oncology in the PET-CT era? / R. J. Hicks, M. S. Hofman // *Nat Rev* 2012 – Vol.9, №12. – P.712-720. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.188>.
30. High management impact of Ga-68 DOTATATE (GaTate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours / M. S. Hofman, G. Kong, O. C. Neels [et al.] // *J Med Imaging Radiat Oncol* – 2012 – Vol.56 – P.40-47. <https://doi.org/10.1111/j.1754-9485.2011.02327.x>.

31. In vitro and in vivo studies of three radio-labelled somatostatin analogues:  $^{123}\text{I}$ -octreotide (OCT),  $^{123}\text{I}$ -Tyr-3-OCT and  $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Phe1-OCT / I. Virgolini, P. Angelberger, S. Li [ et al.] // *Eur J Nucl Med* – 1996 – Vol.23 – P.1388-1399. <https://doi.org/10.1007/BF01367597>.
- 32 Inhibition of renal tubular uptake of  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide (OctreoScan) in vivo in the rat. Submitted / M. De Jong, E. J. Bernard, H. E. Rolleman, T. J. Visser [ et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1996. – Vol.37, №8 – P.1388-1392. Access /<http://jnm.snmjournals.org/content/37/8/1388.short>.
33. Iodine-123 labelled radiopharmaceuticals and single-photon emission tomography: a natural liaison / M. H. Bourguignon, E.K. Pauwels, C. Loc'h [et al.] // *Eur J Nucl Med* – 1997 – Vol.24 – P.331-344. <https://doi.org/10.1007/BF01728774>.
34. [ $^{111}\text{In}$ - DTPA-D-Phe1] - octreotide, a potential radiopharmaceutical for imaging of somatostatin receptor-positive tumours: synthesis, radiolabelling and in vitro validation / W. H. Bakker, R. Albert, C. Bruns [et al.] // *Life Sci*. – 1991. – Vol.49. – P.1583-1591. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(91\)90052-d](https://doi.org/10.1016/0024-3205(91)90052-d).
35. L1-CAM-targeted antibody therapy and  $^{177}\text{Lu}$ - radioimmunotherapy of disseminated ovarian cancer / E. Fischer, J. Grünberg, S. Cohrs [et al.] // *Int J Cancer*. – 2012. – Vol.130. – P.2715-2721. <https://doi.org/10.1002/ijc.26321>.
36. Liu S.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -centered one-pot synthesis for preparation of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  radiotracers / S. Liu, S. Chakraborty // *Dalton Trans*. – 2011. – Vol.40. – P.6077-6086. <https://doi.org/10.1039/C0D-T01462A>.
37. Lucignani G. SPET: sustainable, powerful, effective, timely in vivo molecular imaging / G. Lucignani // *Q J Nucl Med Mol Imaging*. – 2005. – Vol.49, №2. – P.117-120. Access / PMID: 16010249.
38. [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA $^0$ Tyr $^3$ ]octreotate: comparison with [ $^{111}\text{In}$ -DTPA $^0$ ]octreotide in patients / D. J. Kwekkeboom, W. H. Bakker, P. P. Kooij [ et al.] // *Eur J Nucl Med*. – 2001. – Vol.28. – P.1319-1325. <https://doi.org/10.1007/s002590100574>.
39. Mogensen C. E. Studies on renal tubular protein reabsorption: partial and near complete inhibition by certain amino acids / C. E. Mogensen, K. Solling // *Scand J Clin Lab Invest*. – 1977. – Vol.37. – P.477-486. <https://doi.org/10.3109/00365517709101835>.
40. Müller C. Isostructural folate conjugates radiolabeled with the matched pair  $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{188}\text{Re}$ : a potential strategy for diagnosis and therapy of folate receptor-positive tumors / C. Müller, P. A. Schubiger, R. Schibli // *Nucl Med Biol*. – 2007. – Vol.34. – P.595-601. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2007.05.011>.
41. Patient dosimetry for  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy for neuroendocrine tumours based on  $^{123}\text{I}$ -MIBG scans / M. Monsieurs, B. Brans, K. Bacher [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging* – 2002 – Vol.29 – P.1581-1587. <https://doi.org/10.1007/s00259-002-0973-4>.
42. Pharmacokinetics of  $^{111}\text{In}$ - and  $^{125}\text{I}$ -labeled antiTac single-chain Fv recombinant immunotoxin / H. Kobayashi, C. H. Kao, R. J. Kreitman [ et al.] // *J Nucl Med* – 2000 – Vol.41 – P.755-762. Access PMID: 10768579.
43. Pimm M. V. Prevention of renal tubule re-absorption of radiometal (indium-111) labelled Fab fragment of a monoclonal antibody in mice by systemic administration of lysine / M. V. Pimm, S. J. Gribben // *Eur J Nucl Med* – 1994 – Vol.21 – P.663-665.
44. Ponsard B. The Tc-99m shortage: lessons learned / B. Ponsard // *Nucl Med Biol* – 2010 – Vol.37 – P.714-715. <https://doi.org/10.1007/BF00285590>.
45. Preclinical investigations and first-in-human application of  $^{152}\text{Tb}$ -PSMA-617 for PET/CT imaging of prostate cancer / M. Cristina, S. Aviral, A. U. Christoph, [et al.] // *EJNMMI Research*. – 2019. – Vol.9 – P.68. <https://doi.org/10.1186/s13550-019-0538-1>.
46. Preclinical in vivo application of  $^{152}\text{Tb}$ -DOTANOC: a radiolanthanide for PET imaging / C Müller, C. Vermeulen, V. Johnston [ et al.] // *EJNMMI Res*. – 2016 – Vol.6 – P.35. <https://doi.org/10.1186/s13550-016-0189-4>.
47. Prospective dosimetry with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP in metabolic radiotherapy of bone metastases with  $^{153}\text{Sm}$ - EDTMP / L. Bianchi, A. Baroli, L. Marzoli [ et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging* – 2009 – Vol.36 – P.122-129. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0926-7>.
48. Radioimmunotherapy with alpha-emitting radionuclides / M. R. McDevitt, G. Sgouros, R. D. Finn [ et al.] // *Eur J Nucl Med* – 1998 – Vol.25 – P.1341-1351.
49. Rahman A. K. M. R. Production of  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$  and  $^{161}\text{Tb}$  from gadolinium using different light-particle beams / A. K. M. R. Rahman, A. Awal // *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. – 2020. – Vol.323. – P.731-740. <https://doi.org/10.1007/s10967-019-06973-0>.

50. Rhenium-188-HEDP in the palliative treatment of bone metastases / K. Liepe, R. Hliscs, J. Kropp [ et al.] // *Cancer Biother Radiopharm* – 2000 – Vol.15 – P.261-265. <https://doi.org/10.1089/108497800414356>.
51. Rogulski J. Effects of maleate on CoA metabolism in rat kidney / J. Rogulski, A. Pacanis // *Biochem Nephrol Curr Probl Clin Biochem* – 1978 – Vol.8 – P.406-415.
52. <sup>44</sup>Sc-PSMA-617 for radiotheragnostics in tandem with <sup>177</sup>Lu-PSMA- 617-preclinical investigations in comparison with <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 and <sup>68</sup>Ga- PSMA-617 / C. A. Umbricht, M. Benesova, R. M. Schmid [et al.] // *EJNMMI Res.* – 2017 – Vol.7 – P.9. <https://doi.org/10.1186/s13550-017-0257-4>.
53. Spallation produced <sup>167</sup>Tm for medical application. In: *Medical radionuclide imaging 1980*, vol 1 / Beyer G-J, Münze R, Fromm W. D. [et al.] // Vienna: IAEA – 1981 – P.587 (IAEA-SM-247/60).
54. Srivastava S. C. Paving the way to personalized medicine: production of some promising theragnostic radionuclides at Brookhaven National Laboratory / S. C. Srivastava // *Semin Nucl Med* – 2012 – Vol.42 – P.151-163. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2011.12.004>.
55. Stabin M. G. MIRDose: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine / M .G. Stabin // *J Nucl Med* – 1996 – Vol.37 – №3 – P.538-546.
56. Synthesis, characterization, and labeling with <sup>99m</sup>Tc/<sup>188</sup>Re of peptide conjugates containing a dithia-bisphosphine chelating agent / H. Gali, T. J. Hoffman, G. L. Sieckman [et al.]// *Bioconjug Chem* – 2001 – Vol.12 – P.354-363. <https://doi.org/10.1021/bc000077c>.
57. Targeted alpha therapy in vivo: direct evidence for single cancer cell kill using <sup>149</sup>Tb-rituximab / G. J. Beyer, M. Miederer, S. Vranješ-Đurić [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* – 2004. – Vol.31. – №.4. – P. 547-554. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1413-9>.
58. Targeting of renal carcinoma with <sup>67/64</sup>Cu-labeled anti-L1-CAM antibody chCE7: selection of copper ligands and PET imaging / K. Zimmermann, J. Grünberg, M. Honer [et al.] // *Nucl Med Biol* – 2003 – Vol.30 – P.417-27. [https://doi.org/10.1016/s0969-8051\(03\)00019-2](https://doi.org/10.1016/s0969-8051(03)00019-2).
59. Tc(V)DMSA quantitatively predicts <sup>188</sup>Re(V)DMSA distribution in patients with prostate cancer metastatic to bone / P. J. Blower, A. G. Kettle, M. J. O'Doherty [et al.] // *Eur J Nucl Med* – 2000 – Vol.27 – P.140-149. <https://doi.org/10.1007/s002590000307>.
60. Technetium and gallium derived radiopharmaceuticals: comparing and contrasting the chemistry of two important radiometals for the molecular imaging era / M. D. Bartholomä, A. S. Louie, J. F. Valliant [ et al.]// *Chem Rev* – 2010 – Vol.110 – P.2903-2920. <https://doi.org/10.1021/cr1000755>
61. Terbium-149 for nuclear medicine. The production of <sup>149</sup>Tb via heavy ions induced nuclear reactions / N. G. Zaitseva, S. N. Dmitriev, O. D. Maslov [ et al.] // *Czechoslovak Journal of Physics.* – 2003. – Vol. 53, N.S1. – P.455-458. <https://doi.org/10.1007/s10582-003-0058-z>.
62. The influence of EDTMP-concentration on the biodistribution of radio-lanthanides and <sup>225</sup>Ac in tumor bearing mice / G-J. Beyer, R. Offord, G. Künzi [et al.] // *Nucl Med Biol* – 1997 – Vol.24 – P.367-372. [https://doi.org/10.1016/S0969-8051\(97\)80001-7](https://doi.org/10.1016/S0969-8051(97)80001-7).
- 63 The low-energy beta<sup>-</sup> and electron emitter <sup>161</sup>Tb as an alternative to <sup>177</sup>Lu for targeted radionuclide therapy / S. Lehenberger, C. Barkhausen, S. Cohrs [et al.] // *Nucl Med Biol* – 2011 – Vol.38 – P.917-924. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2011.02.007>.
64. The management of differentiated thyroid cancer using <sup>123</sup>I for imaging to assess the need for <sup>131</sup>I therapy / N. Ali, C. Sebastian, R. R. Foley [et al.] // *Nucl Med Commun* – 2006 – Vol.27 – P.165-169. <https://doi.org/10.1097/01.mnm.0000194397.20067.b6>.
65. Theveniau M. Developmental changes in expression of a 60-kDa somatostatin receptor immunoreactivity in the rat brain / M. Theveniau, T. Reisine // *J Neurochem* – 1993 – Vol.60 – P.1870-1875. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1993.tb13414.x>.
66. Transient expression of somatostatin receptors in the rat visual system during development / C. Bodenant, P. Leroux, B. J. Gonzalez [et al.] // *Neuroscience* – 1991 – Vol.41 – P.595-606. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90352-o](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90352-o).
67. Tumor-selective radiopharmaceutical targeting via receptor-mediated endocytosis of gallium-67- deferroxamine-folate / C .J. Mathias, S. Wang, R. J. Lee [et al.] // *J Nucl Med* – 1996 – Vol.37 – P.1003-1008.
68. Tumor therapy with targeted atomic nanogenerators / M. R. McDevitt, D. Ma, L. T. Lai [et al.] // *Science* – 2001 – Vol.294 – P.1537-1540. <https://doi.org/10.1126/science.1064126>

69 Witzig T. E. Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy: a new treatment approach for B-cell non-Hodgkin's lymphoma / T. E. Witzig // *Drugs Today (Barc)* – 2004 – Vol.40 – P.111-119. <https://doi.org/10.1358/dot.2004.40.2.799423>.

70. Worthen H. G. Renal toxicity of maleic acid in the rat / H. G. Worthen // *Lab Invest* – 1963 – Vol.12 – P.791-801.

71.  $^{90}\text{Y}$  and  $^{111}\text{In}$  complexes of a DOTA-conjugated integrin alpha v beta 3 receptor antagonist: different but biologically equivalent / D. C. Onthank, S. Liu, P. J. Silva [et al.] // *Bioconjug Chem* – 2004 – Vol.15 – P.235-241. <https://doi.org/10.1021/bc034108q>.

### ІНТЕГРУВАННЯ ІЗОТОПІВ ТЕРБІЮ В СУЧАСНУ ЯДЕРНУ МЕДИЦИНУ

*П.О. Король, М.М. Ткаченко, А.Ю. Волошин*

В огляді розглянуто клінічну роль ізоотопів Тербію в контексті інтегрування їх у сучасну рутинну практику в ядерній медицині. Низька токсичність в сукупності з оптимальним періодом напіврозпаду та часом виведення його з організму, робить їх дуже перспективними не тільки у терапевтичному сенсі, а й у питанні діагностичної візуалізації пухлин. При виконанні онкологічним хворим ПЕТ/КТ та ОФЕКТ/КТ візуалізації з ізоотопами  $^{152}\text{Tb}$  і  $^{155}\text{Tb}$ , було отримано високі показники діагностичної інформативності. Слід зазначити, що в контексті  $^{152}\text{Tb}$  вже завершена фаза клінічних випробувань на пацієнтах, за результатами якої даний радіонуклід продемонстрував свою перспективність. ОФЕКТ з  $^{155}\text{Tb}$  забезпечує чудову якість візуалізації у савців, навіть при незначних показниках введеної радіоактивності, що робить його перспективним у застосуванні на людях.

**Ключові слова:** Тербій, ядерна медицина, однофотонна емісійна томографія, позитронна емісійна томографія.

### ИНТЕГРИРОВАНИЕ ИЗОТОПОВ ТЕРБИЯ В СОВРЕМЕННУЮ ЯДЕРНУЮ МЕДИЦИНУ

*П.А. Король, М.Н. Ткаченко, А.Ю. Волошин*

В обзоре рассмотрена клиническая роль изотопов Тербия в контексте интегрирова-

ния их в современную рутинную практику в ядерной медицине. Низкая токсичность в совокупности с оптимальным периодом полураспада и время выведения его из организма, делает их весьма перспективными не только в терапевтическом смысле, но и в вопросе диагностической визуализации опухолей. При выполнении онкологическим пациентам ПЭТ / КТ и ОФЭКТ / КТ визуализации с изотопами  $^{152}\text{Tb}$  и  $^{155}\text{Tb}$  были получены высокие показатели диагностической информативности. Следует отметить, что в контексте  $^{152}\text{Tb}$  уже завершена фаза клинических испытаний на пациентах, по результатам которой данный радионуклид продемонстрировал свою перспективность. ОФЭКТ с  $^{155}\text{Tb}$  обеспечивает превосходное качество визуализации у млекопитающих, даже при незначительных показателях введенной радиоактивности, что делает его перспективным в применении на людях.

**Ключевые слова:** Тербий, ядерная медицина, однофотонная эмиссионная томография, позитронная эмиссионная томография.

### INTEGRATION OF TERBIUM ISOTOPES INTO MODERN NUCLEAR MEDICINE

*P.A. Korol, M.N. Tkachenko, A.Yu. Voloshin*

The review examines the clinical role of Terbium isotopes in the context of their integration into modern routine practice in nuclear medicine. Low toxicity, combined with an optimal half-life and elimination time from the body, makes them very promising not only in the therapeutic sense, but also in the issue of diagnostic imaging of tumors. When performing PET /CT and SPECT/CT imaging with  $^{152}\text{Tb}$  and  $^{155}\text{Tb}$  isotopes on cancer patients, high diagnostic information values were obtained. It should be noted that in the context of  $^{152}\text{Tb}$ , the phase of clinical trials on patients has already been completed, according to the results of which this radionuclide has demonstrated its potential. SPECT with  $^{155}\text{Tb}$  provides excellent imaging performance in mammals, even with low levels of injected radioactivity, which makes it promising for use in humans.

**Key words:** Terbium, nuclear medicine, single-photon emission tomography, positron emission tomography