

# НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ В ПРИМЕНЕНИИ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

*Ядерная медицина должна сосредоточить усилия на своих уникальных возможностях, если она намерена и впредь доказывать свою клиническую пригодность и продолжить существование в следующем столетии.*

Научные исследования в области радиофармацевтики ведутся по многим причинам. Исследователи, работающие в фармацевтической промышленности, следуют определенной стратегии развития, конечной целью которой является регистрация нового продукта и получение прибыли для компании. Настоящая статья посвящена главным образом работе, которая проводится в академических институтах, где нормой являются цели скорее интеллектуальные, чем финансовые. Как правило, наиболее успешны те научно-исследовательские проекты, в задачу которых входит поиск решения конкретной клинической проблемы. Это становится необходимым центром сосредоточения усилий в рамках проекта, а также приносит исследователям чувство глубокого удовлетворения при осознании того, что их деятельность направлена на благое дело. Усовершенствование конкурирующих методов диагностики – таких как спиральная компьютерная томография, доплероэхография и спектроскопическое отображение магнитного резонанса (MRI) для определения локализации и перфузии болезни – ставит перед ядерной медициной неотложную задачу сосредоточиться на своих уникальных возможностях по проведению функциональной оценки тканей и, в частности, поиску и оценке внутриклеточных и внеклеточных изменений. Последние достижения в сфере направленной радионуклидной терапии также дали новый импульс для работы в этой области.

В данном обзоре изложена личная точка зрения авторов на некоторые наиболее многообещающие направления текущих исследований в области радиофармацевтических препаратов. В

обобщенном виде таковыми направлениями являются:

- визуализация инфекции;
- визуализация рака;
- лечение рака;
- визуализация нейрорецепторов; и
- радиофармацевтическая химия.

Визуализация инфекции является, возможно, наиболее плодотворной областью для развития радиофармацевтики, а обзор литературы безусловно выявил бы наличие десятков потенциально “полезных” новых препаратов, однако лишь немногие из них (если таковые найдутся) выдержали испытание временем. Основные задачи в визуализации инфекции состоят в обеспечении способности отличить истинную инфекцию от стерильных воспалительных процессов, а также в необходимости создать универсальный детектор воспаления, который должен прийти на смену методу использования меченых радиоактивными изотопами лейкоцитов. В диагностике рака ядерная медицина отошла от практики скрининга на раннем этапе и постановки первичного диагноза в область определения вторичной стадии заболевания с последующей разработкой индивидуального плана лечения. По мере того как появляются новые дорогостоящие биологические возможности лечения, становится существенно важным определить пути выявления пациентов, которым подобное лечение пойдет на пользу.

Впервые за многие годы новые лечебные радиофармацевтические препараты – такие как меченные анти-CD20 антитела для лечения лимфомы, меченые радиоизотопами аналоги октреотида для лечения нейроэндокринной болезни, а также меченые радиоизотопами фосфонаты для лечения метастазов в костную ткань – доказывают свою реальную клиническую полезность. Это стало стимулом для дальнейших поисков новых областей их терапевтического применения и, более того, для использования “новых” радионуклидов, подобных бета-излучателю Lu-177 и таким альфа-излучателям, как Bi-213.

Задача в сфере визуализации нейрорецепторов состоит в том, чтобы перенести успешные технологии из области

позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) сферу индикаторов для фотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT). Несмотря на то что был создан ряд меченных  $^{99m}\text{Tc}$  лигандов, соединяющихся с рецепторами *in vitro*, их применение *in vivo* остается ограниченным из-за их низкого поглощения головным мозгом, что вызвано физико-химическими свойствами этих соединений ниже оптимального уровня.

Успешное развитие радиофармацевтической химии, в том числе создание водного пути получения предшественника трикарбонила технеция- $^{99m}\text{Tc}$ , продолжается и далее в области производства новых соединений с оригинальными свойствами, которые откроют еще неисследованные возможности их клинического применения в будущем.

С момента своего возникновения почти пятьдесят или около того лет назад радиофармацевтика прошла ряд фаз в своем развитии. Ранние годы – с 1950-х до середины 1960-х – характеризовались клиническим применением естественных радиоактивных солей, таких как  $^{131}\text{I}$ -йодид и  $^{32}\text{P}$ -фосфат, а с внедрением технеция- $^{99m}\text{Tc}$  – дальнейшей разработкой этого препарата, примером чего может служить использование  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата для сканирования костной ткани. В период, продолжавшийся до начала 1980-х гг., проводился курс на создание радиофармацевтических препаратов, поглощаемых основными органами человека посредством разнообразных механизмов: коллоидов для сканирования печени, макроагрегатов для сканирования легких,  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА и ДМСА для получения изображения почек и т. д. 1980-е были годами применения химии, основанной на координационных связях технеция, в результате чего появился ряд изотопных индикаторов, способных измерять регионарную перфузию или функцию органа:  $^{99m}\text{Tc}$ -экзаметазим для измерения перфузии головного мозга,  $^{99m}\text{Tc}$ -сестамиби и тетрофосмин для измерения перфузии миокарда, а также  $^{99m}\text{Tc}$ -МАГЗ для измерения тубулярной почечной секреции.

В 1990-е гг. произошел сдвиг от получения изображения органов в целом к визуализации характеристик отдельных групп клеток. Были разработаны меченные радиоизотопами моноклональные антитела, такие как аналоги соматостатина, действие которых направлено на связанные с опухолью эпитопы и нейропептиды, с целью получения изображения повышенной экспрессии их рецепторов на поверхности злокачественных клеток.

Эта тенденция продолжается и в нынешнем тысячелетии и по всей видимости сохранится в обозримом будущем. Возрастающее число действенных конкурирующих методов диагностики, таких как отображение магнитного резонанса и спиральная компьютерная томография, означает, что ядерная медицина должна сосредоточить усилия на своих уникальных возможностях, если она намерена и впредь доказывать свою клиническую пригодность и таким образом продолжить существование в следующем столетии.

Два важнейших свойства ядерной медицины заключаются в (i) использовании меченых атомов, имеющих очень высокую удельную активность, что позволяет получать изображение малообъемных механизмом *in-vivo*, и (ii) терапевтическом применении радионуклидов направленного действия. Наиболее успешные достижения в области радиофармацевтики в будущем явятся результатом применения этих возможностей ядерной медицины для решения реальных клинических проблем. Таким образом, тенденцией научных исследований в области радиофармацевтики будет движение от определения локализации болезни к функциональной оценке тканей, от мишеней, расположенных снаружи клеточной оболочки, к мишеням, залегающим глубоко внутри цитоплазмы и ядра клетки, от "пассивной" визуализации в отделении ядерной медицины к хирургическому вмешательству в операционной и от диагностики болезни к ее лечению.

Эти достижения скорее всего произойдут главным образом в следующих областях исследований:

- визуализация воспаления;
- визуализация рака;
- лечение рака;
- визуализация нейрорецепторов;
- радиофармацевтическая химия.

## Визуализация воспаления

Проблемы, связанные с визуализацией воспаления, заключаются в сложности проведения исследований на уровне современного золотого стандарта с применением меченых лейкоцитов, а также в невозможности провести различие между воспалениями, вызванными имеющейся инфекцией, и являющимися результатом других причин. Широко распространенная практика метить кровь отнимает много времени, требует специальных навыков и технических возможностей, кроме того, существует риск посредством иглы занести передаваемую с кровью инфекцию, например гепатит

и ВИЧ. В числе попыток решить эту проблему было использование изотопных индикаторов, способных метить лейкоциты *in-vivo* в цельной крови, устраняя тем самым необходимость манипулирования с кровью *ex-vivo*. Возможно, примером наиболее широко используемого препарата является Leukoscan<sup>TM</sup> (<sup>99m</sup>Tc-Sulesomab), представляющий собой фрагмент меченого радиоизотопом антитела, которое соединяется на лейкоцитах с эпитопом неспецифического перекрестно-реактивного антигена-90 (NSA-90). Хотя в основе создания антитела лежала идея о том, что оно должно соединяться с движущимися лейкоцитами, которые в итоге смещаются к очагу инфекции, становится очевидным, что истинный механизм его действия заключается не в этом. Поглощение частично является результатом "неспецифической" трансудации меченого антитела в очаге инфекции, за которой следует (возможно) его соединение с расположенными в непосредственной близости лейкоцитами. В настоящее время исследуются другие лиганды, такие как цитокины и вызывающие хемотаксис пептиды, способные распознавать разные индикаторы в различных группах лейкоцитов, и, возможно, в будущем они найдут более широкое применение. Однако наличие данных о том, что для визуализации воспаления могут быть использованы неспецифические механизмы, побудило некоторые научно-исследовательские группы вести поиски решений этой проблемы, основанных исключительно на использовании небелых кровяных клеток. Одним из наиболее успешных решений стало применение неспецифических иммуноглобулинов (HIG) и липосом. Для того чтобы пометить эти препараты, используются различные изотопы, в том числе технеций-99m и индий-111, что дает возможность с их помощью получать изображение как в день приема этих препаратов, так и в последующие несколько дней. Клинические испытания с этими препаратами показали их высокую чувствительность в установлении очага воспаления, тем не менее ни один из них не получил широкого применения. Возможно, основной причиной этого стал тот факт, что в силу ряда обстоятельств не нашлся ни один коммерческий производитель, который бы изготовил этот препарат, получил разрешение на продажу и сделал его общедоступным. Без такой коммерческой разработки любой радиофармацевтический препарат, каким бы "хорошим" он ни был, останется, по всей видимости, объектом чисто научного интереса.

Второй важнейшей задачей в области визуализации воспаления является распознавание источника воспаления. В связи с этим необходимо решить, продолжать ли нет применение антибиотиков. Так, предпринимаются попытки создать радиофармацевтические препараты, взаимодействующие не с защитными механизмами самого организма, а с поражающими его микроорганизмами. В число новых вызывающих интерес препаратов вхо-

дят дефенсины, представляющие собой естественные пептиды, способные связываться с широким спектром бактерий. Несмотря на то что, как было продемонстрировано, их специфичность в определенной степени ориентирована не на стерильное воспаление, а на инфекцию, тем не менее достигнутые показатели соотношения между исходным состоянием и ожидаемыми результатами терапии до сих пор были достаточно скромными, и эти препараты пока не имеют широкого клинического применения. Наоборот, использование меченого <sup>99m</sup>Tc ципрофлоксацина, являющегося фторхинолоновым антибиотиком, было исследовано почти на 1000 пациентах, при этом были получены обнадеживающие результаты. Фактически ципрофлоксацин – всего лишь один из значительного числа антибиотиков, которые метят с целью визуализации инфекции. В этой области можно ожидать дальнейших разработок, поскольку найдены антибиотики, обладающие большей специфичностью бактериальных взаимодействий и имеющие более благоприятные схемы локализации в организме. Особый интерес представляет использование этих препаратов для визуализации небактериальных инфекций. Антибиотики, специфичные для грибковых или паразитарных инфекций, могут представлять большую ценность в контексте борьбы с наружными инфекциями у пациентов с нарушениями иммунитета, а также в развивающихся странах.

## Визуализация рака

Области возможного применения радиофармацевтических препаратов в лечении больных раком включают:

- скрининг населения;
- основной диагноз;
- определение стадии болезни;
- оценка реакции на лечение;
- определение и составление оптимальной программы лечения.

Реальность такова, что наличие социально-экономических проблем, а также существующие клинические условия означают, что ядерная медицина вряд ли будет играть важную роль в области скрининга или постановки основного диагноза. Но ее роль может все более возрастать во всех трех сферах, связанных с последующим лечением.

Для определения стадии болезни требуется такое визуальное обследование, которое обеспечивает быстроту, получение изображения всего организма, высокую чувствительность и высокую специфичность. За последние годы получил признание тот факт, что 18-фтордезоксиглюкоза (<sup>18</sup>F<sup>FDG</sup>) способна обеспечить по крайней мере первые два из этих параметров, а создание клинических центров ПЭТ является наиболее быстро развивающейся областью применения ядерной медицины в развитых странах. В настоящее время на горизонте нет другого радиофармацевтического препарата, который мог бы соперничать с фтордезоксиглюкозой в этой области. В связи

с этим новые разработки скорее всего будут направлены на производство дополнительных индикаторов, способных оказать помощь в преодолении потенциально ограниченной специфичности фтордеоксиглюкозы. Одним из наиболее широко изученных подходов является применение нейропептидов, меченных радиоактивными изотопами. Хотя область их использования обычно ограничивается теми конкретными заболеваниями, которые характеризуются повышенной экспрессией рецепторов, эти радиофармацевтические препараты реально обладают потенциалом, позволяющим закрыть имеющийся сегодня пробел в определении стадии заболевания раком. В настоящий момент наиболее широко изученной областью визуализации периферийных нейропептидов остается семейство рецепторов соматостатина. Следует отметить, что успешное использование этих препаратов стимулирует также развитие новой технологии меченых радиоизотопами, которая не только улучшит качество визуализации рецепторов соматостатина, но и получит более широкое применение во всей области исследования рецепторов нейропептида. Примером может послужить разработка усовершенствованных методов получения меченых технецием-99m пептидов. Так, имеются данные, что применение гидразиноникотинамида (HYNIC) в сочетании с различными солигандами для обеспечения координационных связей технеция оказывает огромное влияние на качество функционирования данных индикаторов при получении изображения, а создание простого метода производства трикарбонила трехвалентного реактивного полупродукта технеция дает возможность получать новые пептидные комплексные соединения, обладающие оригинальными визуализационными характеристиками. В обозримом будущем применение этой новой химии распространится на ряд лигандов, способных связывать другие рецепторы нейропептида, например для нейротензина, гастрина, вызывающего секрецию гастрин пептида, а также вазоактивного кишечного пептида.

Многие признанные способы лечения рака являются высокотоксичными, и один из главных недостатков современных методов лечения больных заключается в нашей способности определить, поможет ли больному то или иное сочетание препаратов. Классическая система измерения степени сокращения опухоли, как правило, дает информацию только спустя какое-то время после того, как пациент прошел курс нередко изнурительной терапии. Обследование, способное предоставить информацию об эффективности конкретной терапии, даже после одной дозы, имело бы большую ценность и не только сэкономило бы массу денег, но и избавило бы от значительного ненужного токсического воздействия тех пациентов, которым данное лечение существенно не поможет. Одним из наиболее ценных показателей реакции на лечение могло бы быть его воздействие на разрастание

опухолевых клеток. Для того чтобы попытаться получить изображение этого процесса, исследователи поместили несколько видов питательной среды для клеточного метаболизма, в том числе ряд различных нуклеотидов и аминокислот. Одним из наиболее хорошо изученных является 18F-3'-дезоксидеокси-3'-фтортимидин (FLT). В позитронной эмиссионной томографии при получении изображения с помощью FLT очерчиваются основные участки разрастания нормальных клеток, в частности клеток костного мозга, при этом FLT также способен обеспечить качественное изображение множества опухолей, хотя и с более низкими значениями SUV, чем при исследовании с использованием фтордиоксиглюкозы. FLT, вероятно, является всего лишь одним из числа предшественников нового семейства радиофармацевтических препаратов, используемых для визуализации процесса разрастания, которые, в случае их приема до и после цитотоксического лекарственного средства, смогли бы обеспечить количественные показатели реакции организма на данный лекарственный препарат. Однако чтобы оправдать клиническое использование подобных индикаторов, важно установить механизм их поглощения и удерживания; FLT является хорошей моделью для проведения таких исследований. FLT проникает через клеточную оболочку в цитозоль, где и удерживается после фосфорилирования посредством тимидин киназы<sub>1</sub> (TK<sub>1</sub>). Таким образом, поглощение FLT какой-либо тканью будет зависеть от степени активности TK<sub>1</sub> внутри этой ткани. Для того чтобы определить, связана ли активность TK<sub>1</sub> с процессом разрастания, Rasey и соавторы (Rasey J.S., Grierson J.R., Wiens L.W., Kolb P.D., Schwarz J.L., статья в *Journal of Nuclear Medicine*, 2002; 43; 1210-7) сравнили клеточное поглощение FLT с числом делящихся клеток и уровнем содержания в них TK<sub>1</sub> и обнаружили линейную зависимость от обоих параметров. Из этого можно заключить, что поглощение клетками FLT действительно является средством измерения уровня их разрастания. Однако в перерожденной клетке с повышенной потребностью в такой метаболической питательной среде, как тимидин, могут возникнуть ситуации, при которых уровень TK<sub>1</sub> повышается независимо от процесса разрастания, поскольку это способно обеспечить благоприятные условия для выживания. Wagner и соавторы (Seitz U., Wagner M., Neumainer E., Warwa E., Glatting G., Leder G., et al., статья в *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*, 2002; 29; 1174-81) изучили уровни активности TK<sub>1</sub> (и других ферментов) в различных выстилающих панкреатических клетках и обнаружили, что уровни TK<sub>1</sub> менялись независимо от процесса разрастания клеток. В ближайшие несколько лет будет проведено множество подобных исследований для оценки использования индикаторов разрастания, прежде чем их клиническое применение будет введено в практику.

Одним из механизмов определения эффективности способов лечения рака является программируемая утрата клеток, или апоптоз. Подобная ситуация возникает, когда системы наблюдения за клетками обнаруживают высокую степень повреждения ДНК, что может привести к риску врожденных мутаций в генетическом коде, если клетке позволить делиться естественным способом. Одним из результатов апоптоза является сворачивание клеточной оболочки, в результате чего с наружной стороны клетки оказываются те ее элементы, которые в норме должны находиться на ее внутренней поверхности. Эти элементы могут служить мишенью для радиофармацевтических препаратов, применяемых для получения изображения процесса апоптоза в качестве показателя реакции опухоли на терапию. Наиболее глубоко разработанным подходом является использование меченного радиоизотопом аднексина-V. Аднексин-V соединяется с фосфатидилсеринем, который представляет собой один из компонентов клеточной оболочки, оказывающихся на наружной стороне клетки на ранних стадиях апоптоза. Аднексин-V метили технецием-99m и изучали в ходе ряда клинических испытаний, при которых апоптоз был ожидаемым процессом. Хотя данный препарат первоначально разрабатывался как индикатор реакции опухоли на лечение и испытывался на животных, в действительности некоторые наиболее впечатляющие случаи его визуализации были получены в условиях "естественного" апоптоза, например при инфаркте миокарда. Несмотря на то что поглощение <sup>99m</sup>Tc-аднексина-V наблюдалось в опухолях после цитотаксиса или радиотерапии, уровень его поглощения сильно варьируется, а качество получаемого изображения далеко от совершенного. Для этого, безусловно, есть ряд причин, и одной из немаловажных является то, что апоптоз – это временный феномен, непостоянный и непродолжительный. Тем не менее есть еще и дополнительный фактор, состоящий в том, что сам по себе аднексин-V не является идеальной питательной средой для применения радиофармацевтических препаратов. Это – относительно крупный белок, который выводится из крови очень медленно и, подобно другим белкам, так же медленно проникает в опухоли. Таким образом, достигнутые показатели соотношения между исходным состоянием и ожидаемыми результатами лечения являются ниже оптимальных. Представляется вероятным, что аднексин-V станет парадигмой для нового поколения радиофармацевтических препаратов, используемых для визуализации апоптоза, которые будут иметь более совершенные фармакокинетические характеристики.

В то время как эти индикаторы реакции организма на терапию связаны прежде всего с традиционными, укоренившимися методами лечения рака, радиофармацевтические препараты также обладают потенциальными возможностями для определения роли новых



методов лечения. Например, анти-ангиогенная терапия почти не оказывает немедленного воздействия на размер опухоли, и ее эффективность невозможно оценить с помощью традиционного структурного метода визуализации. Индикаторы, целью которых является определение фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), и другие маркеры, выраженные в процессе роста кровеносных сосудов, могли бы быть использованы в качестве заместителя показателей действенности лекарственного препарата при клинических испытаниях этих соединений.

Являясь индикатором реакции организма на лечение при заболевании раком, радиофармацевтические препараты могли бы одновременно использоваться для выявления тех пациентов, которым данный вид лечения принесет пользу. Давно известно, что опухоль, испытывающая кислородное голодание, менее восприимчива к наружной лучевой рентгенотерапии, чем опухоль с нормальным содержанием кислорода. Это мотивировало поиск радиофармацевтических препаратов, поглощение которых определяется уровнем содержания кислорода в ткани. Наиболее широко изученным классом соединений являются нитроимидазолы. Они избирательно восстанавливаются и соответственно соединяются с гипоксичной тканью, а будучи мечеными радиоизотопами, могут потенциально использоваться для визуализации распределения давления кислорода в опухолях и таких важнейших органах, как сердце. Нитроимидазолы метят различными радиоуклидами, включая фтор-18 (F-MISO) и йод-123 (IAZA), а также технеций-99m. Ряд этих препаратов уже находится в стадии клинических испытаний, однако их роль, а также взаимосвязь между уровнем их поглощения и уровнем кислородного давления, определяемого другими индикаторами, еще предстоит установить. Недавно появился новый класс радиофармацевтических препаратов на основе меди, которые отличаются разным уровнем удерживания в тканях с пониженным и нормальным содержанием кислорода. В основе механизма удерживания индикаторов семисульфокарбазона N4 лежит реакция восстановления Cu(II) до Cu(I), результатом чего является утрата радиометалла из комплексного соединения. Имеются данные о том, что меняя замещающие атомы на периферии комплексного соединения, можно изменить восстановительный потенциал ядра атома меди и, таким образом, посредством необходимой корректировки создать комплексное соединение, способное удерживаться всеми клетками с нормальным содержанием кислорода, например Cu-ATSM, или, наоборот, только гипоксичными клетками, например Cu-PTSM.

## Лечение рака

Как отмечалось в начале данного обзора, одной из уникальных возможностей ядерной медицины является направленная радионуклидная терапия, а в последние годы имело ме-

сто возрождение интереса к этой области. Стимулом к этому послужило появление двух новых показаний для применения направленной радионуклидной терапии – лечение лимфомы с помощью антител, меченных радиоизотопами анти-CD20, и лечение рака нейроэндокринной системы с помощью меченных радиоизотопами аналогов октреотида. Основной трудностью в этой области научных исследований является отсутствие базовых знаний о том, каковы важнейшие факторы, определяющие эффективность терапии. Мы используем множество различных радионуклидов, обладающих целым спектром различных свойств физического распада, не имея четкого представления о том, каков оптимальный период полураспада, каковы тип и энергия эмитируемых частиц. Немногое нам известно и о механизме воздействия направленной радиотерапии с использованием малых доз. Является ли он таким же, как и при наружной лучевой радиотерапии большими дозами, т. е. основан ли он в первую очередь на расщеплении двунитовой цепи ДНК или в этом лечении преобладают другие механизмы? Для определения этих параметров требуется большой объем базовых научных исследований. В то же время высказывалось мнение, что независимо от лежащих в основе механизмов важнейшим видом научных исследований являются клинические испытания *in-vivo* на человеке и животных. При проведении подобных испытаний соображением первоочередной важности зачастую является наличие радиоизотопа, а не способ его распада. За последние годы возросло число коммерчески доступных радионуклидов, появилось несколько источников иттрия-90, а совсем недавно – лютеция-177. Это может существенно повысить возможности исследователей по проведению клинических испытаний в этой области.

## Визуализация нейрорецепторов

В течение многих лет создание радиофармацевтических препаратов для визуализации нейрорецепторов головного мозга было делом химиков, специализирующихся в области позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Следствием их деятельности стало создание большого числа радиолгандов, имеющих средство с рецепторами различных видов и подвидов, однако практика применения этих индикаторов ограничивалась достаточно узким кругом специализированных центров. Для обеспечения более широкого использования радиофармацевтических средств этого типа необходимо, чтобы либо другие центры обеспечили себе доступ к этой технологии (что вполне вероятно, учитывая развитие клинических систем ПЭТ), либо следует разработать аналоги индикаторов, меченных излучающими один фотон радионуклидами. На сегодняшний день создано значительное число меченных йодом-123 соединений, и по крайней мере одно из них ( $^{123}\text{I}$ -FP-CIT или

DatScanTM) в настоящее время одобрено для широкого применения, однако серьезной проблемой остается стоимость и ограниченное количество йода-123. Создание рецепторных лигандов, меченных технецием-99m, является целью нескольких научно-исследовательских групп, но достижение этой цели остается трудным. Действенный радиофармацевтический препарат для визуализации нейрорецепторов должен обладать высокой стабильностью (в растворе, в сыворотке и *in-vivo*), высоким уровнем сродства при соединении *in vitro*, хорошей избирательностью при соединении *in vitro*, кроме того, он должен в достаточном объеме поглощаться головным мозгом и соответствующими рецепторами *in-vivo*. В то время как первые три критерия являются вполне достижимыми, тем не менее сочетать их с должным уровнем поглощения препарата головным мозгом представляет реальную проблему. На сегодняшний день эффективные индикаторы разработаны только для одной мишени – допаминового транспортера. Ожидается, что новые открытия еще впереди.

## Резюме

Технологией, лежащей в основе клинического применения всех описанных в данном обзоре препаратов, является радиофармацевтическая химия. Понимание химии координационных связей, позволяющей создавать устойчивые комплексные соединения, а также осознание взаимосвязи между этим разделом химии и поведением радиоизотопных индикаторов в биологической среде являются существенно важными, если ставится цель продолжать разработку новых радиофармацевтических форм. Возможность изменять устойчивость, заряд, размер и липофильность бифункциональных хелатов в особенности позволит нам производить новые комплексные соединения с оригинальными физико-химическими свойствами, которые переводятся в новые модели локализации в биологической среде и таким образом обеспечивают создание нового поколения радиофармацевтических препаратов за горизонтом.

---

*С 2001 г. д-р Стивен Матер – профессор радиофармакологии Школы медицины и стоматологии при больнице св. Варфоломея и Лондонской королевской больницы, Лондонский университет. Возглавляет также Научно-исследовательскую лабораторию ядерной медицины МФККП при больнице св. Варфоломея. Является автором более 100 рецензированных специалистами в данной области публикаций и заказных рецензий, более 150 опубликованных обзорных статей по материалам конференций, а также редактором двух книг. Для получения полного списка литературы просьба обращаться к автору. Эл. почта: stephen.mather@canter.org.uk*