

УДК 546.719

## РАДИОИЗОТОПЫ РЕНИЯ – ПОЛУЧЕНИЕ, СВОЙСТВА И НАПРАВЛЕННАЯ ДОСТАВКА С ПОМОЩЬЮ НАНОСТРУКТУР

© 2020 г. Р. А. Алиев<sup>1,\*</sup>, Е. С. Кормазева<sup>1</sup>, Е. Б. Фуркина<sup>1</sup>, А. Н. Моисеева<sup>1</sup>, В. А. Загрядский<sup>1</sup><sup>1</sup> Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

\*E-mail: ramiz.aliev@gmail.com

Поступила в редакцию 06.08.2020 г.

После доработки 27.08.2020 г.

Принята к публикации 04.09.2020 г.

Два изотопа рения –  $^{186}\text{Re}$  и  $^{188}\text{Re}$  – представляют интерес для ядерной медицины. Многочисленность степеней окисления и разнообразная координационная химия рения открывают широкие возможности для синтеза различных биоконъюгатов, в том числе на основе наноразмерных носителей – липосом, дендримеров, неорганических наночастиц. В обзоре проанализированы ядерные реакции, приводящие к образованию изотопов рения, методы выделения из мишеней, а также различные варианты применения рения в ядерной медицине.

DOI: 10.1134/S1992722320040020

### ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

1. Методы получения радиоизотопов рения
    - 1.1. Рений-186
    - 1.2. Рений-188
  2. Выделение рения из вольфрамовых мишеней
  3. Радиофармпрепараты на основе радиоизотопов рения
  4. Направленная доставка с помощью наноструктур
- Заключение

### ВВЕДЕНИЕ

Два изотопа рения –  $^{186}\text{Re}$  ( $T_{1/2} = 3.72$  сут,  $E_{\beta_{\text{max}}} = 1069$  кэВ,  $E_{\gamma} = 137$  кэВ, 9.42%) и  $^{188}\text{Re}$  ( $T_{1/2} = 17.0$  ч,  $E_{\beta_{\text{max}}} = 2120$  кэВ,  $E_{\gamma} = 155$  кэВ, 15.1%) – представляют интерес для ядерной медицины. Во многом интерес обусловлен близостью химических свойств рения и технеция – наиболее широко применяемого металла в ядерной медицине: 80% всех процедур ядерной медицины проводятся с использованием изотопа технеция- $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) [1]. Популярность  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  объясняется его благоприятными ядерно-физическими свойствами: он быстро распадается после проведения процедуры ( $T_{1/2} = 6.0$  ч), испускает низкоэнергетические гамма-кванты (140.5 кэВ, 89%), которые легко регистрировать, в то же время они не создают значительной радиационной опасности для пер-

сонала. Основным методом производства – генераторный, что делает  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  доступным для большинства медицинских учреждений. Наиболее часто применяющийся генератор –  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  был впервые использован в 1961 г. [2]: в ядерном реакторе получают изотоп молибдена-99 ( $^{99}\text{Mo}$ ) с периодом полураспада 65.9 ч. Затем  $^{99}\text{Mo}$  фиксируют на хроматографической колонке. В результате его радиоактивного распада накапливается  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , его смывают с колонки изотоническим раствором и применяют для диагностики. Процедуру выделения технеция можно повторять многократно, пока не распадется основная часть молибдена.

Хорошо изученная химия технеция открывает возможности для разработки рениевых аналогов многочисленных радиофармпрепаратов (РФП), первоначально созданных на основе  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Изотопы рения можно применять как терапевтический аналог в паре с диагностическими на основе  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . При этом оба изотопа рения могут рассматриваться как тераностические, поскольку наличие мягкой гамма-линии позволяет визуализировать распределение радионуклида в организме методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

Изотоп рения-186 ( $^{186}\text{Re}$ ) обладает рядом преимуществ в сравнении с рением-188 ( $^{188}\text{Re}$ ), в частности, его более длительный период полураспада лучше подходит для применений в таргетной эндордиотерапии. Бета-частицы  $^{186}\text{Re}$  имеют меньший пробег в биологической ткани в сравне-

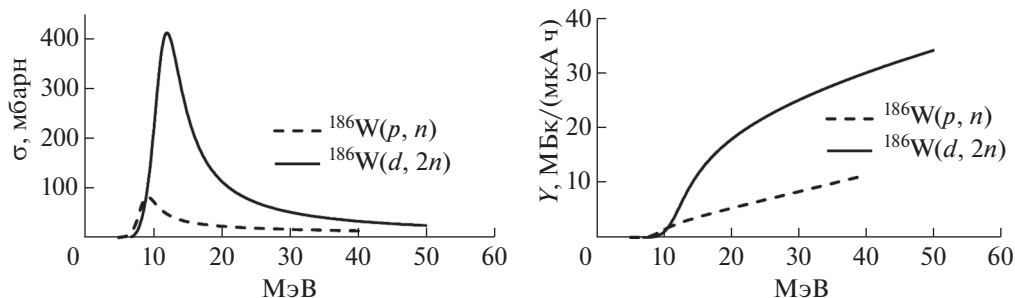


Рис. 1. Рекомендованные МАГАТЭ величины сечений и выходов реакций, приводящих к  $^{186}\text{Re}$  [4].

нии с  $^{188}\text{Re}$  (3.6 и 11 мм соответственно), что позволяет поражать объекты меньшего размера.

Интерес к изотопам рения остается высоким на протяжении многих лет. Помимо упомянутой аналогии с технецием, он обусловлен тем, что  $^{188}\text{Re}$  — один из немногочисленных терапевтических радионуклидов, получаемых в изотопном генераторе. Одним из наиболее перспективных применений радиоактивного рения является создание РФП на основе наноструктур — липосом, дендримеров, функционализированных наночастиц оксида железа.

## 1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОИЗОТОПОВ РЕНИЯ

### 1.1. Рений-186

$^{186}\text{Re}$  можно получать в атомном реакторе, облучая тепловыми нейтронами стабильного изотопа рения-185 ( $^{185}\text{Re}$ ). Однако сечение реакции относительно невелико и составляет 112 барн. С помощью ( $n, \gamma$ )-реакции можно получить продукт лишь с относительно невысокой удельной активностью, недостаточной для таргетной эндоррадиотерапии. Так, облучением перрената алюминия, обогащенного по изотопу  $^{185}\text{Re}$ , в реакторе университета Миссури потоком нейтронов  $\sim 4 \cdot 10^{14}$  нейтронов/см<sup>2</sup>/с в течение двух недель был получен продукт с удельной активностью 3 Ки/мг, что составляет менее 2% от теоретической величины [3].

Получить радионуклид без носителя можно в реакциях под действием заряженных частиц. Наиболее распространенный способ — облучение изотопа вольфрама-186 ( $^{186}\text{W}$ ) протонами [4] или дейтронами [5]. Сечения реакций  $^{186}\text{W}(p, n)^{186}\text{Re}$  и  $^{186}\text{W}(d, 2n)^{186}\text{Re}$  хорошо изучены. Согласно компиляции имеющихся экспериментальных данных, сделанной МАГАТЭ [6], максимальное сечение для первой из них, равное  $\sim 80$  мбарн, достигается при 9 МэВ, для второй —  $\sim 400$  мбарн при 12 МэВ. Близкие величины приводятся и в более поздней обобщающей работе [7]. При облу-

чении протонами необходимо удерживать энергию ниже 15.3 МэВ, чтобы не протекала побочная реакция  $^{186}\text{W}(p, 3n)^{184}\text{Re}$ , приводящая к образованию долгоживущего радиоактивного изотопа  $^{184}\text{Re}$ . Выход целевого продукта при этом составляет 3.7 МБк/(мкА ч). При облучении дейтронами энергию нужно удерживать ниже 17.6 МэВ. Выход реакции на дейтронах примерно в 4 раза выше — 14.6 МБк/(мкА ч) (рис. 1), в этом случае облучаемого материала нужно меньше, поскольку пробег дейтронов меньше, чем протонов.

Кроме вольфрамовых мишеней, предложено [8] облучать мишени осмия-192 ( $^{192}\text{Os}$ ) протонами средних энергий. Максимальное сечение реакции  $^{192}\text{Os}(p, \alpha 3n)^{186}\text{Re}$  составляет примерно 80 мбарн при 25 МэВ. Но и в этом случае невозможно использовать весь полезный энергетический диапазон и приходится ограничивать энергию порогом побочной реакции  $^{192}\text{Os}(p, \alpha 5n)^{184}\text{Re}$ , равным 27.3 МэВ. Выход  $^{186}\text{Re}$  при этом составляет 7.76 МБк/(мкА ч). В табл. 1 приведены основные эксперименты, в которых исследовались ядерные реакции, приводящие к  $^{186}\text{Re}$ .

В качестве материала мишени используется как вольфрам природного изотопного состава, так и обогащенный по изотопу  $^{186}\text{W}$  в виде металла [30], оксида [24] и сульфида [31].

В [32] изотопно обогащенный (96.8%) металлический вольфрам растворяли в соляной кислоте с добавлением  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Раствор упаривали досуха, полученный оксид вольфрама(VI) (200 мг) помещали в алюминиевую капсулу и прессовали под давлением 700 кг/см<sup>2</sup>. Полученная мишень выдерживала облучение пучком 13.8 МэВ протонов интенсивностью 20–25 мкА в течение 12 ч.

В [31] в качестве материала мишени использовали сульфид вольфрама  $\text{WS}_2$ . Материал мишени наносили на алюминиевую подложку толщиной 16 мкм при помощи пресса с последующей герметизацией эпоксидной смолой. Облучения проводили при энергиях протонов до 14 МэВ и силой тока 10 мкА/ч.

В исследовании, проведенном в Лос-Аламосской национальной лаборатории [33], в качестве мишени использовали спрессованный в таблетку (5.1 см × 2.54 мм) WO<sub>3</sub> с природным изотопным составом массой 25.19 г. Таблетку спекали на воздухе при 1000°C, а затем герметизировали ее внутри капсулы из ниобия (толщина 0.6 мм спереди и 1.4 мм сзади) в вакууме с помощью электронно-лучевой сварки. Мишень облучали в течение суток пучком протонов энергией до 26 МэВ со средним током 18.5 мкА. В последующих работах мишень из обогащенного WO<sub>3</sub> массой ~10 г в ниобиевой оболочке облучали током 230 мкА в течение 16.5 ч. Энергия пучка в мишени составляла 20.7 → 13.3 МэВ. Из мишени было выделено 4.4 ГБк целевого радионуклида с удельной активностью ~0.8 ГБк/мкг [4]. Тем самым была показана практическая возможность наработки на ускорителях заряженных частиц медицинских количеств <sup>186</sup>Re с высокой удельной активностью.

### 1.2. Рений-188

<sup>188</sup>Re без носителя обычно получают в изотопном генераторе при радиоактивном распаде <sup>188</sup>W ( $T_{1/2} = 69.8$  сут). Последний получают двойным нейтронным захватом из <sup>186</sup>W по пути <sup>186</sup>W( $n, \gamma$ )<sup>187</sup>W( $n, \gamma$ )<sup>188</sup>W. Сечения обеих реакций относительно невелики (38 и 64 барн соответственно), поэтому требуются длительные времена облучения (десятьки дней). При двойном нейтронном захвате наработка целевого продукта пропорциональна квадрату плотности потока нейтронов, поэтому для получения значимых количеств <sup>188</sup>W необходимы плотности потока тепловых нейтронов не менее 10<sup>14</sup> нейтронов/(см<sup>2</sup> с). Типичные величины удельной активности составляют 4–10 Ки/г для высокопоточного реактора в Окридже (1.8 · 10<sup>15</sup> нейтронов/(см<sup>2</sup> с)) [34]. Еще два реактора – реактор SM-3 в Димитровграде (3 · 10<sup>15</sup> нейтронов/(см<sup>2</sup> с)) и BR2 в Моле, Бельгия (1 · 10<sup>15</sup> нейтронов/(см<sup>2</sup> с)), производят <sup>188</sup>W с приемлемой удельной активностью [35]. Применяемый для зарядки генераторов <sup>188</sup>W имеет удельную активность около 5 Ки/г (185 ГБк/г), т.е. представляет собой смесь радиоактивного и стабильного изотопов. Производительность одного медицинского генератора составляет 0.25–3 Ки, это означает, что количество вольфрама, загружаемого в генератор, измеряется десятками долями грамма. Эта ситуация радикально отличается от традиционных генераторов <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc, где радиоактивный молибден не содержит значимых примесей стабильного изотопа, поскольку получается не в реакции захвата нейтрона, а при делении урана. Поэтому в вольфрам-рениевых генераторах часто используют двухстадийный процесс с дополнительным концентрированием

**Таблица 1.** Описанные в литературе исследования ядерных реакций, приводящих к <sup>186</sup>Re

Материал мишени	Частицы	Энергия, МэВ	Литература
natW	p	99 → 46	[9]
natW	p	9.9 → 6.6	[10]
natW	p	33.4 → 5.7	[11]
natW	p	64.9 → 32	[12]
natW	p	17.8 → 7.5	[13]
natW	p	31.1 → 5.6	[14]
natW	p	21.6 → 4.7	[15]
natW	p	69.9 → 52.1	[16]
natW	d	49.2 → 7	[17]
natW	d	34.1 → 22.8	[18]
natW	d	37.8 → 4.9	[19]
natW	d	17.4 → 6.6	[20]
natW	d	35 → 8	[21]
natW	d	33.4 → 8.9	[22]
<sup>186</sup> W	p	17.6 → 6.5	[23]
<sup>186</sup> W	p	21.6 → 4.7	[15]
<sup>186</sup> W	p	19.8 → 5.5	[24]
<sup>186</sup> W	<sup>3</sup> He	31.6	[25]
<sup>186</sup> W	$\alpha$	43.4	[26]
natRe	$\alpha$	60 → 24.4	[26]
natRe	p	>78	[27]
natRe	d	40 → 25	[28]
natRe	p	69.5 → 2.8	[29]
<sup>192</sup> Os	p	66.5 → 16.8	[8]

раствора, полученного из первой колонки, заполненной оксидом алюминия [36]. Рассматриваются и альтернативные варианты генераторов, в частности основанные на геле вольфрамата титана [37]. Предложено [38] использование наночастиц оксида циркония в качестве сорбента для <sup>188</sup>W/<sup>188</sup>Re-генераторов. Емкость нанокристаллического ZrO<sub>2</sub> составила 325 мг/г.

## 2. ВЫДЕЛЕНИЕ РЕНИЯ ИЗ ВОЛЬФРАМОВЫХ МИШЕНЕЙ

И вольфрам, и рений в водных растворах устойчивы в анионной форме в высших степенях окисления (+6 и +7 соответственно), поэтому для их разделения чаще всего используют методы анионообменной хроматографии. Разделение этой пары элементов во многом основывается на

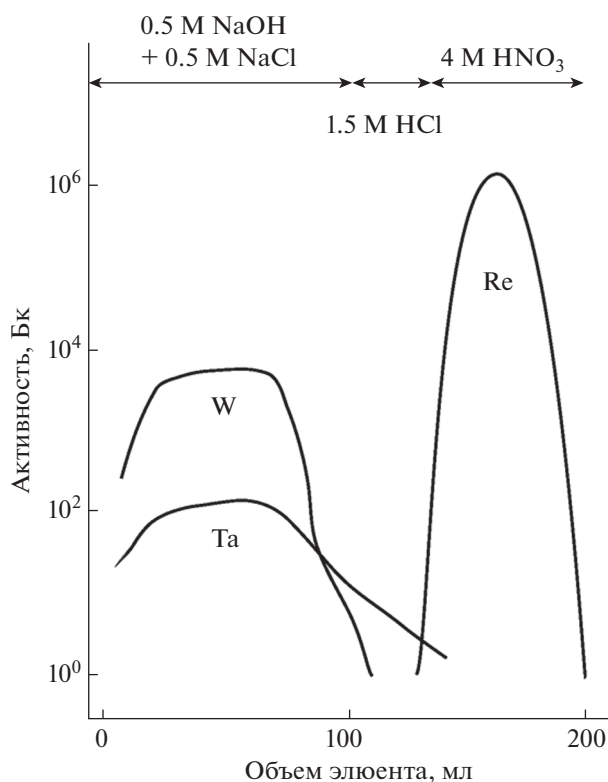


Рис. 2. Кривые элюирования вольфрама, тантала и рения [22]. Сорбент – сильноосновной анионообменник.

подходах, разработанных для технеция и молибдена.

Как правило, сначала элементы переводят в высшие степени окисления, растворяя облученные мишени из  $WO_3$  в 1–2 М NaOH при нагревании. Металлический вольфрам и  $WS_2$  растворяют в перекиси водорода, затем добавлением щелочи переводят вольфрам и рений в анионную форму.

Большинство схем разделения основано на том, что рений прочно удерживается на сильноосновных анионообменных смолах (Dowex 1 или

аналогах), в то время как вольфрам и примесный тантал-183 ( $^{183}Ta$ ), образующийся по реакции  $^{186}W(p, \alpha)^{183}Ta$ , легко смываются с колонки разбавленной щелочью или кислотой [24, 33, 31] (рис. 2). Смыть рений с колонки можно крепкой азотной кислотой (4–7 М). Метод позволяет достичь коэффициентов разделения до  $10^8$  [33]. Коэффициенты распределения вольфрама и рения между хроматографической сильноосновной анионообменной смолой (AG 1  $\times$  8) и водными растворами NaOH и  $HNO_3$  были определены в [39] (рис. 3).

Вольфрам и рений также разделяют на сорбенте на основе оксида алюминия. Он применяется как в изотопных генераторах, так и при выделении рения из облученных вольфрамовых мишеней [13]. Разделение проводят в среде 0.9%-ного NaCl. При этом вольфрам и тантал сорбируются, а рений проходит сквозь колонку (рис. 4).

Подобно технецию рений может быть выделен в виде  $ReO_4^-$  экстракцией кислородсодержащими растворителями, например метилэтилкетон. Экстракция количественно происходит из 2 М NaOH. Вольфрам, присутствующий в виде вольфрамата, при этом остается в водной фазе [32].

### 3. РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ РАДИОИЗОТОПОВ РЕНИЯ

В водных растворах рений наиболее устойчив в виде перрената. Однозарядный анион  $ReO_4^-$  по свойствам несколько напоминает йодид и способен накапливаться в щитовидной железе. Для получения РФП рений используют в низших степенях окисления, чаще всего (I) и (V). Восстановление рения происходит существенно сложнее, чем технеция, поэтому методы синтеза РФП, подходящие для технеция, не всегда могут быть использованы для рения.

Как правило, рений вводят в комплекс в пятивалентном состоянии, ядро комплекса чаще всего составляет оксокацион  $[Re=O]^{3+}$ , и в координа-

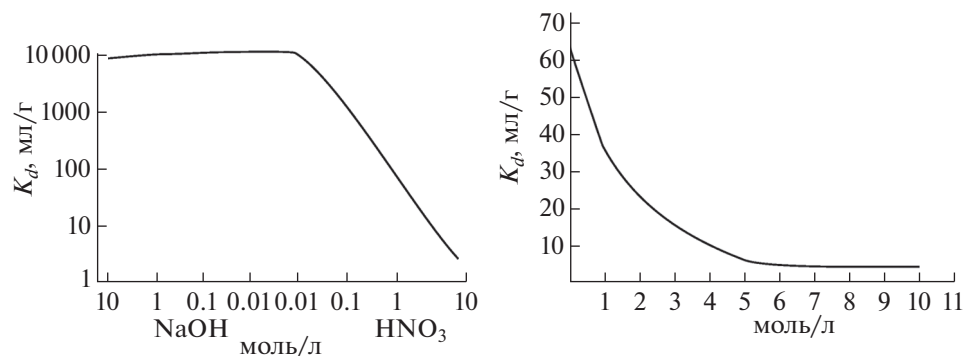


Рис. 3. Коэффициенты распределения ( $K_d$ ) рения (а) и вольфрама (б) при разных концентрациях щелочи и кислоты [39].

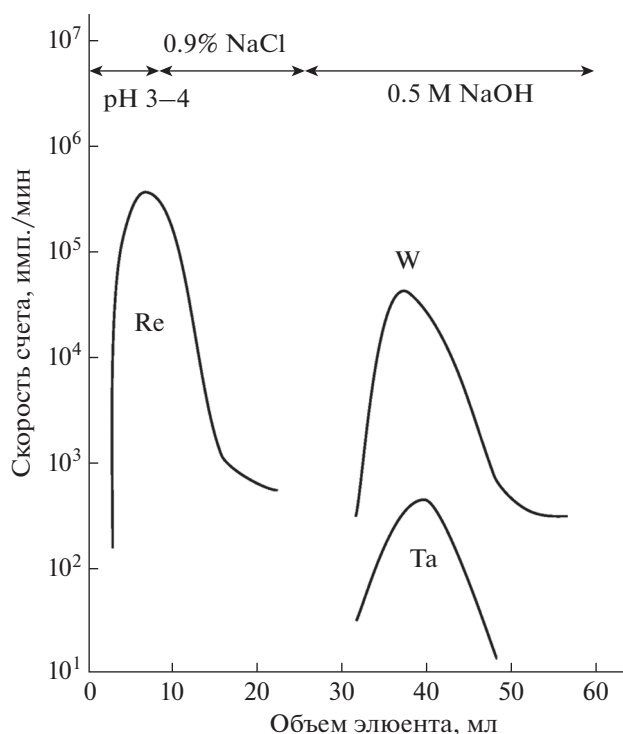


Рис. 4. Элюирование вольфрама, тантала и рения с колонки с оксидом алюминия [11].

ционную сферу входит лиганд, имеющий четыре донорных атома, часто N и S. Координационное число технеция в таких комплексах – 5, они имеют строение тетрагональной пирамиды. Также получили распространение комплексы с ядром  $[\text{Re} \equiv \text{N}]^{2+}$  (рис. 5).

Особенно интересны трикарбонильные комплексы рения (I), содержащие ядро  $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ , поскольку трикарбонильное ядро отличается стабильностью, в то же время за счет транс-эффекта лабилизует остальные лиганды в октаэдрической координационной сфере. Остальные координационные места могут занимать, например, ароматические амины. Существенным достижением стала разработка [40, 41] нового реагента –

боранокарбоната  $\text{K}_2[\text{H}_3\text{BCO}_2]$ , позволившего одновременно восстанавливать  $\text{ReO}_4^-$  (или  $\text{TcO}_4^-$ ) и служить источником монооксида углерода с образованием стабильного катиона  $[\text{Re}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ . В результате появилась возможность реализовать синтез подобных РФП в виде коммерчески доступных наборов.

Обзор координационной химии рения можно найти в [42, 43].

Для паллиативного лечения костных метастазов разработан остеотропный препарат  $^{188}\text{Re}$ -HEDP (гидроксиэтилиден дифосфонат рения-188) [44]. Два препарата на основе дифосфонатов  $^{188}\text{Re}$  – фосфорен и золен – разработаны и успешно применяются в России. Изотопы рения также предлагается использовать для радиоиммунотерапии [45] и таргетной пептидной терапии [46]. Сообщалось о синтезе комплексов рения, содержащих один или два фрагмента, связывающихся с простат-специфическим мембранным антигеном [47, 48]. Сами по себе комплексы рения могут проявлять противораковые свойства. В частности, ряд трикарбонильных комплексов рения(I) способен к интеркаляции (обратимое включение в структуру) с ДНК [49].

Необычные пептидные комплексы с рением были получены путем циклизации аминокислотных фрагментов вокруг ядра  $[\text{Re}=\text{O}]^{3+}$  (рис. 6). Так, был получен синтетический циклический ренийсодержащий аналог  $\alpha$ -меланоцитстимулирующего гормона ( $\alpha$ -MSH). Показано, что вещество способно накапливаться в опухоли и имеет потенциал для визуализации и терапии меланомы [50]. Впоследствии этот комплекс, но уже со стабильным рением, был функционализирован с помощью хелаторов, и получен целый ряд ренийсодержащих пептидов для визуализации меланомы, меченных различными радионуклидами, в том числе  $^{62}\text{Cu}$ -NOTA-GGG-Re(Arg<sup>11</sup>)CCMSH [51],  $^{64}\text{Cu}$ - и  $^{86}\text{Y}$ -DOTA-ReCCMSH(Arg<sup>11</sup>) [52]. В экспериментах на животных показана эффективность аналогичного препарата на основе  $\alpha$ -излучателя  $^{212}\text{Pb}$  против меланомы [53].

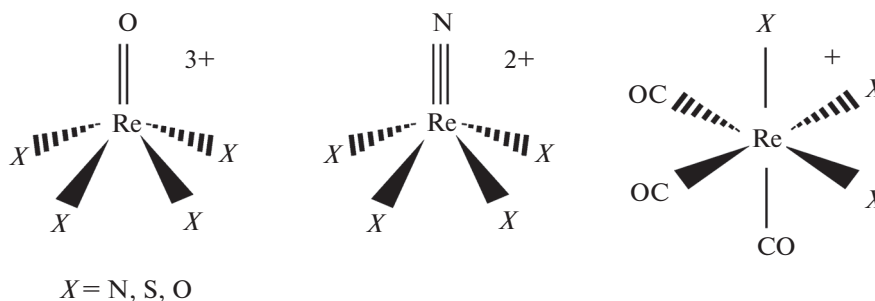


Рис. 5. Координация рения в некоторых комплексах: ядро  $[\text{Re}=\text{O}]^{3+}$ ,  $[\text{Re} \equiv \text{N}]^{2+}$ ,  $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ .

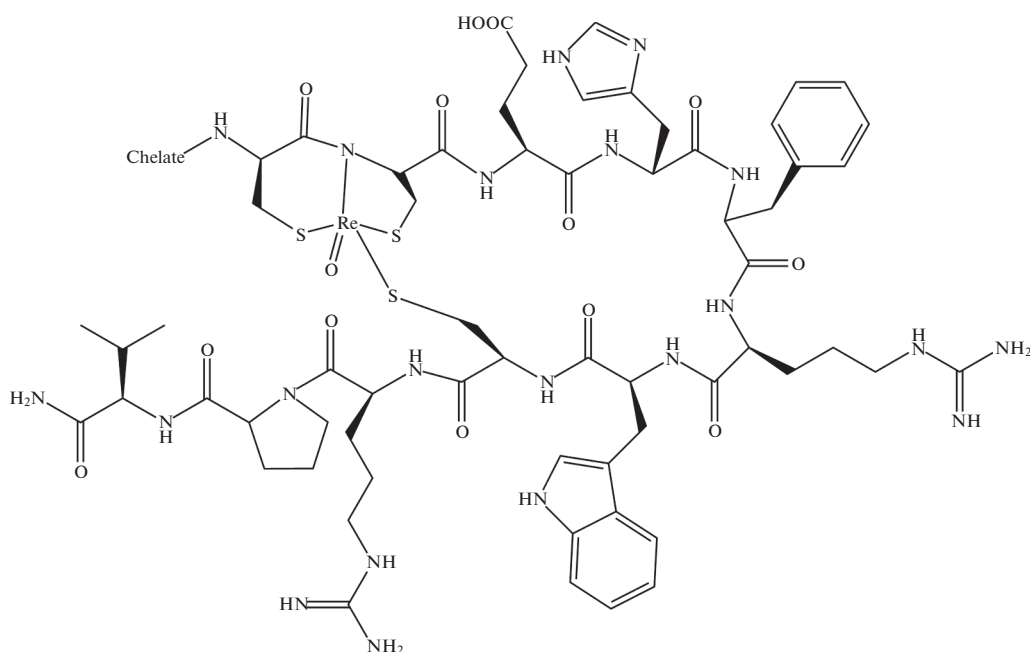


Рис. 6. Структура ReCCMSH(Arg11) и его производных [52].

Радиофармпрепаратам на основе  $^{188}\text{Re}$  для лечения рака посвящен обзор [35].

#### 4. НАПРАВЛЕННАЯ ДОСТАВКА С ПОМОЩЬЮ НАНОСТРУКТУР

Радиоколлоиды давно применяются в ядерной медицине, в частности частицы микронного размера, содержащие радиоактивный рений, исследовали в качестве средства для терапии хронических заболеваний суставов методом радиосиноэктомии [54, 55]. Микросферы на основе человеческого сывороточного альбумина размером 20–35 мкм были загружены  $^{188}\text{Re}$  в виде трикарбонильного комплекса [56]. Их предлагается использовать при радиоэмболизации при раке печени.

РФП, меченные  $^{188}\text{Re}$ , предлагается использовать в терапии карциномы печени [57]. В качестве транспортирующего агента применяется липидол (йодированный и этерифицированный липид масла мака), используемый для эмболизации сосудов, питающих опухоль. Рассматривается ряд бифункциональных хелатирующих агентов ( $\text{N}_2\text{S}_2$ ), которые могут связываться с липидолом и удерживать рений.

К радиоколлоидам близки по размерам наночастицы, чьи размеры лежат в диапазоне 1–100 нм по одному из измерений. Они могут быть различными по своей природе: липосомы, дендримеры, оксидные, полупроводниковые наночастицы, углеродные нанотрубки и пр.

Еще в 1986 г. было установлено, что кровеносные сосуды опухоли более проницаемы для больших молекул по сравнению со здоровыми [58]. Кроме того, большие молекулы накапливаются в опухоли из-за замедленного клиренса [59]. Этот эффект получил название эффекта повышенной проницаемости и удержания (Enhanced Permeability and Retention (EPR) effect).

Эффект EPR стал обоснованием большинства работ в области наномедицины рака, но в то же время его значимость остается предметом дискуссий [60]. По мнению некоторых авторов, эффект выражен на моделях лабораторных животных, но у людей по причине высокой гетерогенности рака заметен значительно меньше [61]. Повидимому, его не следует считать общим правилом, эффект может быть значительным в некоторых опухолях, но незначительным в других.

Первое поколение наночастиц в основном накапливалось в опухоли именно вследствие эффекта EPR. Однако они обладали рядом недостатков, в частности значительным накоплением в печени и селезенке. Отчасти этот недостаток удалось преодолеть за счет модификации поверхности частиц полиэтиленгликолем, который, будучи инертным и гидрофильным, понижает иммуногенность наночастиц, препятствует их фагоцитозу, продлевая циркуляцию в кровотоке [62]. Следующее поколение наночастиц имеет функционализированную поверхность в результате биоконъюгации со специфическими антителами или пептидами, имеющими сродство к спе-

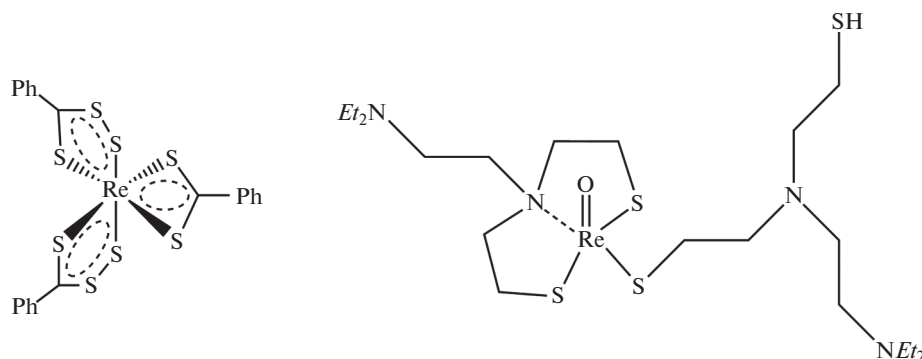


Рис. 7. Структура комплексов  $(S_3CPh)_2(S_2CPh)Re$  (а) и  $Re$ -BMEDA (б).

цифическим опухолям или тканям (активный таргетинг) [63].

Одним из наиболее часто применяемых наноразмерных средств доставки лекарств являются липосомы. Лекарственные средства и радионуклиды, инкапсулированные в липосоме, могут находиться в одном из трех отсеков: водорастворимые вещества – в центральном водном ядре липосомы; жирорастворимые агенты переносятся в мембране; пептиды и мелкие белки имеют тенденцию концентрироваться на границе раздела липидного бислоя и водной фазы [63].

В [64] обсуждается возможность внутриопухолевого введения препаратов  $^{186}Re$ , инкапсулированных в липосомы размером 100 нм, для нанобрахитерапии глиобластомы. В качестве лиганда используется **BMEDA** (N,N-бис(2-меркаптоэтил)-N',N'-диэтилендиамин) (рис. 7). В контрольной группе животных медианная выживаемость составила 49 дней, в группе, получавшей препарат, – 126, причем большая часть животных в итоге была умерщвлена в связи с завершением эксперимента. Также в экспериментах на животных была показана эффективность липосом с комплексом  $^{188}Re$ -SSS (рис. 7) против глиомы. Было установлено, что рений, введенный в мозг в виде перрената, выводится из организма значительно быстрее, чем инкапсулированный в липосомы [65].

Внутриопухолевое введение липосом, нагруженных  $^{186}Re$ -BMEDA, применялось в экспериментах на животных, которым были привиты в область головы и шеи раковые клетки линии SCC, выделенные из рака языка человека [66]. Трех контрольным группам были внутривенно введены немеченные липосомы, неинкапсулированный  $^{186}Re$ -перренат или неинкапсулированное промежуточное соединение  $^{186}Re$ -BMEDA. Средний объем опухоли в группе животных, получивших  $^{186}Re$ -липосомы на 14-й день после лечения, снизился до  $87.7 \pm 20.1\%$ , тогда как в трех контрольных группах увеличился в среднем до

$395.0$ – $514.4\%$ .  $^{186}Re$ -липосомы обеспечивали более длительное удержание  $^{186}Re$  в опухоли, что приводило к средней поглощенной дозе облучения опухоли  $526.3 \pm 93.3$  Гр, в то время как в группах, получивших  $^{186}Re$ -перренат и  $^{186}Re$ -BMEDA, доза в опухоли составила  $3.3 \pm 1.2$  и  $13.4 \pm 9.2$  Гр соответственно.

В [67] использовали липосомы средним размером  $\sim 75$  нм, загруженные комплексом  $(S_3CPh)_2(S_2CPh)^{188}Re$ . На поверхности липосом находились антитела 12g5, направленные на хемокиновые рецепторы CXCR4. На каждую частицу приходилось  $13 \pm 3$  молекул антител. Проведенный эксперимент на мышцах с имплантированными клетками злокачественной глиобластомы человека клеточной линии U87MG продемонстрировал, в том числе, замедление роста опухоли и увеличение клинической медианной выживаемости.

В [68] обсуждаются доклинические испытания препарата от рака печени на основе рения. В качестве носителя используют поли-L-лизин дендример (Colcom, Франция), смешанный с нитроимидазол-метил-1,2,3-триазол-метил-ди-(2-пироллил)-амином. Рений связывался в виде трикарбонильного комплекса. В экспериментах на животных показано, что меченный  $^{186}Re$  дендример обладает противоопухолевой активностью, причем рост опухоли замедляется с увеличением дозы. В то же время ни сам дендример, ни рений в виде перрената такой активности не показали. В этом случае речь также идет о радиоэмболизации.

Наночастицы позволяют создавать комбинированные препараты для химиотерапии и радиотерапии. Так, в [69] на крысах проводили испытания комплексного препарата для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи на основе липосом, меченных  $^{186}Re$ , в которые был загружен препарат для химиотерапии доксорубин.

В [70] были получены наночастицы на основе функционализированного оксида железа  $Fe_3O_4$ . К поверхности был присоединен рений в виде

трикарбонильного комплекса с фенантролином или бипиридином. Средний размер частиц составил около 10 нм. Частицы создавались как мультимодальный агент для МРТ (за счет магнитных свойств оксида железа) и оптической визуализации люминесценции рениевого комплекса. Эксперимент проводили со стабильным рением, однако авторы отмечают, что замена на радиоактивный изотоп позволит использовать препарат для ОФЭКТ и радиотерапии.

Наночастицы магнетита, покрытые диоксидом кремния, были функционализированы N-[3-(триметоксисилил)пропил]-этилендиамином, и на их поверхности был ковалентно связан гистидин. Далее гистидин выступал в роли лиганда, связывающего  $^{188}\text{Re}$  в виде трикарбонила рения(I). Наночастицы показали хорошую устойчивость *in vitro* по отношению к плазме крови [71].

Частицы магнетита  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  бактериального происхождения (магнитосомы) также представляют интерес в качестве нанотранспортеров [72]. Магнитосомы снаружи покрыты липидами и белками, что делает возможной их функционализацию. В [73] сообщалось о синтезе магнитосом, меченных  $^{188}\text{Re}$  для целей таргетной терапии рака.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Радиоизотопы рения имеют значительный потенциал для их применения в терапии рака. Во многом их использование на сегодня ограничивается малой доступностью. Сырье для генераторов  $^{188}\text{Re}$  может быть произведено лишь на нескольких реакторах в мире, что лимитирует внедрение этого радионуклида в повсеместную клиническую практику. Проблемы, связанные с масштабированием циклотронного производства  $^{186}\text{Re}$ , в целом решены. Развитие координационной химии рения и близкое сходство Re и Tc открывают широкие возможности для синтеза кинетически устойчивых комплексов, представляющих интерес для ядерной медицины. В частности, синтезированы комплексы рения направленные на связывание с рецепторами соматостатина,  $\alpha$ -MSH, PSMA, CXCR4. В настоящее время несколько таргетных препаратов с радиоизотопами рения проходят клинические испытания. В частности, препарат Nimotuzumab (моноклональные антитела, направленные против рецепторов эпидермального фактора роста, меченные  $^{188}\text{Re}$ ) был испытан на пациентах с анапластической астроцитомой и мультиформной глиобластомой в рамках первой фазы клинических испытаний [74]. Авторы определили побочные эффекты и безопасную для использования дозу, подчеркнув перспективность данного подхода для лечения злокачественных глиом. Обнадеживающие результаты получены в клинических испытаниях препаратов на ос-

нове  $^{188,186}\text{Re}$ -НEDP против костных метастаз различной природы [75].

Особый интерес представляет применение изотопов рения, связанных с наноносителями. На сегодня чаще всего используются липосомы с инкапсулированными комплексами рения. Как правило, их вводят непосредственно в опухоль, что позволяет увеличить время удерживания за счет эффекта EPR. Важным преимуществом наноносителей является мультимодальность – сочетание на одной платформе компонентов, позволяющих совмещать различные типы молекулярной визуализации и терапии. В частности, присутствие контрастных агентов позволяет сочетать МРТ с бета-радиотерапией, а введение позитронных эмиттеров – сочетать терапию и позитронно-эмиссионную томографию. Перспективной также представляется одновременная загрузка наночастиц химиотерапевтическими препаратами и бета-излучателями.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hoedl S.A., Updegraff W.D. // *Sci. Global Security*. 2015. V. 23. P. 121.
2. Qaim S.M. // *Radiochim. Acta*. 2012. V. 100. P. 635. <https://doi.org/10.1524/ract.2012.1966>
3. Ehrhardt G.J., Blumer M.E., Su F.M. et al. // *Appl. Radiat. Isot.* 1997. V. 48. № 1. P. 1. [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(96\)00124-8](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(96)00124-8)
4. Mastren T., Radchenko V., Bach H.T. et al. // *Nucl. Med. Biol.* 2017. V. 49. P. 24. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2017.02.006>
5. Balkin E.R., Gagnon K., Dorman E. et al. // *Radiochim. Acta*. 2017. V. 105. № 12. P. 1071. <https://doi.org/10.1515/ract-2017-2780>
6. Nuclear Data for the Production of Therapeutic Radionuclides / Eds. Qaim S.M. et al. *Technical Reports Series*. V. 473. Vienna: IAEA, 2011. 395 p.
7. Ali S.K.I., Khandaker M.U., Kassim H.A. // *Appl. Radiat. Isot.* 2018. V. 135. P. 239. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2018.01.035>
8. Szelecsényi F., Steyn G.F., Kovács Z. et al. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2009. V. 282. № 1. P. 261. <https://doi.org/10.1007/s10967-009-0147-y>
9. Titarenko Y.E., Batyaev V.F., Titarenko A.Y. et al. // *Physics of Atomic Nuclei*. 2011. V. 74. № 4. P. 551. <https://doi.org/10.1134/s1063778811040181>
10. Khandaker M.U., Uddin M.S., Kim K.L. et al. // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B*. 2008. V. 266. № 7. P. 1021. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2008.02.037>
11. Tárkányi F., Takács S., Szelecsényi F. et al. // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B*. 2006. V. 252. № 2. P. 160. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2006.09.010>
12. Tárkányi F., Ditrói F., Takács S., Hermanne A. // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B*. 2017. V. 391. P. 27. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2016.11.027>



13. Zhang X., Li W., Fang K. et al. // *Radiochim. Acta*. 1999. V. 86. № 1–2. P. 11.  
<https://doi.org/10.1524/ract.1999.86.12.11>
14. Tárkányi F., Hermanne A., Takács S. et al. // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B*. 2007. V. 264. № 2. P. 389.  
<https://doi.org/10.1016/j.nimb.2007.09.026>
15. Bonardi M., Groppi F., Persico E. et al. // *Radiochim. Acta*. 2011. V. 99. № 1. P. 1.  
<https://doi.org/10.1524/ract.2011.1789>
16. Miah M.H., Kuhnhen J., Herpers U. et al. // *J. Nucl. Sci. Technol.* 2002. V. 39 sup 2. P. 369.  
<https://doi.org/10.1080/00223131.2002.10875117>
17. Tárkányi F., Takács S., Szelecsényi F. et al. // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B*. 2003. V. 211. № 3. P. 319.  
[https://doi.org/10.1016/S0168-583X\(03\)01389-2](https://doi.org/10.1016/S0168-583X(03)01389-2)
18. Ochiai K., Nakao M., Kubota N. et al. // *International Conference on Nuclear Data for Science and Technology*. 2007. P. 3.  
<https://doi.org/10.1051/ndata:07663>
19. Khandaker M.U., Nagatsu K., Minegishi K. et al. // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B*. 2017. V. 403. P. 51.  
<https://doi.org/10.1016/j.nimb.2017.04.087>
20. Manenti S., Persico E., Abbas K. et al. // *Radiochim. Acta*. 2014. V. 102. № 8. P. 669.  
<https://doi.org/10.1515/ract-2013-2194>
21. Ishioka N.S., Watanabe S., Osa A. et al. // *J. Nucl. Sci. Technol.* 2002. V. 39. № October 2014. P. 1334.  
<https://doi.org/10.1080/00223131.2002.10875351>
22. Duchemin C., Guertin A., Haddad F. et al. // *Appl. Radiat. Isot.* 2015. V. 97. P. 52.  
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2014.12.011>
23. Lapi S., Mills W.J., Wilson J. et al. // *Appl. Radiat. Isot.* 2007. V. 65. № 3. P. 345.  
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2006.08.015>
24. Shigeta N., Matsuoka H., Osa A. et al. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 1996. V. 205. № 1. P. 85.  
<https://doi.org/10.1007/BF02040553>
25. Scott N.E., Cobble J.W., Daly P.J. // *Nucl. Phys. A*. 1968. V. 119. P. 131.
26. Ismail M. // *Pramana*. 1993. V. 40. № 3. P. 227.  
<https://doi.org/10.1007/BF02900190>
27. Issa S.A.M., Uosif M.A. M., Michel R. et al. // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B*. 2013. V. 298. P. 19.  
<https://doi.org/10.1016/j.nimb.2013.01.001>
28. Ditrói F., Tárkányi F., Takács S. et al. // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B*. 2013. V. 296. P. 92.  
<https://doi.org/10.1016/j.nimb.2012.11.020>
29. Ditrói F., Tárkányi F., Takács S. et al. // *Appl. Radiat. Isot.* 2013. V. 77. P. 103.  
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.02.024>
30. Zhang X., Li Q., Li W. et al. // *Appl. Radiat. Isot.* 2001. V. 54. № 1. P. 89.  
[https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(00\)00268-2](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(00)00268-2)
31. Gott M.D., Hayes C.R., Wycoff D.E. et al. // *Appl. Radiat. Isot.* 2016. V. 114. P. 159.  
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2016.05.024>
32. Moustapha M.E., Ehrhardt G.J., Smith C.J. et al. // *Nucl. Med. Biol.* 2006. V. 33. № 1. P. 81.  
<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2005.09.006>
33. Fassbender M.E., Ballard B., Birnbaum E.R. et al. // *Radiochim. Acta*. 2013. V. 101. № 5. P. 339.  
<https://doi.org/10.1524/ract.2013.2031>
34. Knapp F.F. (Russ), Mirzadeh S., Beets A.L., Du M. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2005. V. 263. № 2. P. 503.  
<https://doi.org/10.1007/s10967-005-0083-4>
35. Lepareur N., Laccœuille F., Bouvry C. et al. // *Frontiers in Medicine*. 2019. V. 6. P. 132.  
<https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00132>
36. Boschi A., Uccelli L., Pasquali M. et al. // *J. Chem.* 2014. V. 2014. P. 529406.  
<https://doi.org/10.1155/2014/529406>
37. Dadachov M., Van So L., Lambrecht R., Dadachova E. // *Appl. Radiat. Isot.* 2002. V. 57. № 5. P. 641.  
[https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(02\)00178-1](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(02)00178-1)
38. Chakravarty R., Shukla R., Tyagi A.K. et al. // *Appl. Radiat. Isot.* 2010. V. 68. № 2. P. 229.  
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.10.031>
39. Gott M.D., Ballard B.D., Redman L.N. et al. // *Radiochim. Acta*. 2014. V. 102. № 4. P. 325.  
<https://doi.org/10.1515/ract-2013-2144>
40. Alberto R., Ortner K., Wheatley N. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* 2001. V. 123. № 13. P. 3135.  
<https://doi.org/10.1021/ja003932b>
41. Alberto R. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2003. V. 30. № 9. P. 1299.  
<https://doi.org/10.1007/s00259-003-1292-0>
42. Donnelly P.S. // *Dalton Trans.* 2011. V. 40. № 5. P. 999.  
<https://doi.org/10.1039/c0dt01075h>
43. Abram U., Alberto R. // *J. Brazilian Chem. Soc.* 2006. V. 17. № 8. P. 1486.  
<https://doi.org/10.1590/S0103-50532006000800004>
44. Liepe K. // *World J. Nucl. Med.* 2018. V. 17. № 3. P. 133.  
[https://doi.org/10.4103/wjnm.WJNM\\_85\\_17](https://doi.org/10.4103/wjnm.WJNM_85_17)
45. Kinuya S., Yokoyama K., Izumo M. et al. // *Cancer Lett.* 2005. V. 219. № 1. P. 41.  
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.08.033>
46. Makris G., Kuchuk M., Gallazzi F. et al. // *Nucl. Med. Biol.* 2019. V. 71. P. 39.  
<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2019.04.004>
47. Banerjee S.R., Foss C.A., Castanares M. et al. // *J. Med. Chem.* 2008. V. 51. № 15. P. 4504.  
<https://doi.org/10.1021/jm800111u>
48. Frei A., Fischer E., Childs B.C. et al. // *Dalton Trans.* 2019. V. 48. № 39. P. 14600–14605.  
<https://doi.org/10.1039/C9DT02506E>
49. Konkankit C.C., Marker S.C., Knopf K.M., Wilson J.J. // *Dalton Trans.* 2018. V. 47. № 30. P. 9934.  
<https://doi.org/10.1039/C8DT01858H>
50. Giblin M.F., Wang N., Hoffman T.J. et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1998. V. 95. № 22. P. 12814.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.22.12814>
51. Zhang X., Yue Z., Lu B.-Y. et al. // *Curr. Radiopharm.* 2012. V. 5. № 4. P. 329.  
<https://doi.org/10.2174/1874471011205040329>
52. McQuade P., Miao Y., Yoo J. et al. // *J. Med. Chem.* 2005. V. 48. № 8. P. 2985.  
<https://doi.org/10.1021/jm0490282>

53. *Miao Y.* // *Clinical Cancer Research*. 2005. V. 11. № 15. P. 5616.  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0619>
54. *Ures M.C., Savio E., Malanga A. et al.* // *BMC Nucl. Med.* 2002. V. 2. № 1. P. 1.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2385-2-1>
55. *Liepe K.* // *World J. Nucl. Med.* 2015. V. 14. № 1. P. 10.  
<https://doi.org/10.4103/1450-1147.150509>
56. *Ni H.-C., Yu C.-Y., Chen S.-J. et al.* // *Appl. Radiat. Isot.* 2015. V. 99. P. 117.  
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2015.02.020>
57. *Banka V.K., Moon S.-H., Jeong J.M. et al.* // *Nucl. Med. Biol.* 2015. V. 42. № 3. P. 317.  
<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2014.11.013>
58. *Gerlowski L.E., Jain R.K.* // *Microvascular Res.* 1986. V. 31. № 3. P. 288.  
[https://doi.org/10.1016/0026-2862\(86\)90018-X](https://doi.org/10.1016/0026-2862(86)90018-X)
59. *Matsumura Y., Maeda H.* // *Cancer Res.* 1986. V. 46. № 12. Pt 1. P. 6387.
60. *Nichols J.W., Bae Y.H.* // *J. Control. Release.* 2014. V. 190. P. 451.  
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.03.057>
61. *Danhier F.* // *J. Control. Release.* 2016. V. 244. P. 108.  
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.11.015>
62. *Li S.-D., Huang L.* // *Mol. Pharm.* 2017. V. 5. № 4. P. 496.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100557-6.00009-2>
63. *Ting G., Chang C.-H., Wang H.-E., Lee T.-W.* // *J. Biomed. Biotechnol.* 2010. V. 2010. P. 1.  
<https://doi.org/10.1155/2010/953537>
64. *Phillips W.T., Goins B., Bao A. et al.* // *Neuro-Oncology.* 2012. V. 14. № 4. P. 416.  
<https://doi.org/10.1093/neuonc/nos060>
65. *Allard E., Hindre F., Passirani C.L. et al.* // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2008. V. 35. № 10. P. 1838.  
<https://doi.org/10.1007/s00259-008-0735-z>
66. *French J.T., Goins B., Saenz M. et al.* // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2010. V. 21. № 8. P. 1271.  
<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.02.027>
67. *Séhédic D., Chourpa I., Tétaud C. et al.* // *Theranostics.* 2017. V. 7. № 18. P. 4517.  
<https://doi.org/10.7150/thno.19403>
68. *Yang G., Sadeg N., Tahar H.B.* // *Drug Designing: Open Access.* 2017. V. 06. № 01. P. 1.  
<https://doi.org/10.4172/2169-0138.1000144>
69. *Soundararajan A., Bao A., Phillips W.T. et al.* // *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals.* 2011. V. 26. № 5. P. 603.  
<https://doi.org/10.1089/cbr.2010.0948>
70. *Carron S., Bloemen M., Vander Elst L. et al.* // *J. Mater. Chem. B.* 2015. V. 3. № 21. P. 4370.  
<https://doi.org/10.1039/C5TB00460H>
71. *Cao J., Wang Y., Yu J. et al.* // *J. Magn. Magn. Mater.* 2004. V. 277. № 1–2. P. 165.  
<https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2003.10.022>
72. *Alphandéry E.* // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology.* 2014. V. 2.  
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2014.00005>
73. *Akbari-Karadeh S., Aghamiri S.M.R., Tajer-Mohammad-Ghazvini P., Ghorbanzadeh-Mashkani S.* // *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2020. V. 190. № 2. P. 540.  
<https://doi.org/10.1007/s12010-019-03079-x>
74. *Casaco A., López G., García I. et al.* // *Cancer Biology Therapy.* 2008. V. 7. № 3. P. 333.  
<https://doi.org/10.4161/cbt.7.3.5414>
75. *Finlay I. G., Mason M. D., Shelley M.* // *Lancet Oncology.* 2005. V. 6. № 6. P. 392.  
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70206-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70206-0)