

Сравнительная характеристика радиофармацевтических препаратов для визуализации воспалительных и инфекционных процессов методом эмиссионной томографии

Лунёв А.С.¹, Лысенко Н.П.¹, Петросова К.А.²

¹ ФГБОУ ВПО "Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина", Москва, Россия

² ФГБУ ГНЦ "Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна" ФМБА России, Москва, Россия

Comparative Analysis of Radiopharmaceuticals for Imaging of Inflammation and Infection using Emission Tomography

Lunyov A.S.¹, Lysenko N.P.¹, Petrosova K.A.²

¹ Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology, Moscow, Russia

² Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia

Визуализация и радионуклидная диагностика воспалительных и инфекционных процессов методами эмиссионной томографии, основывающейся на локальных физико-химических изменениях в пораженной ткани, позволяет отразить функциональный статус патологии, тогда как другие современные методы визуализации (КТ, МРТ, УЗИ) опираются на морфологические изменения в тканях, что лишает возможности оценить патологию на ранней стадии развития. К сожалению, на сегодняшний день нет "идеального" радиофармпрепарата, отвечающего определенным критериям, поэтому многолетний мировой опыт использования меченых агентов для визуализации воспалений и их конкретные позитивные результаты явились основанием в предоставлении достаточного количества препаратов для независимого выбора применения того или иного агента.

Ключевые слова: радиофармпрепарат, визуализация, воспаление, инфекция.

Emission imaging and radionuclide diagnostics of inflammation and infection are based on local physical and chemical changes of affected tissue. Emission imaging allows demonstrating functional status of pathology while other modern methods (CT, USG and MRI) are based on morphological changes. Imaging using radiopharmaceutical allows estimating foci of early development stage. Unfortunately, nowadays there is no "ideal" radiopharmaceutical (fast accumulation in inflammation, fast excretion, low toxicity, discrimination between inflammation and infection, low cost). Therefore, the world experience of radio-

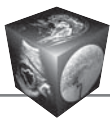
pharmaceutical using for inflammation imaging and their positive results were providing foundation of sufficient number of radiopharmaceuticals for independent select of using different labeled agents.

Key words: radiopharmaceutical, imaging, inflammation, infection.

Введение

Воспаление – это комплексный, местный и общий патологический процесс, возникающий в ответ на повреждение (альтерация) клеточных структур организма или действие патогенного раздражителя и проявляющийся в реакциях, направленных на устранение продуктов повреждения (экссудация), а, если возможно, то и агентов, а также приводящий к максимальному восстановлению (пролиферация) в зоне повреждения [1].

При течении патологических процессов альтерации и экссудации в межклеточных пространствах накапливаются лейкоциты, в особенности нейтрофилы, чей полиморфизм важен для гистологического диагноза воспаления. Все локально измененные условия, такие как увеличенный кровоток, увеличенная сосудистая проницаемость и приток лейкоцитов, способствуют накоплению целевых агентов, являющихся потенциальными носителя-



ми радионуклидной метки, позволяющей впоследствии визуализировать область воспаления с помощью эмиссионной томографии [2].

Своевременная диагностика и визуализация воспалений остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины и требует разработки новых подходов, поскольку современные методы исследования (КТ, МРТ и УЗИ) хоть и позволяют локализовать очаги относительно малого размера, однако эти методы опираются на морфологические изменения в тканях, поэтому не могут быть визуализированы и оценены на ранних стадиях развития воспалительного процесса [3]. Напротив, использование радионуклидных методов диагностики [4] может решить проблему ранней визуализации, основывающуюся на локальных физико-химических изменениях в очагах воспаления, что во многих случаях позволяет сделать как качественную, так и количественную оценку патофизиологических изменений и отразить функциональный статус в поврежденных органах и тканях методом эмиссионной томографии [5].

Визуализация очагов воспаления может быть достигнута двумя путями. Первый – накопление определенных меченых макромолекул за счет локально увеличенной сосудистой проницаемости и, по факту, неспецифическая визуализация локального процесса альтерации в месте воспаления [6]. Альтернативный путь обусловлен хемотаксисом меченых лейкоцитов непосредственно к очагу воспаления, рецептор-специфичным связыванием меченых моноклональных антител агранулоцитов или других молекул (например, антибиотиков) с рецепторами на поверхности клеток воспаления или инфекционных агентов [7]. Таким образом, накопление и удержание радиофармпрепарата (РФП) в очаге воспаления может быть обусловлено как неспецифичным (к примеру, поликлональные иммуноглобулины человека, некоторые белки), так и специфичным механизмом (рецепторное взаимодействие антиген–антитело, накопление метаболически активных веществ, непосред-

ственное связывание с бактериями при инфекционном воспалении [8]).

“Идеальная модель” РФП для визуализации воспалений должна отвечать следующим критериям [9]:

- 1) быстрая делиминация в очаге воспаления;
- 2) незначительное накопление в крови и других органах;
- 3) быстрое выведение лишнего количества препарата из организма;
- 4) дискриминация между накоплением в инфекционных (септических) и неинфекционных (асептических) очагах воспаления;
- 5) низкая токсичность и отсутствие иммунного ответа;
- 6) низкая стоимость и простота в приготовлении.

К сожалению, на сегодняшний день не существует “идеального” РФП, отвечающего всем вышеперечисленным критериям, поэтому многолетний мировой опыт использования меченых агентов для визуализации воспалений и их конкретные позитивные результаты явились основанием в предоставлении достаточного количества диагностических препаратов для независимого выбора применения того или иного агента, что особо актуально для нашей страны, так как отечественное применение РФП для визуализации воспалений развито слабо, зачастую ограничено диагностикой патологий опорно-двигательного аппарата [10–15] и требует разработки и доклинических испытаний новых инфламатотропных (от лат. *inflammatio* – воспаление) препаратов.

Радиофармпрепараты для визуализации воспалительных и инфекционных процессов

^{99m}Tc- и ¹¹¹In-меченные иммуноглобулины

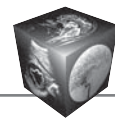
Открытие неспецифического ответа накопления иммуноглобулинов (HIG, human immunoglobulines) в очагах воспаления и инфекции имеет боль-

Для корреспонденции: Лунёв Александр Сергеевич – 109472, Москва, Ташкентская ул., д. 29/179, кв. 152. Тел.: +7-963-775-61-23. E-mail: l5h33@rambler.ru

Лунёв Александр Сергеевич – аспирант кафедры радиобиологии и вирусологии Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина; **Лысенко Николай Петрович** – доктор биол. наук, заведующий кафедрой радиобиологии и вирусологии Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина; **Петросова Кристина Андреевна** – инженер отдела радиационных технологий в ядерной медицине Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Contact: Lunyov Alexander Sergeevich – 109472 Moscow, Tashkentskaya str., 29/179, 152. Phone: +7-963-775-61-23. E-mail: l5h33@rambler.ru

Lunyov Aleksander Sergeevich – graduate student of Department of Radiology and Virology of Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology; **Lysenko Nikolay Petrovich** – doct. of biol. sci., head of Department of Radiology and Virology of Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology; **Petrosova Kristina Andreevna** – engineer of Department of Radiation Technologies in Nuclear Medicine of Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia.



шое значение для их мечения с последующей визуализацией [16]. Первоначально было высказано предположение, что IgG накапливаются в очагах воспаления по типу взаимодействия с Fc-γ рецепторами на поверхности лейкоцитов [17]. Но в более поздних исследованиях показано, что радиомеченные иммуноглобулины аккумулируются в местах воспаления по типу интравасации, которая облегчается локально увеличенной сосудистой проницаемостью [18, 19]. Для клинического применения иммуноглобулины метят как индием, так и технецием, в зависимости от нозологии воспалительного процесса [20]. ^{111}In -IgG показывают прекрасное накопление в мягкотканых [21], легочных [22] и кишечных воспалениях [23]. Однако важным ограничением в применении радиомеченных иммуноглобулинов, помимо долгого времени ожидания визуализации после введения (24–48 ч), является невозможность визуализации сосудистых очагов [24].

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ - и ^{111}In -меченные липосомы

Еще 20 лет назад было высказано предположение о доставке радиометки в очаги воспаления, богатые липофильными агентами, с помощью липосом, но их быстрое удаление посредством мононуклеарной фагоцитарной системы из циркулирующей крови долго не представляло возможности их практического применения [25]. Однако если в липосомы ввести гидрофильный полимер полиэтиленгликоль (PEG), то фагоциты не смогут “распознать” их, что благоприятно сказывается на пролонгировании циркуляции и высокого накопления в патологических очагах, местами лучше, чем с ^{111}In -IgG [26]. Такие уже стабильные PEG-липосомы метятся с помощью липофильных хелаторов ^{111}In -оксината или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМПАО (гексаметилпропилен-амин-оксима) в течение 1 мин [27], как внутренняя метка липосом. Первые клинические испытания показали хорошую визуализацию некоторых очагов воспаления [28] в сравнении с ^{111}In -IgG (воспаление кишечника). К сожалению, во многих других исследованиях наблюдались частые побочные действия, что неприемлемо при диагностических процедурах [29].

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ - и ^{111}In -меченные *ex vivo* лейкоциты

Использование меченых лейкоцитов для визуализации воспалений и инфекций стало “золотым стандартом” ядерной медицины [30]. Подготовка таких РФП протекает в две важные стадии: мероприятия, связанные с забором крови у пациента и последующим получением аутологичных лейкоцитов, и собственно мечение лейкоцитов ^{111}In или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ через посредника – липофильного

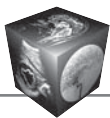
хелатора [31]. Сразу после внутривенного введения меченых лейкоцитов происходит их физиологическое накопление в печени и селезенке. Затем в течение суток меченые лейкоциты активно мигрируют в воспаленную ткань, где происходит их лигандирование с сосудистым эндотелием в связи с локально повышенной экспрессией адгезивных молекул [32].

Мечение аутологичных гранулоцитов ^{111}In проводят с применением оксината как хелатора передачи радиометки внутрь клетки, тогда как для мечения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ используют гексаметилпропилен-амин-оксим ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМПАО) [33, 34]. Разумеется, технеций имеет явные преимущества по сравнению с индием, что связано с непрерывной доступностью в клиниках благодаря генераторному способу получения и выгодными ядерно-физическими характеристиками [35]. Однако данный агент менее стабилен, чем лейкоциты с индием: каждый час 5–7% $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМПАО покидает лейкоциты, что приводит к значительному накоплению активности в почках, мочевом пузыре, кишечнике, поэтому сканирование с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ должно быть проведено в течение 3 ч после введения, что позволяет визуализировать далеко не все типы воспаления [36, 37].

Меченые лейкоциты также зарекомендовали себя в качестве оценки степени и тяжести обострений кишечных язвенных колитов [38], таким образом, конкурируя или дополняя гистологические, эндо- и колоноскопические исследования. В отношении диагностической точности, по мнению многих исследователей, методу визуализации воспаления с помощью меченых лейкоцитов нет равных. Однако сама процедура приготовления таких РФП не проста и должна протекать с соблюдением строгой стерильности, чтобы не подвергать пациентов риску заболеваний ВИЧ и гепатитом В [39].

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -меченные антитела агранулоцитов

Выполнение сложных мероприятий по забору крови у пациента, получению аутологичных лейкоцитов с последующим их мечением *ex vivo* и введением пациенту является рутинным. Поэтому в последние годы развиваются методы по введению агентов для последующего мечения лейкоцитов *in vivo*. Использование моноклональных меченых антител агранулоцитов (NCA (noncrossreactive antigen), CD15, CD66 и CD67), как к антигену, является таким примером. По крайней мере 4 таких антитела агранулоцитов, меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$, были протестированы для визуализации воспалений: anti-NCA-95 IgG (BW250/183) [40], anti-CD67 IgG (AK-47) [41], anti-NCA-90 Fab' (Immu-MN3, anti-CD66) [42] и anti-CD15 [43, 44]. Несмотря на реак-



цию связывания антиген–антитело, накопление таких РФП является неспецифичным и обусловливается локально увеличенной сосудистой проницаемостью и притоком лейкоцитов [45]. Функциональная пригодность таких препаратов показала хорошие результаты для визуализации кишечных [46], легочных [47] и костных инфекций [48]. Важным недостатком использования таких РФП является высокая стоимость моноклональных антител агранулоцитов, что автоматически увеличивает стоимость самой процедуры визуализации.

¹¹¹In-DTPA-формил-Мет-Лей-Фен

Формил-Мет-Лей-Фен – хемотаксический трипептид, обладающий высокой аффинностью, для присоединения к лейкоцитам. Около 20 лет назад были описаны синтез аналога такого пептида, меченного ¹¹¹In с DTPA-хелатором, и его распределение с аномальным накоплением в очагах инфекционного воспаления мягких тканей, вызванного инокуляцией культуры *E. coli* [49]. В исследованиях J.W. Babich и соавт. показано, что описанные пептиды, меченные ^{99m}Tc, визуализировали некоторые очаги воспаления намного быстрее и лучше ¹¹¹In-меченных лейкоцитов [50]. Однако введение таких пептидов уже в низкой дозе (10 нг/кг) вызвало гранулоцитопению [51]. Использование других аналогов позволило избежать такой проблемы, однако отмечалась более низкая аффинность к рецепторам и как следствие низкое накопление в очагах воспаления [52]. В итоге применение меченых пептидов приводит к быстрому накоплению в очагах воспаления, однако нежелательные побочные эффекты препятствуют дальнейшему клиническому распространению и применению таких РФП.

¹¹¹In-DPC11870

Для визуализации и диагностики инвазивного легочного аспергиллеза ряд исследователей предлагали меченный ¹¹¹In DPC11870 – антагонист лейкотриена B4 (LTB4) – липидного медиатора воспаления, экспрессируемого на лейкоцитах и играющего важную роль в ответной реакции иммунной системы [53]. Исследования проводили на новозеландских белых кроликах с моделью инфекционного легочного аспергиллеза, вызванного внутрилегочной инокуляцией культуры *A. fumigatus* [54]. Анализ накопления препарата в пораженной ткани к здоровому легкому показал весомое различие: $5,0 \pm 1,5$ [55]. Представленное исследование продемонстрировало достаточную разницу в контрастной визуализации очага воспаления уже через 6 ч после введения ¹¹¹In-DPC11870. Однако исследование все же имеет определенные недо-

статки: помимо циклотронного способа получения ¹¹¹In, это дорогостоящий синтез самого носителя радиометки (антагониста LTB4) и рутинный способ собственно мечения DPC11870.

^{99m}Tc- и ¹¹¹In-меченные интерлейкины

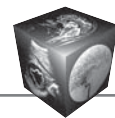
Интерлейкины (IL 1, 2, 8) обладают высокой аффинностью к лейкоцитам, поэтому аномальное накопление цитокинов в очагах воспаления диктует возможность их мечения [56] с последующей визуализацией воспаления. В пилотных исследованиях была продемонстрирована визуализация инфекционного остеомиелита с помощью ¹²³I-IL-8 [57], а в более поздних исследованиях сцинтиграфия с ^{99m}Tc-IL-8 позволила визуализировать другие типы инфекций [58]. Однако внутривенное введение интерлейкинов даже в малых количествах вызывает цитотоксические реакции в организме, что препятствует дальнейшему клиническому распространению и применению таких РФП [57].

^{99m}Tc- и ¹⁸F-меченные фторхинолоны

Ципрофлоксацин – антибиотик широкого спектра – содержит фторхинолоны, которые ингибируют работу ДНК-гираз и топоизомераз большинства известных микроорганизмов [59]. Меченые фторхинолоны могут визуализировать исключительно инфекционно-воспалительные процессы, что помогает провести дискриминацию другими воспалительными процессами [60]. Фторхинолоны физиологически не накапливаются в костном мозге, поэтому ^{99m}Tc-фторхинолоны могут быть полезны для диагностики инфицирования ортопедических и суставных протезов без риска лишних лучевых нагрузок [61]. Ряд исследователей показали, что ^{99m}Tc-фторхинолоны лучше визуализировали инфекционные очаги, чем ¹¹¹In-меченные лейкоциты [62]. Фторхинолоны метят не только ^{99m}Tc, но и собственно фтором-18 – позитрон-излучателем для ПЭТ-визуализации инфекционных очагов. Поведение ¹⁸F-флороксацина характеризовалось быстрым накоплением в очагах воспаления у пациентов с хроническим бронхитом [63]. Однако для фторхинолонов не характерна гиперфиксация в очаге воспаления, что лишает возможности визуализировать патологические очаги в более отдаленные сроки после введения.

¹⁸F-ФДГ

В современной практике ядерной медицины нет такого широкого спектра препаратов для ПЭТ-визуализации воспалений, как для ОФЭКТ. Одним из таких немногих РФП является дезоксиглюкоза, меченная ¹⁸F и предназначенная для визуализации очагов с повышенным метаболизмом глюкозы, что



часто характерно для очагов воспаления [64]. Отличаясь от глюкозы только замещением гидроксильной группы у второго атома углерода на атом фтора ^{18}F , ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (ФДГ), введенная внутривенно, повторяет начальный участок метаболического пути глюкозы, проникая из сосудистого русла в межклеточное пространство и затем внутрь клеток, где фосфорилируется гексокиназой [65]. Однако продукт реакции ^{18}F -ФДГ-6-фосфат, в отличие от глюкозы-6-фосфата, не вступает в дальнейшие реакции гликолиза и поэтому не может быстро покинуть клетки, которые ее накопили, что благоприятно сказывается как на ранней, так и более поздней визуализации [66]. ФДГ накапливается не только в самих очагах воспаления, но и в активированных лейкоцитах, которым необходимо большее количество энергии [67]. Попадая в очаги воспаления, лейкоциты лопаются и ФДГ, как и глюкоза, всасывается в клетки через мембрану с последующим фосфорилированием. Более того, согласно исследованию [68] по сравнению накопления в очагах воспаления разной природы ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ФДГ-лейкоцитов, было доказано, что меченые лейкоциты позволяли лучше визуализировать очаги воспаления.

Главным недостатком применения ^{18}F -ФДГ является необходимость наличия циклотрона, что уже подразумевает большие экономические затраты как на получение и приготовление РФП, так и на содержание персонала [69].

^{67}Ga -цитрат

Относительно дешевый и низкотоксичный комплекс цитрата с ^{67}Ga используется для визуализации очагов воспаления [70] и инфекций более 40 лет [71, 72]. Для ^{67}Ga -цитрата зачастую характерна визуализация костно-инфекционных и легочных воспалений, а также воспалительных процессов, связанных с ангиофиброзом, лимфогранулематозом, нодулярным склерозом, свежими репаративными изменениями в тканях, лимфаденопатией [73]. Долгие годы ^{67}Ga -цитрат использовали в качестве “золотого стандарта” для дифференциальной диагностики лихорадки неясного генеза (FUO, fever of unknown origin) [74].

Наиболее устойчивая степень окисления галлия в водных растворах составляет +3 [75]. В свободном состоянии катион Ga^{3+} может существовать в водном растворе только при $\text{pH} < 3,0$. В интервале pH от 3,0 до 7,0 Ga^{3+} , без присутствия стабилизирующих лигандов, постепенно гидролизуются с образованием нерастворимого гидроксида $\text{Ga}(\text{OH})_3$. При физиологическом pH крови (~7,4) $\text{Ga}(\text{OH})_3$ превращается в растворимый комплексный анион $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$. При этом возможно дости-

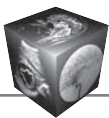
жение концентрации $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^- \sim 2,5 \cdot 10^{-6}$ моль/л без образования нерастворимого $\text{Ga}(\text{OH})_3$ [76].

Хотя механизм накопления ^{67}Ga -цитрата в воспаленных тканях до конца не изучен, известно, что после его внутривенного введения, происходит реакция перелигандирования, и он связывается с трансферрином (TF) плазмы крови, подобно железу [77, 78], что возможно благодаря сродству галлия к трансферрину на десять порядков выше в щелочной среде, чем к цитрату [79]. На сродство галлия к железосвязывающим белкам (трансферрину, лактоферрину, ферритину) указывали многие химики еще до внедрения галлия в биологическую и медицинскую практику [80–85].

Трансферрин в свою очередь, являясь белком острой фазы воспаления, доставляет галлий в патологические очаги через высокопроницаемые стенки сосудов и трансферриновые рецепторы CD71, которыми богаты не только опухолевые и воспалительные клетки, но и клетки почек, печени и костной ткани [86]. Затем pH внутри клеток резко снижается из-за работы протонно-ионных насосов и вследствие ацидоза, характерного для очагов воспаления, поэтому комплекс Ga-TF разрушается, высвобождая галлий для связывания с лактоферрином (Ga-LF) из погибающих лейкоцитов и бактериальными сидерофорами при инфекционно-воспалительных процессах, чьи комплексы более устойчивы при кислых значениях pH [87, 88].

Следует отметить, что описанный выше механизм накопления не является единственным. Ряд авторов указывали на сродство галлия к лактоферрину еще до достижения очагов воспаления, что означает первоочередное накопление галлия в лейкоцитах, а затем совместно в воспалении [89–91].

Вместе с тем чрезмерное связывание ^{67}Ga с трансферрином приводит к медленному клиренсу крови и соответственно более длительному периоду накопления в патологическом очаге ткани [92]. Следствием такого поведения является низкое отношение концентрации радионуклида в очаге воспаления к концентрации изотопа в циркулирующей крови в первые часы после введения, что приводит к неблагоприятным последствиям: необходимость откладывания процедуры сканирования пациента или лабораторного животного (на 48–72 ч) из-за нецелесообразности получения “нечитаемых” и неинформативных сцинтиграмм в первые часы после введения; в свою очередь длительный период ожидания сканирования лишает возможности оценки биораспределения и выведения препарата в не визуализируемых в первые часы органах (кишечник, легкие, сердце,



почки); длительный период циркуляции в крови большого количества ^{67}Ga -трансферрина приводит к получению пациентом высоких лучевых нагрузок, тем самым снижая показатель “эффективность/безопасность” препарата [93].

^{68}Ga -цитрат

РФП для ПЭТ-визуализации зачастую имеют в своем составе радионуклиды с дорогостоящим циклотронным способом получения. Однако развитие и распространение ПЭТ-центров в России и за рубежом, с одной стороны, и нехватка циклотронов в медицинских учреждениях с их дорогостоящей эксплуатацией, с другой стороны, подталкивают ученых и клиницистов к использованию более дешевых и доступных генераторных радионуклидов, одним из которых является изотоп галлия ^{68}Ga [94], получаемый из генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (ЗАО “Циклотрон”, Обнинск).

Одним из перспективных препаратов для ПЭТ-визуализации воспалений является ^{68}Ga -цитрат – аналог ^{67}Ga -цитрата. Однако описанные выше недостатки, связанные с чрезмерной аффинностью галлия к трансферрину, исключают возможность применения короткоживущего изотопа ($T_{1/2}$ (^{68}Ga) = 67,7 мин).

Одним из путей решения этой задачи предполагается введение дополнительных химических агентов, которые будут конкурировать с радиоактивным галлием в присоединении к трансферрину крови и на рецепторах тканей, таким образом, освобождая большое количество свободного радиоактивного галлия и делая его доступным для активного накопления в патологическом очаге и выведения мочевыделительной системой.

Известен способ с использованием скандия (III) в качестве селективного агента конкурентного связывания с белками крови [95], однако введение скандия человеку привело к тяжелой гемолитической анемии [96].

Известны способы с добавлением солей стабильного Ga к препарату ^{67}Ga -цитрата, когда может быть достигнута удовлетворительная визуализация уже через небольшой временной интервал после введения [97, 98]. Однако необходимое количество стабильного галлия для удовлетворительной визуализации зачастую является относительно большим по сравнению с тождественно безопасным с точки зрения нефротоксичности.

Также известен способ снижения накопления галлия в крови путем применения хелатирующего агента дефероксамина [99]. В результате комплекс галлия с дефероксамином выводится через почки быстрее, чем свободный галлий. Но, согласно цитируемой публикации, этот агент должен

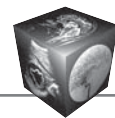
быть введен через 24 ч после инъекции радиоактивного галлия для того, чтобы свести к минимуму потерю накопления активности в очаге, что не решает проблему получения излишних лучевых нагрузок, а также ускорения процесса визуализации во времени с учетом периода полураспада при применении ^{68}Ga .

Учитывая, что наиболее близким к галлию по константе связывания с транспортными белками является трехвалентное железо [77], кроме того, схожими являются значения радиусов, электроотрицательности и потенциала ионизации этих ионов, было сделано предположение о возможности использования соединений трехвалентного железа для блокирования металлосвязывающей способности трансферрина крови. Кроме сходства между ионами галлия Ga^{3+} и железа Fe^{3+} , есть выгодная разница в их поведении *in vivo*: невозможность восстановления иона галлия до двухвалентного состояния, в отличие от железа, препятствует встраиванию ионов галлия Ga^{3+} в структуру гема, благодаря чему они не мешают нормальным физиологическим процессам оксигенации гемоглобина, миоглобина и цитохромов. При попадании в кровь ионы железа Fe^{3+} максимально насыщают металлосвязывающую способность трансферрина, после чего вероятность его связывания с изотопами галлия в разы падает.

Данный феномен положительно сказывается на совершенствовании ПЭТ-визуализации воспалений с применением перспективного и недорогого ^{68}Ga -цитрата.

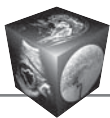
Заключение

Хотя инфекционные и воспалительные процессы могут быть визуализированы РФП без специфических механизмов накопления между агентом и тканью очага воспаления, эти методы все же имеют ограничения. Интраваскулярная диффузия молекул путем диффузии – медленный процесс, нуждающийся зачастую в высоких концентрациях РФП в крови, чтобы позволить ему достаточно накопиться в целевой ткани. Высокий уровень РФП в крови, однако, влечет за собой визуализацию фона изображения (background) вместе с хорошо перфузируемыми органами и тканями. Решением такой задачи является увеличение клиренса крови с помощью введения дополнительных химических агентов, как в случае с применением ^{68}Ga -цитрата. Кроме того, для хронических воспалительных процессов не характерна увеличенная сосудистая проницаемость клеток очага воспаления, что делает возможным визуализацию таких воспалений лишь РФП со специфическим механизмом накопления. В конце концов накопление неспецифических РФП



Радиофармпрепараты для визуализации воспалений

РФП	Механизм накопления	Преимущества	Недостатки
^{111}In - и $^{99\text{mTc}}$ -меченные иммуноглобулины и липосомы	Неспецифическое накопление за счет увеличенной сосудистой проницаемости	Четкая визуализация воспалений мягких тканей, более выгодные характеристики $^{99\text{mTc}}$ [20]	Неспецифическое накопление, визуализация через 24–48 ч, более высокие лучевые нагрузки с ^{111}In [24]
^{111}In - и $^{99\text{mTc}}$ -меченные лейкоциты	Увеличенный приток лейкоцитов	Относительно быстрая визуализация, хорошая диагностическая точность [30]	Сложное многостадийное приготовление, соблюдение строгой стерильности [39]
$^{99\text{mTc}}$ -меченные антитела агранулоцитов	Эндотелиальная активация связывания с антигеном	Легкое приготовление, выгодные характеристики $^{99\text{mTc}}$, быстрая визуализация [40]	Высокий уровень накопления в почках и костном мозге, высокая стоимость [48]
$^{99\text{mTc}}$ - и ^{123}I -меченные интерлейкины	Увеличенный приток мононуклеарных клеток	Относительно быстрая визуализация [49]	Высокая цитотоксичность даже в малых дозах введения, высокая стоимость [57]
^{111}In -меченные хемотаксические пептиды	Рецепторспецифичное взаимодействие	Высокий уровень накопления в воспалении [52]	
$^{99\text{mTc}}$ - и ^{18}F -меченные фторхинолоны	Аффинность к микроорганизмам	Накопление исключительно в инфекционных очагах воспаления [60]	Быстрое выведение из очагов воспаления [63]
^{18}F -ФДГ	Увеличенная метаболическая активность	ПЭТ-визуализация, низкая токсичность [64] приготовление [69]	Циклотронный способ получения ^{18}F , сложное многостадийное
Цитрат ^{67}Ga	Неспецифическое накопление за счет увеличенной сосудистой проницаемости	Низкая токсичность, легкое приготовление [70]	Неспецифическое накопление, высокие лучевые нагрузки, циклотронный способ получения ^{67}Ga [77]
^{68}Ga		ПЭТ-визуализация, низкая токсичность, легкое приготовление, генераторный способ получения ^{68}Ga [94]	Неспецифическое накопление

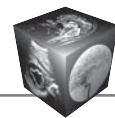


в очагах посредством увеличенной сосудистой проницаемости – результат общего признака между воспалительным и инфекционно-воспалительными процессами, что не позволяет идентифицировать его нозологию и визуально отличать асептическое воспаление от септического. Однако необходимо подчеркнуть, что накопление специфических РФП в очагах в некоторой степени все же обусловлено неспецифическим путем проникновения. Такой механизм имеет особое значение в оценке функциональной пригодности новых РФП, так как неспецифическое накопление может быть ошибочно интерпретировано как специфическое.

Таким образом, если на сегодняшний день не существует “идеального” РФП для визуализации воспалений, то, как было сказано выше, многолетний мировой опыт использования таких меченых агентов и их конкретные позитивные результаты являются основанием в предоставлении достаточного количества инфламатотропных препаратов для независимого выбора применения того или иного агента (см. таблицу). Выбор РФП зависит не только от вида воспаления и его фазы, но и от индивидуального предпочтения пациента (стоимость препарата), а также от оценки токсических и побочных эффектов при применении определенного РФП. Следует отметить, что визуализация воспалительного процесса не является его диагнозом – для постановки диагноза необходимо иметь полный анамнез патологического процесса, подтверждающийся множеством других медицинских мероприятий, однако визуализация является важным источником необходимой информации.

Список литературы / References

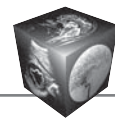
1. Stephenson T.J. Inflammation. General and systematic pathology; Ed. J.C.E. Elsevier. London: Underwood, 2004. 202–220.
2. Boerman O.C., Dams E.T.M., Oyen W.J.G. et al. Radiopharmaceuticals for scintigraphic imaging of infection and inflammation. *Inflamm. Res.* 2001; 50: 55–64.
3. Cortens F.H.M., van der Meer J.W.M. Nuclear medicine's role in infection and inflammation. *Lancet.* 1999; 354 (28): 765–770.
4. Phelps M.E. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97: 9226–9231.
5. Bloomfield P.M., Rajeswaran S., Spinks T.J. et al. The design and physical characteristics of a small animal positron emission tomograph. *Phys. Med. Biol.* 1995; 40: 1105–1126.
6. Barrett J.A., Cheesman E.H., Harris T.D. et al. Radiopharmaceuticals for imaging infection and inflammation. *US 6416733.* 1998.
7. Laverman P., Bleeker-Rovers C.P., Corstens F.H.M. et al. Development of Infection and Inflammation Targeting Compounds. *Curr. Radiopharm.* 2008; 1: 42–48.
8. Варламова Н.В., Скуридин В.С., Сазонова С.И. Получение и медико-биологические испытания меченого технецием-99m норфлоксацина гидрохлорида. *Бюллетень сибирской медицины.* 2010; 6: 108–116. Varlamova N.V., Skuridin V.S., Sazonova S.I. Obtaining and biomedical testing ^{99m}Tc -labeled norfloxacin hydrochloride. *Bull. Sib. Meditsini.* 2010; 6: 108–116. (In Russian)
9. Rennen H.J.J., Boerman O.C., Oyen W.J.G., Corstens F.H.M. Scintigraphic Imaging of Inflammatory Processes. *Curr. Med. Chem.* 2002; 1: 63–75.
10. Завадовская В.Д., Килина О.Ю., Куражов А.П. и др. Сцинтиграфия с таллием-199-хлоридом в выявлении воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. *Медицинская визуализация.* 2003; 3: 102–105. Zavadovskaya V.D., Kilina O.Yu., Kurazhov A.P. et al. ^{199}Tl -chloride-scintigraphy in the diagnosis of inflammatory diseases of locomotor system. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2003; 3: 102–105. (In Russian)
11. Завадовская В.Д., Килина О.Ю., Синилкин И.Г. и др. Сцинтиграфическая диагностика остеомиелита. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2004; 49 (1): 63–70. Zavadovskaya V.D., Kilina O.Yu., Sinilkin I.G. et al. Scintigraphy diagnosis of osteomyelitis. *Meditsinskaya radiologiya i Radiatsionnaya bezopasnost.* 2004; 49 (1): 63–70. (In Russian)
12. Завадовская В.Д., Килина О.Ю., Дамбаев Г.Ц. Радионуклидные методы исследования в диагностике хронического остеомиелита. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2007; 52 (3): 54–60. Zavadovskaya V.D., Kilina O.Yu., Dambaev G.Ts. et al. Nuclear Medicine Methods in Diagnosis of Chronic Osteomyelitis. *Meditsinskaya radiologiya i Radiatsionnaya bezopasnost.* 2007; 52 (3): 54–60. (In Russian)
13. Сазонова С.И., Лишманов Ю.Б. Радиофармпрепараты для сцинтиграфической визуализации очагов воспаления. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2007; 52 (4): 73–82. Sazonova S.I., Lishmanov Yu.B. Radiopharmaceuticals for scintigraphic visualization of inflammation foci. *Meditsinskaya radiologiya i Radiatsionnaya bezopasnost.* 2007; 52 (4): 73–82. (In Russian)
14. Завадовская В.Д., Зоркальцев М.А., Килина О.Ю. и др. Сравнение возможностей трехфазной сцинтиграфии и сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в диагностике остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы. *Радиология-практика.* 2012; 1: 4–12. Zavadovskaya V.D., Zorkaltsev M.A., Kilina O.Yu. et al. Comparison of three phase scintigraphy and scintigraphy with labeled leukocytes in the diagnosis of osteomyelitis in patients with diabetic foot syndrome. *Radiologiya-Praktika.* 2012; 1: 4–12. (In Russian)
15. Сазонова С.И., Варламова Н.В., Лишманов Ю.Б. Использование меченых ^{99m}Tc антибактериальных препаратов для сцинтиграфической диагностики инфекционного воспаления. *Российский медицинский журнал.* 2013; 2: 39–42. Sazonova S.I., Varlamova N.V., Lishmanov Yu.B. Using ^{99m}Tc -labeled antimicrobial pharmaceutical for scintigraphic diagnosis of infection. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 2: 39–42. (In Russian)



16. Rubin R.H., Young L.S., Hansen W.P. et al. Specific and nonspecific imaging of localized Fisher immunotype 1 *Pseudomonas aeruginosa* infection with radiolabeled monoclonal antibody. *J. Nucl. Med.* 1988; 29 (5): 651–656.
17. Fischman A.J., Rubin R.H., White J.A. et al. Localization of Fc and Fab fragments of nonspecific polyclonal IgG at focal sites of inflammation. *J. Nucl. Med.* 1990; 31 (7): 1199–1205.
18. Morrel E.M., Tompkins R.G., Fischman A.J. et al. Imaging infections with antibodies. A quantitative autoradiographic analysis. *J. Immunol. Meth.* 1990; 130: 39–48.
19. Fischman A.J., Fucello A.J., Pellegrino-Gensey J.L. et al. Effect of carbohydrate modification on the localization of human polyclonal IgG at focal sites of bacterial infection. *J. Nucl. Med.* 1992; 33 (7): 1378–1382.
20. Dams E.T.M., Oyen W.J.G., Boerman O.C. et al. Technetium-99m labeled tohuman immunoglobulin G through the nicotinylnyl hydrazone derivative: a clinical study. *J. Nucl. Med.* 1998; 39 (1): 119–124.
21. Oyen W.J.G., Claessens R.A., van der Meer J.W.M. et al. Indium-111-labeled human nonspecific immunoglobulin G: a new radiopharmaceutical for imaging infectious and inflammatory foci. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 14: 1110–1118.
22. Buscombe J.R., Oyen W.J.G., Grant A. et al. Indium-111-labeled human polyclonal immunoglobulin: identifying focal infection in patients positive for human immunodeficiency virus (HIV). *J. Nucl. Med.* 1993; 34 (10): 1621–1625.
23. Mairal L., Lima P.D., Martin C. J. et al. Simultaneous administration of ¹¹¹In-human immunoglobulin and ^{99m}Tc-HMPAO labelled leukocytes in inflammatory bowel disease. *Eur. J. Nucl. Med.* 1995; 22: 664–670.
24. Nijhof M.W., Oyen W.J.G., van Kampen A. et al. Evaluation of infections of the locomotor system with indium-111-labeled human IgG scintigraphy. *J. Nucl. Med.* 1997; 38 (8): 1300–1305.
25. Dams E.T.M., Corstens F.H.M. Lessons for medicine and nuclear medicine research. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999; 26: 311–313.
26. Boerman O.C., Storm G., Oyen W.J.G. et al. Sterically stabilized liposomes labeled with Indium-111 to image focal infection. *J. Nucl. Med.* 1995; 36 (9): 1639–1644.
27. Laverman P., Dams E.T.M., Oyen W.J.G. et al. A novel method to label liposomes with ^{99m}Tc by the hydrazone nicotinylnyl derivative. *J. Nucl. Med.* 1999; 40 (1): 192–197.
28. Dams E.T.M., Oyen W.J.G., Boerman O.C. et al. ^{99m}Tc-PEG liposomes for the scintigraphic detection of infection and inflammation: clinical evaluation. *J. Nucl. Med.* 2000; 41 (4): 622–630.
29. Brouwers A.H., de Jong D.J., Dams E.T.M. et al. Tc-99m-PEG-liposomes for the evaluation of colitis in Crohn's disease. *J. Drug Targeting.* 2000; 8 (4): 225–233.
30. Davina K. Hughes Nuclear Medicine and Infection Detection: The Relative Effectiveness of Imaging with ¹¹¹In-Oxine-, ^{99m}Tc-HMPAO-, and ^{99m}Tc-Stannous Fluoride Colloid-Labeled Leukocytes and with ⁶⁷Ga-Citrate. *J. Nucl. Med. Technol.* 2003; 31: 196–201.
31. Datz F.L., Thorne D.A. Effect of chronicity of infection on the sensitivity of the In-111-labeled leukocyte scan. *Am. J. Roentgenol.* 1986; 147: 809–812.
32. Datz F.L. Indium-111-labeled leukocytes for the detection of infection: current status. *Semin. Nucl. Med.* 1994; 24: 92–109.
33. Mc Afee J.G., Thakur M.L. Survey of radioactive agents for the in vitro labeling of phagocytic leucocytes. I Soluble agents. II Particles. *J. Nucl. Med.* 1976; 17(6): 480–492.
34. Peters A.M., Osman S., Henderson B.L. et al. Clinical experience with ^{99m}Tc-hexamethylpropylene-amineoxime for labeling leucocytes and imaging inflammation. *Lancet.* 1986; 198: 946–949.
35. Vinjamuri S., Hall A.V., Solanki K.K. et al. Comparison of ^{99m}Tc-Infecton imaging with radiolabelled white-cell imaging in the evaluation of bacterial infection. *Lancet.* 1996; 347: 233–235.
36. Britton K., Vinjamuri S., Hall A.V. et al. Clinical evaluation of ^{99m}Tc infecton for the localization of bacterial infection. *Eur. J. Nucl. Med.* 1997; 24: 553–556.
37. Hall A.V., Solanki K.K., Vinjamuri S. et al. Evaluation of the efficacy of ^{99m}Tc-Infecton, a novel agent detecting sites of infection. *J. Clin. Pathol.* 1998; 51: 215–219.
38. Bennink R., Peeters M., D'Haens G. et al. Tc-99m HMPAO white blood cell scintigraphy in the assessment of the extent and severity of an acute exacerbation of ulcerative colitis. *Clin. Nucl. Med.*, 2001; 26: 99–104.
39. Lange J.M.A., Boucher C.A.B., Hollak C.E.M. et al. Failure of zidovudine prophylaxis after accidental exposure to HIV-1. *N. Eng. J. Med.* 1990; 323: 915–916.
40. Becker W., Saptogino A., Wolf F. The single late Tc-99m granulocyte antibody scan in inflammatory diseases. *Nucl. Med. Commun.* 1992; 13: 186–192.
41. Hasler P.H., Novak-Hofer I., Blauenstein P., Schubiger P.A. The *in vivo* binding behaviour of an I-123 labelled anti-granulocytes antibody (Granuloszint). *Prog. Clin. Biol. Res.* 1990; 355: 299–309.
42. Barron B., Hanna C., Passalacqua A.M. et al. Rapid diagnostic imaging of acute, nonclassic appendicitis by leukoscintigraphy with sulesomab, a technetium-99m-labeled antigranulocyte antibody Fab'fragment. *Surgery.* 1999; 125: 288–296.
43. Thakur M.L., Marcus C.S., Henneman P. et al. Imaging inflammatory diseases with neutrophil-specific technetium-99m-labeled monoclonal antibody anti-SSEA-1. *J. Nucl. Med.* 1996; 37 (11): 1789–1795.
44. Kipper S.L., Rypins E.B., Evans D.G. et al. Neutrophil-specific ^{99m}Tc-labeled anti-CD15 monoclonal antibody imaging for diagnosis of equivocal appendicitis. *J. Nucl. Med.* 2000; 41 (3): 449–455.
45. Becker W., Borst U., Fischbach W. et al. Kinetic data of in vivo labeled granulocytes in humans with a murine Tc-99m-labelled monoclonal antibody. *Eur. J. Nucl. Med.* 1989; 15: 361–366.
46. Becker W., Goldenberg D.M., Wolf F. The use of monoclonal antibodies and antibody fragments in the imaging of infectious lesions. *Semin. Nucl. Med.* 1994; 24 (2): 142–153.
47. Papos M., Nagy F., Narai G. et al. Anti-granulocyte immunoscintigraphy and [^{99m}Tc]hexamethylpropylene-amine-oxime-labeled leukocyte scintigraphy in inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* 1996; 41: 412–420.
48. Segarra I., Roca M., Baliellas L. et al. Granulocyte-specific monoclonal antibody technetium-99m-BW 250/183 and indium-111 oxine-labelled leukocyte scintigraphy in inflammatory bowel disease. *Eur. J. Nucl. Med.* 1991; 18: 715–719.
49. Fischman A.J., Pike M.C., Kroon D. et al. Imaging focal sites of bacterial infection in rats with indium-111-labeled



- chemotactic peptid analogs. *J. Nucl. Med.* 1991; 32 (3): 483–491.
50. Babich J.W., Graham W., Barrow S.A. et al. Technetium-99m-labeled chemotactic peptides: comparison with indium 111-labeled white blood cells for localizing acute bacterial infection in the rabbit. *J. Nucl. Med.* 1993; 34 (12): 2176–2181.
 51. Fischman A.J., Rauh D., Solomon H. et al. *In vivo* bioactivity and biodistribution of chemotactic peptide analogs in nonhuman primates. *J. Nucl. Med.* 1993; 34 (12): 2130–2134.
 52. Pollak A., Goodbody A.E., Ballinger J.R. Imaging inflammation with ^{99m}Tc-labelled chemotactic peptides: analogues with reduced neutropenia. *Nucl. Med. Commun.* 1996; 17: 132–135.
 53. Toda A., Yokomizo T., Shimizu T. Leukotriene B4 receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2002; 68 (69): 575–585.
 54. Kontoyiannis D.P., Bodey G.P. Invasive aspergillosis in 2002: an update. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2002; 21: 161–172.
 55. van Eerd J.E.M., Rennen H.J.J., Oyen W.J.G. et al. Scintigraphic Detection of Pulmonary Aspergillosis in Rabbits with a Radiolabeled Leukotriene B4 Antagonist. *J. Nucl. Med.* 2004; 45 (10): 1747–1753.
 56. van der Laken C.J., Boerman O.C., Oyen W.J.G., van de Ven M.T.P. et al. Imaging of infection in rabbits with radioiodinated interleukin-1 (a and b), its receptor antagonist and a chemotactic peptide: a comparative study. *Eur. J. Nucl. Med.* 1998; 25: 347–352.
 57. Gross M.D., Shapiro B., Fig L.M. et al. Imaging of human infection with ¹³¹I-labeled recombinant human interleukin-8. *J. Nucl. Med.* 2001; 42 (11): 1656–1659.
 58. Bleeker-Rovers C.P., Rennen H.J., Boerman O.C. et al. ^{99m}Tc-labeled interleukin 8 for the scintigraphic detection of infection and inflammation: first clinical evaluation. *J. Nucl. Med.* 2007; 48 (3): 337–343.
 59. Bounds S.J., Walters J.D., Nakkulka R.J. Fluoroquinolone transport by human monocytes: characterization and comparison to other cells of myeloid lineage. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44: 2609–2614.
 60. Britton K.E., Wareham D.W., Das S.S. et al. Imaging bacterial infection with ^{99m}Tc-ciprofloxacin (Infection). *J. Clin. Pathol.* 2002; 55 (9): 817–823.
 61. Durack D.T., Lukes A.S., Bright D.K. et al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am. J. Med.* 1994; 96: 200–209.
 62. Sonmezoglu K., Sonmezoglu M., Halac M. et al. Usefulness of ^{99m}Tc-ciprofloxacin (Infection) scan in diagnosis of chronic orthopedic infections: comparative study with ^{99m}Tc-HMPAO leukocyte scintigraphy. *J. Nucl. Med.*, 2001; 42 (4): 567–574.
 63. Fischman A.J., Livni E., Babich J.W. et al. Pharmacokinetics of [¹⁸F]Fleroxacin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis and complicated urinary tract infection studied by positron emission tomography. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996; 40 (3): 659–664.
 64. Sugawara Y., Braun D.K., Kison P.V. et al. Rapid detection of human infections with fluorine-18 fluorinated deoxyglucose and positron emission tomography: preliminary results. *Eur. J. Nucl. Med.* 1998; 25 (9): 1238–1243.
 65. Sugawara Y., Gutowski T.D., Fisher S.J. et al. Uptake of positron emission tomography tracers in experimental bacterial infections: a comparative biodistribution study of radiolabeled FDG, thymidine, L-methionine, ⁶⁷Ga-citrate and ¹²⁵I-HSA. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999; 26 (4): 333–341.
 66. Mortelmans J., De Caestecker J., Maes A. et al. Diagnostic role of whole body FDG PET in patients with fever of unknown origin (FUO). *J. Nucl. Med.* 1990; 40 (Suppl. 5): 201.
 67. Yamada S., Kubota K., Kubota R. et al. High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *J. Nucl. Med.* 1995; 36 (7): 1301–1306.
 68. Pellegrino D., Bonab A.A., Dragotakes S.C. et al. Inflammation and Infection: Imaging properties of ¹⁸F-FDG-labeled white blood cells versus ¹⁸F-FDG. *J. Nucl. Med.* 2005; 46 (9): 1522–1530.
 69. Guhlmann A., Brecht K.D., Suger G. et al. Fluorine-18-FDG PET and technetium-99m antigranulocyte scintigraphy in chronic osteomyelitis. *J. Nucl. Med.* 1998; 39 (12): 2145–2152.
 70. Palestro C.J. The current role of gallium imaging in infection. *Semin. Nucl. Med.* 1994; 24: 128–141.
 71. Lavender J.P., Lowe J., Barker J.R. et al. Gallium 67 citrate scanning in neoplastic and inflammatory lesions. *Br. J. Radiol.* 1971; 44: 361–366.
 72. Ito Y., Okuyama S., Awano T. et al. Diagnostic evaluation of Ga-67 scanning of lung cancer and other diseases. *Radiology.* 1971; 101: 355–362.
 73. Куражов А.П., Завадовская В.Д., Чойнзонов Е.Л. и др. Возможности использования неспецифических опухоротропных индикаторов ^{99m}Tc-МИБИ, ⁶⁷Ga-цитрата и ¹⁹⁹Tl-хлорида для дифференциальной диагностики злокачественных опухолей. *Сибирский онкологический журнал.* 2012; 5 (53): 5–11.
 74. Kurazhov A.P., Zavadovskaya V. D., Choynozov E.L. et al. Using possibility of nonspecific tumor indicators ^{99m}Tc-MIBI, ⁶⁷Ga-citrate and ¹⁹⁹Tl-chloride for differential diagnostics of malignant tumors. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal.* 2012; 5 (53): 5–11. (In Russian)
 75. Staab E.V., McCartney W.H. Role of Gallium 67 in inflammatory disease. *Semin. Nucl. Med.* 1978; 8: 219–234.
 76. Bartholoma D., Louie A.S., Valliant J.F., Zubieta J. Technetium and Gallium Derived Radiopharmaceuticals: Comparing and Contrasting the Chemistry of Two Important Radiometals for the Molecular Imaging Era. *Chem. Rev.* 2010; 110: 2903–2920.
 77. Green M.A., Welch M.J. Gallium radiopharmaceutical chemistry. *Int. J. Rad. Appl. Instrum.* 1989; 16: 435–438.
 78. Harris W.R., Pecoraro V.L. Thermodynamic binding constants for gallium transferrin. *Biochem J.* 1983; 22: 292–299.
 79. Martinez J.L., Delgado-Iribarren A., Baquero F. Mechanisms of iron acquisition and bacterial virulence. *FEMS Microbiol. Rev.* 1990; 75: 45–56.
 80. Moerlein S.M., Welch M.J. The chemistry of gallium and indium as related to radiopharmaceutical production. *Int. J. Nucl. Med. Biol.* 1981; 8: 277–287.
 81. Hartman R.E., Hayes R.L. The binding of gallium by blood serum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1969; 168: 193–198.
 82. Gunasekera S.W., King L.J., Lavender P.J. The behavior of tracer gallium-67 towards serum proteins. *Clin. Chim. Acta.* 1972; 39: 401–406.
 83. Hara T. On the binding of gallium to transferrin. *Int. J. Nucl. Med. Biol.* 1974; 1: 152–154.



83. Larson S.M., Allen D.R., Rasey J.S., Grunbaum Z. Kinetics of binding of carrier-free Ga-67 to human transferrin. *J. Nucl. Med.* 1978; 19 (11): 1245–1249.
84. Hoffer R. Gallium: mechanisms. *J. Nucl. Med.* 1980; 21 (3): 282–285.
85. Vallabhajosula S.R., Harwig J.F., Siemsen J.K., Wolf W. Radio gallium localization in tumors: blood binding and transport and the role of transferrin. *J. Nucl. Med.* 1980; 21 (5): 650–656.
86. Larson S.M., Rasey J.S., Allen D.R., Nelson N.J. A transferrin-mediated uptake of gallium-67 by EMT-6 sarcoma. I. Studies in tissue culture. *J. Nucl. Med.* 1979; 20 (8): 837–842.
87. Gelrud L.G., Arsenau J.C., Milder M.S. The kinetics of ⁶⁷Ga incorporation into inflammatory lesions: experimental and clinical studies. *J. Lab. Clin. Med.* 1974; 83: 489–495.
88. Ando A., Nitta K., Ando I. et al. Mechanism of gallium 67 accumulation in inflammatory tissue. *Eur. J. Nucl. Med.* 1990; 17: 21–27.
89. Weiner R., Hoffer P.B., Thakur M.L. Lactoferrin: Its role as a Ga-67 binding protein in polymorphonuclear leukocytes. *J. Nucl. Med.* 1981; 22 (1): 32–37.
90. Bernstein L.R. Mechanisms of therapeutic activity for gallium. *Pharmacol. Rev.* 1998; 50: 665–682.
91. Love C., Palestro C. J. Radionuclide Imaging of Infection. *J. Nucl. Med. Technol.* 2004; 32: 47–57.
92. Tsan M.F. Mechanism of gallium-67 accumulation in inflammatory lesions. *J. Nucl. Med.* 1985; 26 (1): 88–92.
93. Weiner R. The role of transferrin and other receptors in the mechanism of ⁶⁷Ga localization. *Int. J. Rad. Appl. Instrum.* 1990; 17: 141–149.
94. Audi G., Bersillon O., Blachot J.A. et al. The Nubase evaluation of nuclear and decay properties. *Nucl. Phys. A.* 2003; 729 (1): 3–128.
95. Hayes R.L., Byrd B.L., Rafter J., Carlton J.E. The Effect of Scandium on the Tissue Distribution of Ga-67 in Normal and Tumor-Bearing Rodents. *J. Nucl. Med.* 1980; 21 (4): 361–365.
96. Hayes R.L., Edwards C.L. The Effect of Stable Scandium on Red Blood Cells and on the Retention and Excretion of ⁶⁷Ga in Humans. *South. Med. J.* 1973; 66 (12): 1339–1340.
97. Bruner H.D., Hayes R.L., Perkinson J.D. A study of gallium-72-X. Preliminary data on gallium-67. *Radiology.* 1953; 61: 602–603.
98. Kriegel H. Biokinetics and metabolism of radio gallium. *Nucl. Med.* 1984; 23: 53–57.
99. Oster Z.H., Som P., Sacker D.F., Atkins H.L. The Effects of Deferoxamine Mesylate on Gallium-67 Distribution in Normal and Abscess-Bearing Animals: Concise Communication. *J. Nucl. Med.* 1980; 21(5): 421–425.