

А.В. Озерская<sup>1,2</sup>, О.Н. Бадмаев<sup>1</sup>, Н.В. Шепелевич<sup>1</sup>, Н.А. Токарев<sup>1</sup>, С.Ю. Липайкин<sup>1</sup>, Н.Г. Чанчикова<sup>1</sup>,  
Н.А. Лузан<sup>2</sup>, А.А. Кошманова<sup>2</sup>, Т.Н. Замай<sup>2,3</sup>, И.И. Воронковский<sup>2</sup>, А.С. Лунёв<sup>4</sup>, А.С. Кичкайло<sup>2,3</sup>

## ОЦЕНКА РАДИАЦИОННОЙ НАГРУЗКИ НА ОРГАНЫ И ТКАНИ ОТ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ АПТАМЕРА ДЛЯ ПЭТ/КТ ВИЗУАЛИЗАЦИИ РАКА ЛЕГКИХ

<sup>1</sup> Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск

<sup>2</sup> Красноярский государственный медицинский университет  
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

<sup>3</sup> Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, Красноярск

<sup>4</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Анастасия Витальевна Озерская, e-mail: eninaav@mail.ru

### РЕФЕРАТ

**Введение:** Аптамеры, выступающие в качестве основы для радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) на основе углерода-11, зарекомендовали себя как высокочувствительные и специфичные агенты для визуализации опухолевых очагов и их метастазов. Однако отсутствие знаний о закономерностях их метаболизма в организме и радиационной нагрузки на органы в значительной степени препятствует их клиническому применению. Чтобы заполнить этот пробел, было проведено исследование биораспределения РФЛП на основе аптамера LC-18 и углерода-11, а также оценка радиационной нагрузки на органы и ткани *in vivo* у мышей.

**Цель:** Оценить дозы радиационного облучения органов, тканей и всего тела при внутривенном введении радиофармацевтического препарата на основе аптамера LC-18, меченного углеродом-11, для получения сведений о безопасности его дальнейшего применения в целях диагностики методом ПЭТ/КТ.

**Материал и методы:** В исследовании использован комплекс  $^{11}\text{CH}_3\text{-LC-18}$ , полученный в лаборатории горячего синтеза отделения ПЭТ Центра ядерной медицины ФСНКЦ на модуле синтеза Synthra MeIPlus из аптамера, модифицированного тиоловой группой. Оценку поглощенных доз после однократного внутривенного введения препарата проводили на десяти здоровых линейных ICR мышах ( $31,2 \pm 3,9$  г) обоего пола (мыши получены из вивария КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России). Активность препарата, аккумулированного в органах и тканях, определяли радиометрически с использованием Dose Calibrator ISOMED 2010. Данные о биораспределении комплекса  $^{11}\text{CH}_3\text{-LC-18}$  в организме мышей экстраполировали на стандартизованную модель организма человека для расчета поглощенных доз в тканях и во всем теле.

**Результаты:** По результатам расчетов, проведенных в программе OLINDA/EXM 1.0, установлено, что наибольшие поглощенные дозы при введении 200 МБк радиофармацевтического препарата отмечаются в тонкой кишке ( $3,67 \pm 0,40$  мГр), почках ( $2,68 \pm 0,32$  мГр), печени ( $2,00 \pm 0,16$  мГр), селезенке ( $1,42 \pm 0,17$  мГр) и на стенках желудка ( $1,35 \pm 0,14$  мГр). Наименьшее накопление отмечается в коже ( $0,48 \pm 0,05$  мГр), головном мозге ( $0,51 \pm 0,06$  мГр) и щитовидной железе ( $0,58 \pm 0,06$  мГр). Установлено, что экстраполированные поглощенные дозы не превышают пороговых значений, отмеченных НКДАР ООН и МКРЗ, и не наносят вреда организму.

**Заключение:** Рассчитанные прогностические значения поглощенных доз в органах и тканях позволяют сделать вывод о безопасности исследованного радиофармацевтического препарата на основе аптамера LC-18, меченного углеродом-11.

**Ключевые слова:** ПЭТ, РФЛП, аптамеры, углерод-11, поглощенные дозы, мыши

**Для цитирования:** Озерская А.В., Бадмаев О.Н., Шепелевич Н.В., Токарев Н.А., Липайкин С.Ю., Чанчикова Н.Г., Лузан Н.А., Кошманова А.А., Замай Т.Н., Воронковский И.И., Лунёв А.С., Кичкайло А.С. Оценка радиационной нагрузки на органы и ткани от радиофармацевтического препарата на основе аптамера для ПЭТ/КТ визуализации рака легких // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 1. С. 102–108. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-102-108

A.V. Ozerskaya<sup>1,2</sup>, O.N. Badmaev<sup>1</sup>, N.V. Shepelevich<sup>1</sup>, N.A. Tokarev<sup>1</sup>, S.Y. Lipaikin<sup>1</sup>, N.G. Chanchikova<sup>1</sup>,  
N.A. Luzan<sup>2</sup>, A.A. Koshmanova<sup>2</sup>, T.N. Zamay<sup>2,3</sup>, I.I. Voronkovskii<sup>2</sup>, A.S. Lunev<sup>4</sup>, A.S. Kichkailo<sup>2,3</sup>

## Assessment of Radiation Burden on Organs and Tissues from the Aptamer-Based Radiopharmaceutical for PET/CT Imaging of Lung Cancer

<sup>1</sup> Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup> Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

<sup>3</sup> Krasnoyarsk Science Center, Krasnoyarsk, Russia

<sup>4</sup> A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: A.V. Ozerskaya, e-mail: eninaav@mail.ru

### ABSTRACT

Aptamers acting as the basis for radiopharmaceutical drugs based on carbon-11 have proven themselves to be highly sensitive and specific agents for imaging tumors and metastases. However, the lack of knowledge about the patterns of their metabolism in the body and

the radiation exposure on organs significantly hinders their clinical use. To fill this gap, a study of the biodistribution of a radiopharmaceutical based on the carbon-11 radiolabeled aptamer LC-18, as well as an assessment of the radiation exposure on organs and tissues *in vivo* were carried out.

**Purpose:** To evaluate the doses of radiation to organs, tissues and the whole body during intravenous administration of a radiopharmaceutical based on the carbon-11 radiolabeled LC-18 aptamer to obtain information on the safety of its further application in PET/CT diagnostics.

**Material and methods:**  $^{11}\text{CH}_3$ -LC-18 complex was obtained in the laboratory of the Center for Nuclear Medicine of the FSRCC FMBA of Russia. Absorbed and effective doses of the drug accumulated in organs and tissues of mice were determined radiometrically. To calculate absorbed doses in organs and tissues data on the biodistribution of the  $^{11}\text{CH}_3$ -LC-18 complex in mice were extrapolated to a model of the human body.

**Results:** According to the calculations it was found that the highest absorbed doses after administration of 200 MBq of a radiopharmaceutical were noted in the small intestine ( $3.67 \pm 0.40$  mGy), kidneys ( $2.68 \pm 0.32$  mGy), liver ( $2.00 \pm 0.16$  mGy), spleen ( $1.42 \pm 0.17$  mGy) and on the walls of the stomach ( $1.35 \pm 0.14$  mGy). The lowest accumulation was observed in the skin ( $0.48 \pm 0.05$  mGy), brain ( $0.51 \pm 0.06$  mGy) and thyroid gland ( $0.58 \pm 0.06$  mGy). The extrapolated absorbed doses do not exceed the thresholds noted by the UNSCEAR and ICRP.

**Conclusion:** The calculated predictive values of the absorbed doses in organs and tissues allow us to draw a conclusion about the safety of the studied radiopharmaceutical based on the carbon-11 labeled aptamer LC-18.

**Keywords:** PET, Radiopharmaceuticals, aptamers, carbon-11, absorbed doses, mice

**For citation:** Ozerskaya AV, Badmaev ON, Shepelevich NV, Tokarev NA, Lipaikin SY, Chanchikova NG, Luzan NA, Koshmanova AA, Zamay TN, Voronkovskii II, Lunev AS, Kichkailo AS. Assessment of Radiation Burden on Organs and Tissues from the Aptamer-Based Radiopharmaceutical for PET/CT Imaging of Lung Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):102–108. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-102-108

## Введение

ДНК-нанотехнологии, позволяющие получать функциональные олигонуклеотиды, широко используются в молекулярной диагностике и адресной терапии онкозаболеваний [1]. Аптамеры, одноцепочечные молекулы нуклеиновых кислот, которые складываются в уникальные трехмерные структуры с сайтами связывания лигандов и взаимодействуют с желаемой мишенью за счет водородных связей, комплементарности формы и зарядов [2], играют жизненно важную роль в прецизионной медицине рака [3].

Аптамеры можно легко синтезировать с помощью химических реакций, что делает их своего рода искусственными химическими антителами с низкой стоимостью и вариабельностью от партии к партии, обратимыми свойствами сворачивания и низкой иммуногенностью [4]. Простота химических модификаций позволила синтезировать на основе аптамеров радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП), меченные углеродом-11 [5, 6], галлием-68 (с использованием хелатирующего агента NOTA (2,2',2''-(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triyl)triacetic acid)) и другими радиотрейсерами [7]. Однако отсутствие знаний о закономерностях метаболизма подобных РФЛП в организме и радиационной нагрузки на органы в значительной степени препятствует их клиническому применению.

Позитронно-эмиссионная томография – метод, основанный на использовании препаратов, содержащих ультракороткоживущие радионуклиды, претерпевающие позитронный распад, играет важную роль в современных реалиях медицинской диагностики. ПЭТ позволяет изучать важнейшие физиологические функции организма на клеточно-молекулярном уровне, фиксировать тонкие биохимические процессы, лежащие в основе различных патологических состояний, проводить диагностику и качественную оценку онкологических, психоневрологических и кардиологических заболеваний [8]. В настоящее время с целью увеличения селективности препаратов по отношению к исследуемым органам и тканям, уменьшения дозовой нагрузки пациента и частоты введения препаратов в организм активно создаются и исследуются новые РФЛП на основе аптамеров, олигонуклеотидных молекул, способных к специфическому связыванию с определёнными молекулами-мишенями [9].

Как и в случае традиционных лекарственных препаратов, для внедрения нового РФЛП в клиническую практику необходимо доказать безопасность разрабатываемого препарата на этапе доклинических испытаний с использованием лабораторных животных и экстраполировать полученные результаты на организм человека. Вопрос об экстраполяции результатов исследований – один из наиболее сложных вопросов радиобиологии и ядерной медицины, который до настоящего времени окончательно не решен. Тем не менее, запросы современной практики дозиметрических исследований настоятельно требуют поиска его решения для формализации коэффициентов подобия, позволяющих экстраполировать результаты радиобиологических экспериментов, полученных на лабораторных животных, для оценки безопасности радиофармацевтических препаратов при проведении доклинических исследований. Наличие многих сходных черт в анатомическом строении и функциональной деятельности органов и тканей, течении основных биологических процессов и ответной реакции на лучевое воздействие у млекопитающих говорит о том, что принципиально такая возможность существует. При этом, однако, необходимо учитывать ряд отличительных особенностей, присущих животным различных видов, и, в частности, кинетику обновления клеточных популяций, интенсивность течения обменных процессов, а также радиочувствительность отдельных органов и тканей и всего организма в целом [10, 11].

Целью данного исследования является оценка дозы облучения органов, тканей и всего тела при внутривенном введении радиофармацевтического препарата на основе аптамера LC-18 специфичного к раку легкого, меченного углеродом-11, для получения сведений о безопасности его дальнейшего применения в целях диагностики методом ПЭТ/КТ.

## Материал и методы

Олигонуклеотиды синтезировали с использованием стандартного фосфорамидита (dABz, dCAc, dGibu, T ChemGenes, США; 5'-тиол-модификатор C6 Glen Research, США). Группа HS-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> была присоединена к 5' концу олигонуклеотида. Очистку проводили с использованием RP-картриджа (ChemGenes) в соответствии со стандартными протоколами производителя.

Радиоактивно меченый аптамер для ПЭТ диагностики рака легких  $^{11}\text{CH}_3\text{-LC-18}$  получен в лаборатории горячего синтеза отделения ПЭТ Центра ядерной медицины ФСНКЦ на модуле синтеза Synthra MeIPlus (Synthra GmbH, Германия). Препарат синтезировали на основе аптамера LC-18, специфично связывающегося с клетками рака легких. Синтез проводили по следующей методике: через раствор аптамера LC-18 в ацетонитриле (Merck, USA) ( $6 \times 10^{-3}$  нмоль/мл) пропускали  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  в течение 15 мин при температуре 65 °С, затем к смеси добавляли 1 мл безводного ацетонитрила и охлаждали до 20 °С. Активность готового продукта составила  $3,1 \pm 0,3$  ГБк.

Получение  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  осуществляли по методике, описанной далее. На циклотроне Cyclone 18/9 ST (IBA, Бельгия) при облучении азота протонами по реакции  $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$  на газовой мишени Nirta Gas  $^{11}\text{C}$  Carbon for Cyclone 18 (IBA, Бельгия) (в качестве мишенного вещества использован особо чистый  $\text{N}_2$  природного изотопного состава с добавкой от 0,5 до 1%  $\text{O}_2$ ) получен  $^{11}\text{CO}_2$ , который затем по магистрали поступал в радиохимическую лабораторию в автоматизированный модуль синтеза Synthra MeIPlus.  $^{11}\text{CO}_2$  далее восстанавливали водородом до  $^{11}\text{CH}_4$  в присутствии Ni (425 °С), нагревали до 690 °С и пропускали через пары йода (90 °С). Полученный  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  (после очистки и сорбции на колонке, содержащей сорбент Porapak Q 50/80 mesh (Supelco, USA)), направлялся в реакционный сосуд потоком чистого гелия (100 мл/мин).

Оценку поглощенных доз после однократного внутривенного введения синтезированного комплекса  $^{11}\text{CH}_3\text{-LC-18}$  проводили на линейных мышцах ICR обоего пола ( $n = 10$ , масса  $31,2 \pm 3,9$  г). Мыши получены из вивария КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, где содержались в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Все животные были здоровы, находились в стандартных условиях содержания и кормления. Работы с мышами проводили с разрешения локального этического комитета КрасГМУ, выполняли в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными на основе стандартных операционных процедур, соответствующих правилам Европейской Конвенции ETS 123.

0,1 мл препарата  $^{11}\text{CH}_3\text{-LC-18}$  с активностью 50 МБк вводили мышам в хвостовую вену с использованием стерильных одноразовых инсулиновых шприцов. Затем через заранее определенные интервалы времени после введения препарата (20, 25, 30, 35, 40 мин) у мышей (по 2 мыши на каждый интервал) под наркозом (внутрибрюшинно: ксилазина гидрохлорид (Alfasan, Нидерланды) в дозе 1,5 мл/кг + Золетил 100 (Virbac, Франция) в дозе 67,5 мг/кг) забирали кровь из левой подключичной вены, затем животное подвергали эвтаназии методом дислокации шейных позвонков. Кровь и органы животных взвешивали на лабораторных весах (Sartorius, Германия) и радиометрически определяли процентное содержание в них препарата с использованием Dose Calibrator ISOMED 2010 (Nuklear-Medizintechnik Dresden GmbH, Германия).

Для установления факта безопасности синтезированного препарата на основе углерода-11 в процессе его доклинических испытаний, очень важно провести анализ данных о создаваемых им поглощенных дозах в органах и тканях мышей, а затем экстраполировать полученные результаты на организм человека и сравнить их с

поглощенными дозами, создаваемыми препаратами-аналогами.

Для экстраполяции времени использовали следующую формулу:

$$t_q = t_m \left( \frac{m_q}{m_m} \right)^{0,25}, \quad (1)$$

где  $t_q$  – время отклика физиологической реакции у человека,  $t_m$  – время отклика физиологической реакции у мыши,  $m_q$  – масса человека,  $m_m$  – масса мыши.

Вероятное накопление препарата у человека рассчитывали согласно формуле экстраполяции [12, 13]:

$$\left( \frac{\%ID}{\text{орган}} \right)_{\text{человек}} = \left[ \left( \frac{\%ID}{\Gamma_{\text{орган}}} \right)_{\text{мышь}} \times m(\text{TB})_{\text{мышь}} \right] \times \left( \frac{m_{\text{орган}}}{m(\text{TB})_{\text{человек}}} \right), \quad (2)$$

где  $(\%ID/\text{орган})_{\text{человек}}$  – доля от введенной активности в органе или ткани человека,  $\%/орган$ ;  $(\%ID/\Gamma_{\text{орган}})_{\text{мышь}}$  – доля от введенной активности в органе или ткани мыши,  $\%/г$  органа;  $m(\text{TB})_{\text{мышь}}$  – масса мыши, кг;  $m_{\text{орган}}$  – масса органа или ткани человека, кг;  $m(\text{TB})_{\text{человек}}$  – масса человека, кг.

Массы органов и тканей человека взяты из базы данных программы OLINDA/EXM 1.0 из расчета, что масса фантома человека составляет 73,7 кг [14]. Экстраполированные данные предполагают прогноз аналогичной аккумуляции препарата в организме человека. Биораспределение в организме человека, таким образом, можно использовать при расчете прогнозных поглощенных доз на критические органы, ткани и все тело.

Поскольку углерод-11 является  $\beta^+$ -излучающим радионуклидом, то при расчете лучевых нагрузок в  $i$ -ом органе (или ткани) следует учитывать не только вклад  $\beta$ -излучения, но и  $\gamma$ -излучения, вызванного электрон-позитронной аннигиляцией [15]. Учитывая вышесказанное, обобщенная формула для расчета поглощенной дозы  $i$ -ого органа (или ткани) представляет собой алгебраическую сумму поглощенных доз от  $\beta$ -частиц и  $\gamma$ -квантов:

$$D_{\text{сум}}^i = D_{\beta}^i + D_{\gamma}^i \quad (3)$$

$$D_{\beta}^i = \frac{\varepsilon_{\beta} E_{\beta}}{m} \times \int_0^{\infty} F(t) dt \quad (4)$$

$$D_{\gamma}^i = \frac{\varepsilon_{\gamma} E_{\gamma}}{m} \times \int_0^{\infty} F(t) dt, \quad (5)$$

где  $D_{\text{сум}}^i$  – суммарная поглощенная доза в  $i$ -ом органе;  $D_{\beta}^i$  – поглощенная доза в  $i$ -ом органе от  $\beta$ -излучения;  $D_{\gamma}^i$  – поглощенная доза в  $i$ -ом органе от  $\gamma$ -излучения;  $m$  – масса отдельного органа или объекта в целом,  $\varepsilon_{\beta}$  и  $\varepsilon_{\gamma}$  – отношение суммарного выхода частиц данного типа;  $F(t)$  – зависимость по времени от активности радионуклида от момента введения до момента времени  $t$  с учетом радиоактивного распада (функция удержания).

Принимая во внимание тот факт, что на суммарную поглощенную дозу  $i$ -ого органа оказывают влияние не только  $\beta$ -частицы и  $\gamma$ -кванты, испускаемые при распаде радионуклида, аккумулированного в этом органе, но еще и излучение, генерируемое в соседних  $j$ -ых органах (влияние излучения  $j$ -ых органов на  $D_{\text{сум}}^i$   $i$ -ого органа следует рассматривать лишь в контексте  $\gamma$ -излучения, поскольку пробеги позитронов в ткани незначительны и вся их энергия поглощается в  $j$ -ом органе [16]), уравнение (3) переписывается в виде:

$$D_{\text{сум}}^i = \frac{\varepsilon_{\beta} E_{\beta} + \varepsilon_{\gamma} E_{\gamma}}{m} \times \int_0^{\infty} F(t) dt \times \sum_j d_{ji}, \quad (6)$$

где  $\sum_j d_{ji}$  – сумма фракций поглощенных энергий  $d_{ji}$  в  $i$ -ом органе за счёт излучения от  $j$ -ого органа.

Для расчета поглощенных доз и лучевых нагрузок необходимо знать точное биораспределение радиофармацевтического препарата в организме изучаемого объекта и учитывать, что факт взаимодействия излучения с веществом зависит как от плотности ткани, так и от ее элементарного состава.

Для расчета лучевых нагрузок и поглощенных доз по формуле (6) использовали программу OLINDA/EXM version 1.0 (Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling) (Hermes Medical Solutions, Vanderbilt University).

Экспериментальные данные в исследовании представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение ( $X \pm \Delta x$ ). Статистическую значимость различий средних величин определяли с использованием  $t$ -критерия Стьюдента. Критической величиной уровня значимости считали 0,05.

### Результаты и обсуждение

Для получения РФЛП, радиоактивную метку вводили сразу в молекулу аптамера LC-18 с тиоловой группой на конце  $5'$  HS-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> (рис. 1).

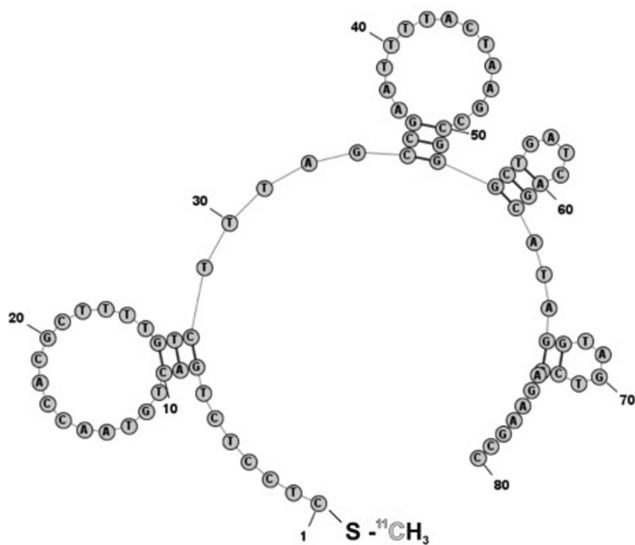


Рис. 1. Структура тиолированного аптамера LC-18

Fig. 1. Structure of thiolated aptamer LC-18

На основании результатов, полученных в результате прямого радиометрирования органов животных (рис. 2.), установлено, что наибольшие значения накопления в течение первого часа после введения препарата  $^{11}\text{C}$ -LC-18, отмечаются в печени и кишечнике. В остальных органах в течение исследования значения накопления не превышали 2 % от введенной активности.

Анализируя результаты распределения, можно прийти к выводу, что наибольшее количество распадов после экстраполяции результатов с организма мыши на организм человека будет отмечаться также в печени и кишечнике.

В силу очень малого периода полураспада углерода-11 (20,36 мин) для дальнейших расчетов учитывает-

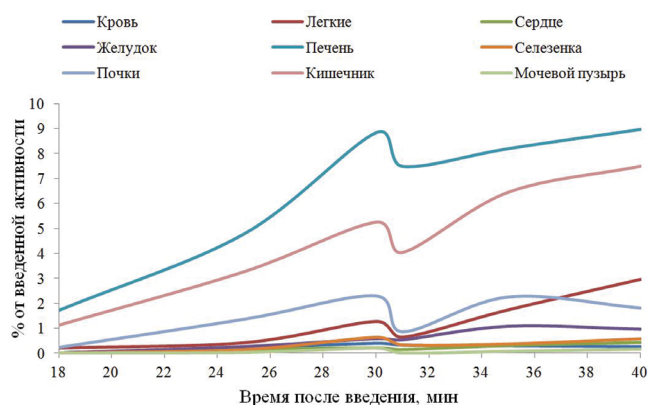


Рис. 2. Динамика накопления–выведения исследуемого препарата

Fig. 2. The dynamics of accumulation and excretion of the studied drug

ся, что скорость распада намного выше биологического выведения (основываясь на медленной аккумуляции препарата в течение всего исследования).

Результаты по прогнозируемому расчету поглощенных доз, представленные ниже, являются вероятностными, так как экстраполированы с организма лабораторных животных на человека, и могут служить для оценки общей дозиметрической картины. При работе с экстраполированными результатами необходимо иметь в виду факт индивидуальности создаваемых поглощенных доз в организме человека.

Согласно расчетам по формуле (1), экстраполированное время реакции метаболизма у человека, а значит и биораспределение исследуемого препарата, примерно в 7–8 раз медленнее, чем у мышей (табл. 1).

Таблица 1

Экстраполированные данные времени реакции с организма мышей на организм человека

Extrapolated mice-to-human reaction time data

Время для мышей, ч	0,2	0,3	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0
Время для человека, ч	1,3	2,6	3,9	7,8	11,7	15,6	23,4

На основании результатов, представленных в табл. 1, сделан вывод о нецелесообразности использования формулы (2) для экстраполяции данных распределения исследуемого препарата с организма мышей на организм человека, поскольку период полураспада углерода-11 несоизмеримо меньше, чем увеличенное время реакции у человека, следовательно, эффективные периоды полувыведения для любого органа и ткани можно приравнять к физическому периоду полураспада углерода-11.

Для получения величин накапливаемой активности (резидентного времени) всех органов и тканей были использованы не экстраполированные значения на организм человека по данным распределения препарата с использованием программы OLINDA/EXM 1.0, а число распадов углерода-11 в исследуемых органах и тканях.

Рассчитанные конверсионные факторы дозы для фантома человека (взрослого мужчины массой 73,7 кг) представлены в табл. 2.

Анализируя ядерно-физические характеристики углерода-11 с геометрией фантома взрослого мужчины, можно прийти к выводу, что дозы самооблучения являются максимальными для любого органа-источника, что связано с намного большим вкладом бета-излучения по сравнению с гамма-излучением. К примеру, конверсионный фактор дозы самооблучения для селезенки равен  $4,08 \cdot 10^{-4}$  мГр·МБк<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup>, тогда как вклад в общую дозу

Таблица 2

Значения конверсионных факторов поглощенных доз (мГр·МБк<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup>) между органами-источниками ионизирующего излучения и органами-мишенями стандартизированного фантома взрослого мужчины для радионуклида углерода-11

The values of absorbed doses conversion factors (mGy·MBq<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>) between organs-sources of ionizing radiation and target organs of an adult male phantom for carbon-11

Фракции погло- щенных доз		Орган-мишень												
		НП	М	Киш	Ж	С	Поч	Печ	Л	МТ	ККМ	Сел	ЩЖ	МП
Орган-источник	НП	<b>4,00E-03</b>	1,16E-08	5,88E-07	2,12E-06	2,12E-06	5,38E-06	3,10E-06	1,79E-06	8,80E-07	1,96E-06	3,26E-06	9,19E-08	1,23E-07
	М	1,16E-08	<b>6,30E-05</b>	1,84E-09	1,09E-08	4,93E-08	4,99E-09	1,81E-08	1,00E-07	1,96E-07	7,18E-07	1,97E-08	1,14E-06	4,77E-10
	Киш	5,88E-07	1,84E-09	<b>8,20E-05</b>	1,39E-06	2,12E-07	1,55E-06	8,64E-07	1,45E-07	8,32E-07	1,35E-06	7,83E-07	9,75E-09	1,48E-06
	Ж	1,80E-06	9,46E-09	1,56E-06	<b>1,47E-04</b>	1,80E-06	1,80E-06	1,14E-06	8,49E-07	8,32E-07	6,52E-07	5,22E-06	6,56E-08	1,96E-07
	С	2,12E-06	4,93E-08	2,12E-07	1,79E-06	<b>2,28E-04</b>	6,05E-07	1,63E-06	3,10E-06	7,02E-07	8,64E-07	1,14E-06	3,76E-07	3,12E-08
	Поч	5,38E-06	4,99E-09	1,55E-06	1,80E-06	6,05E-07	<b>2,46E-04</b>	2,12E-06	5,24E-07	7,67E-07	1,39E-06	4,89E-06	6,06E-08	2,29E-07
	Печ	3,10E-06	1,81E-08	8,64E-07	1,08E-06	1,63E-06	2,12E-06	<b>4,65E-05</b>	1,42E-06	5,87E-07	7,18E-07	5,71E-07	9,97E-08	1,39E-07
	Л	1,79E-06	1,00E-07	1,45E-07	8,17E-07	3,10E-06	5,24E-07	1,42E-06	<b>7,01E-05</b>	7,02E-07	9,13E-07	1,18E-06	6,85E-07	1,98E-08
	МТ	8,80E-07	1,96E-07	8,32E-07	7,51E-07	7,02E-07	7,67E-07	5,87E-07	7,02E-07	<b>3,05E-06</b>	7,35E-07	7,99E-07	8,97E-07	9,78E-07
	ККМ	1,96E-06	7,18E-07	1,35E-06	6,52E-07	9,12E-07	1,39E-06	7,18E-07	9,13E-07	7,35E-07	<b>2,90E-05</b>	7,50E-07	6,36E-07	6,36E-07
	Сел	3,26E-06	1,97E-08	7,83E-07	5,38E-06	1,14E-06	4,89E-06	5,71E-07	1,18E-06	7,99E-07	7,50E-07	<b>4,08E-04</b>	8,99E-08	1,31E-07
	МП	1,07E-07	4,77E-10	1,48E-06	2,13E-07	2,79E-08	2,13E-07	1,47E-07	2,80E-08	1,04E-06	6,67E-07	1,23E-07	4,17E-09	<b>1,87E-04</b>
	ЩЖ	9,19E-08	1,14E-06	9,75E-09	4,93E-08	3,76E-07	6,06E-08	9,97E-08	6,85E-07	8,97E-07	6,36E-07	8,99E-08	<b>3,22E-03</b>	4,16E-09

**Примечание:** НП – надпочечники, М – мозг, Киш – кишечник, Ж – желудок, С – сердце, Поч – почки, Печ – печень, Л – легкие, МТ – мышечная ткань, ККМ – красный костный мозг, Сел – селезенка, МП – мочевой пузырь, ЩЖ – щитовидная железа

**Жирным** выделены значения фракций поглощенных доз самооблучения (органом-мишенью является орган-источник)

легких от селезенки на два порядка меньше. Аналогичная картина наблюдается и для других органов.

Для получения величин поглощенных доз в органах и тканях использованы экстраполированные значения на организм человека по данным распределения препарата с использованием программы OLINDA/EXM 1.0.

Рассчитанные значения поглощенных доз для исследуемого препарата представлены в табл. 3.

Наибольшие поглощенные дозы регистрировались (рис. 3) в тонкой кишке, почках и печени, что, скорее всего, связано с нормальным выведением препарата.

В соответствии с публикациями МКРЗ, имеющиеся в настоящее время данные не позволяют включить в оценку вреда облучение в малых дозах, не превышающих порядка 100 мГр. Рассчитанные в работе экстраполированные поглощенные дозы в разы меньше 100 мГр (самая

Таблица 3

Рассчитанные значения поглощенных доз  
The calculated values of absorbed doses

Орган/ткань	Удельная поглощенная доза, мГр/МБк			Поглощенная доза при введении 200 МБк, мГр
	Бета, β <sup>+</sup>	Гамма, γ	Общее	
Надпочечники	1,38±0,15	2,58±0,21	3,96±0,48	0,79±0,10
Головной мозг	1,38±0,12	1,18±0,12	2,56±0,28	0,51±0,06
Грудная область	1,38±0,14	1,16±0,09	2,54±0,26	0,51±0,05
Стенка желчного пузыря	1,38±0,15	3,45±0,24	4,83±0,44	0,97±0,09
Толстая кишка	1,38±0,11	2,63±0,21	4,01±0,36	0,80±0,07
Тонкая кишка	14,60±1,31	3,74±0,30	18,34±2,02	3,67±0,40
Стенка желудка	4,01±0,36	2,75±0,28	6,76±0,68	1,35±0,14
Стенка сердца	2,03±0,18	2,12±0,17	4,15±0,46	0,83±0,09
Почки	9,53±0,86	3,88±0,35	13,41±1,61	2,68±0,32
Печень	6,09±0,61	3,92±0,35	10,01±0,80	2,00±0,16
Легкие	1,30±0,16	1,67±0,13	2,97±0,24	0,59±0,05
Мышечная ткань	1,38±0,17	1,66±0,12	3,04±0,36	0,61±0,07
Поджелудочная железа	1,38±0,14	2,82±0,28	4,20±0,46	0,84±0,09
ККМ	0,99±0,07	1,96±0,14	2,95±0,35	0,59±0,07
Остеогенные клетки	2,44±0,22	1,87±0,15	4,31±0,43	0,86±0,09
Кожа	1,38±0,14	1,04±0,10	2,42±0,27	0,48±0,05
Селезенка	4,33±0,43	2,76±0,28	7,09±0,85	1,42±0,17
ЩЖ	1,38±0,10	1,52±0,11	2,90±0,29	0,58±0,06
Стенка мочевого пузыря	2,18±0,17	2,12±0,17	4,30±0,34	0,86±0,07
Гонады	1,38±0,11	2,99±0,30	4,37±0,48	0,87±0,10

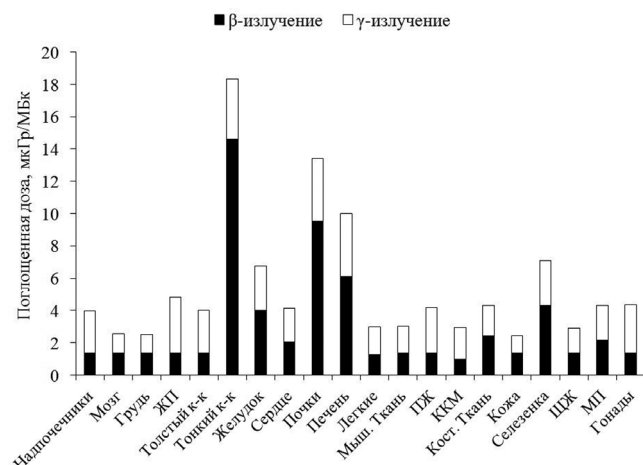


Рис. 3. Гистограмма с рассчитанными значениями поглощенных доз на критические органы и ткани

Fig. 3. The histogram of calculated values of absorbed doses to critical organs and tissues

большая доза отмечена для тонкой кишки и составила  $3,67 \pm 0,40$  мГр при введении 200 МБк препарата). Данные также согласуются с мнением НКДАР ООН (2008) о небольшом числе доказательств наличия какого-либо

избыточного риска при облучении в дозе менее 1 Гр [17, 18].

Для оценки отдаленных детерминированных последствий на всё тело рекомендуется использовать эффективную дозу, учитывающую долю критичности от общего количества инкорпорированного радионуклида [14]. Рассчитанная эффективная доза, создаваемая исследуемым препаратом, сопоставима с таковыми для других препаратов на основе углерода-11 (в соответствии с литературными данными) (табл. 4) [19, 20].

Таблица 4

Сравнение удельных эффективных доз, создаваемых известными радиофармпрепаратами-аналогами

The comparison of specific effective doses of known radiopharmaceuticals

	Настоящее исследование	$^{11}\text{C}$ -ОАс	$^{11}\text{C}$ -аминокислоты	$^{11}\text{C}$ -MET	$^{11}\text{C}$ -тимидин
Удельная эффективная доза, мкЗв/МБк	4,4	4,9	5,4	6,5	3,3

Примечание: ОАс – ацетат, MET – метионин

Эффективная доза, рассчитанная для исследуемого препарата на основе аптамера LC-18, меченного углеродом-11, согласуется с данными НКДАР ООН, в которых отмечается, что средняя эффективная доза при проведении диагностики с использованием радионуклидов не должна превышать 25–30 мЗв [14].

### Заключение

По результатам расчетов, проведенных в программе OLINDA/EXM 1.0, установлено, что наибольшие поглощенные дозы при введении 200 МБк радиофармацевтического препарата, отмечаются в тонкой кишке ( $3,67 \pm 0,40$  мГр), почках ( $2,68 \pm 0,32$  мГр), печени ( $2,00 \pm 0,16$  мГр), селезенке ( $1,42 \pm 0,17$  мГр) и на стенках желудка ( $1,35 \pm 0,14$  мГр). Наименьшее накопление отмечается в коже ( $0,48 \pm 0,05$  мГр), головном мозге ( $0,51 \pm 0,06$  мГр) и щитовидной железе ( $0,58 \pm 0,06$  мГр). Установлено, что экстраполированные поглощенные дозы не превышают пороговых значений, отмеченных НКДАР ООН и МКРЗ, и не влияют на оценку вреда облучения.

Таким образом, рассчитанные прогностические значения поглощенных доз, создаваемых в органах и тканях, позволяют сделать вывод о безопасности исследованного радиофармацевтического препарата  $^{11}\text{CH}_3$ -LC-18 на основе аптамера LC-18, меченного углеродом-11.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Li L., Xu S., Yan H., et al. Nucleic Acid Aptamers for Molecular Diagnostics and Therapeutics: Advances and Perspectives // *Angewandte Chemie*. 2020. V.60. No.5. P. 2221–2231. doi: 10.1002/anie.202003563.
- Wang T., Chen C., Larcher L.M., Barrero R.A., Veedu R.N. Three Decades of Nucleic Acid Aptamer Technologies: Lessons learned, Progress and Opportunities on aptamer Development // *Biotechnology Advances*. 2019. V.37. No.1. P. 28–50. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.001.
- Zhou J., Rossi J. Aptamers as Targeted Therapeutics: Current Potential and Challenges // *Rev Drug Discov*. 2017. No.16. P. 181–202. doi: 10.1038/nrd.2016.199.
- Tan W., Donovan M.J., Jiang J. Aptamers from Cell-Based Selection for Bioanalytical Applications // *Chem. Rev*. 2013. V. 113. No.4. P. 2842–2862. doi: 10.1021/cr300468w.
- Kichkailo A.S., Narodov A.A., Komarova M.A., et al. Development of DNA Aptamers for Visualization of Glial Brain Tumors and Detection of Circulating Tumor Cells // *Molecular Therapy: Nucleic Acids*. 2023. V.32. No. 267–288. doi: 10.1016/j.omtn.2023.03.015.
- Озерская А.В., Белугин К.В., Белкин С.А., Чанчикова Н.Г., Токарев Н.А., Кичкайло А.С., Замай Т.Н., Баранкин Б.В. Способ получения активной фармацевтической субстанции для синтеза радиофармпрепарата, тропного к клеткам карциномы Эрлиха: Патент РФ. 2711645. Заявл. 26.06.2019. Оpubл. 17.01.2020.
- Ding D., Zhao H., Wei D., Yang Q., et al. The First-in-Human Whole-Body Dynamic Pharmacokinetics Study of Aptamer // *Research*. 2023. No.6. P. 1–12. doi: 10.34133/research.0126.
- Гранов А.М., Тютин Л.А., Костеников Н.А., Штуковский О.А. и др. Семнадцатилетний опыт использования позитронной эмиссионной томографии в клинической практике (достижения и перспективы развития) // *Медицинская визуализация*. 2013. №2. С. 41–52.
- Farzin L., Shamsipur M., Moassesi M.E., Sheibani S. Clinical Aspects of Radiolabeled Aptamers in Diagnostic Nuclear Medicine: A new Class of Targeted Radiopharmaceuticals // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2019. V.27. No.12. P. 2282–2291. doi: 10.1016/j.bmc.2018.11.031.
- Иванов И.В., Ушаков И.Б. Основные подходы к экстраполяции данных с животных на человека в радиобиологическом эксперименте // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020. Т. 65. №3. С. 5–12. doi: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-5-12.
- Estrada S., Elgland M., Selvaraju R.M., Mani K., Tegler G., et al. Preclinical Evaluation of [ $^{11}\text{C}$ ]GW457427 as a Tracer for Neutrophil Elastase // *Nuclear Medicine and Biology*. 2022. No.106. P. 62–71. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2022.01.001.
- Blau M. Radiation Dosimetry of 131-I-19-Iodocholesterol: The Pitfalls of Using Tissue Concentration Data // *J Nucl Med*. 1975. V.16. No.3. P. 247–9. PMID: 1113178.
- Tolvanen T., Yli-Kerttula T., Ujula T., Autio A., Lehtikoinen P., et al. Biodistribution and Radiation Dosimetry of [ $^{11}\text{C}$ ] Choline: a Comparison between Rat and Human Data // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010. V.37. P. 874–883. doi: 10.1007/s00259-009-1346-z.
- Лунев А.С., Клементьева О.Е., Кодина Г.В. Расчетные исследования прогнозных значений поглощенных доз для оценки безопасности радиофармацевтического препарата  $^{68}\text{Ga}$ -цитрат // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2015. Т.60. №4. С. 19–26.
- Малаховский В.Н., Труфанов Г.Е., Рязанов В.В. Радиационная безопасность при радионуклидных исследованиях. СПб.: Медицина, 2008. 136 с.
- Cherry S.R., Dahlbom M. PET: Physics, Instrumentation, and Scanners. NY: Springer, 2006. P. 1–117. doi: 10.1007/0-387-34946-4\_1.
- Charles M. UNSCEAR report 2000: Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation // *J Radiol Prot*. 2001. V.21. No.1. P. 83–6. doi: 10.1088/0952-4746/21/1/609.
- Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / Пер с англ. / Под общей ред. М.Ф. Киселёва и Н.К.Шандалы. М.: Алана, 2009. 344 с.
- Xie T., Zaidi H. Evaluation of Radiation Dose to Anthropomorphic Paediatric Models from Positron-Emitting Labelled Tracers // *Phys. Med. Biol*. 2014. V.59. No.5. P. 1165–1187. doi: 10.1088/0031-9155/59/5/1165.
- Seltzer M.A., Jahan S.A., Sparks R., Stout D.B., et al. Radiation Dose Estimates in Humans for ( $^{11}\text{C}$ )-Acetate Whole-Body Pet // *J Nucl Med*. 2004. V.45. No.7. P. 1233–6. PMID: 15235071.

## REFERENCES

- Li L., Xu S., Yan H., et al. Nucleic Acid Aptamers for Molecular Diagnostics and Therapeutics: Advances and Perspectives. *Angewandte Chemie*. 2020;60;5:2221-2231. doi: 10.1002/anie.202003563.
- Wang T., Chen C., Larcher L.M., Barrero R.A., Veedu R.N. Three Decades of Nucleic Acid Aptamer Technologies: Lessons Learned, Progress and Opportunities on Aptamer Development. *Biotechnology Advances*. 2019;37;1:28-50. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.001.
- Zhou J., Rossi J. Aptamers as Targeted Therapeutics: Current Potential and Challenges. *Rev Drug Discov*. 2017;16:181-202. doi: 10.1038/nrd.2016.199.
- Tan W., Donovan M.J., Jiang J. Aptamers from Cell-Based Selection for Bioanalytical Applications. *Rev Drug Discov*. 2013;113;4:2842-2862. doi: 10.1021/cr300468w.
- Kichkailo A.S., Narodov A.A., Komarova M.A., et al. Development of DNA Aptamers for Visualization of Glial Brain Tumors and Detection of Circulating Tumor Cells. *Molecular Therapy: Nucleic Acids*. 2023;32:267-288. doi: 10.1016/j.omtn.2023.03.015.
- Ozerskaya A.V., Belugin K.V., Belkin S.A., Chanchikova N.G., Tokarev N.A., Kichkaylo A.S., Zamay T.N., Barankin B.V. *Sposob Polucheniya Aktivnoy Farmatsevticheskoy Substansii dlya Sinteza Radiofarmpreparata, Tropnogo k Kletkam Kartsinomy Erlikha* = Method for Obtaining an Active Pharmaceutical Substance for the Synthesis of a Radiopharmaceutical Tropic to Ehrlich Carcinoma Cells. Russian Federation Patent 2711645. Claimed 06.26.2019. Published 01.17.2020 (In Russ.).
- Ding D., Zhao H., Wei D., Yang Q., et al. The First-in-Human Whole-Body Dynamic Pharmacokinetics Study of Aptamer. *Research*. 2023;6:1-12. doi: 10.34133/research.0126.
- Granov A.M., Tyutin L.A., Kostenikov N.A., Shtukovskiy O.A., et al. Seventeen-Year Experience of Using Positron Emission Tomography in Clinical Practice (Achievements and Development Prospects). *Meditinskaya Vizualizatsiya* = Medical Visualization. 2013;2:41-52 (In Russ.).
- Farzin L., Shamsipur M., Moassesi M.E., Sheibani S. Clinical Aspects of Radiolabeled Aptamers in Diagnostic Nuclear Medicine: A new Class of Targeted Radiopharmaceuticals. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2019;27;12:2282-2291. doi: 10.1016/j.bmc.2018.11.031.
- Ivanov I.V., Ushakov I.B. Basic Approaches to the Extrapolation of Data of Animals to Human In Radiobiological Experiment. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65;3:5-12. doi: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-5-12.
- Estrada S., Elgland M., Selvaraju R.M., Mani K., Tegler G., et al. Preclinical Evaluation of [<sup>11</sup>C]GW457427 as a Tracer for Neutrophil Elastase. *Nuclear Medicine and Biology*. 2022;106:62-71. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2022.01.001.
- Blau M. Radiation Dosimetry of <sup>131</sup>I-19-Iodocholesterol: The Pitfalls of Using Tissue Concentration Data. *J Nucl Med*. 1975;16;3:247-9. PMID: 1113178.
- Tolvanen T., Yli-Kerttula T., Ujula T., Autio A., Lehtikoinen P., et al. Biodistribution and Radiation Dosimetry of [<sup>11</sup>C]Choline: a Comparison Between Rat and Human Data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:874-883. doi: 10.1007/s00259-009-1346-z.
- Lunev A.S., Klement'yeva O.Ye., Kodina G.V. Computational Research of Prognosis Values of Absorbed Doses for Pre-Clinical Safety Evaluation of Radiopharmaceutical <sup>68</sup>Ga-Citrate. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2015;60(4):19-26 (In Russ.).
- Malakhovskiy V.N., Trufanov G.Ye., Ryazanov V.V. *Radiatsionnaya Bezopasnost' pri Radionuklidnykh Issledovaniyakh* = Radiation Safety in Radionuclide Research. St. Petersburg., Meditsina Publ., 2008. 136 p. (In Russ.).
- Cherry S.R., Dahlbom M. PET: Physics, Instrumentation, and Scanners. NY, Springer, 2006. P. 1-117. doi: 10.1007/0-387-34946-4\_1.
- Charles M. UNSCEAR Report 2000: Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. *J Radiol Prot*. 2001;21;1:83-6. doi: 10.1088/0952-4746/21/1/609.
- International Commission on Radiation Protection (ICRP) 103 Publication. Ed. M.F.Kiselev, N.K.Shandala. Moscow, Alana Publ., 2009. 344 p. (In Russ.).
- Xie T., Zaidi H. Evaluation of Radiation Dose to Anthropomorphic Paediatric Models from Positron-Emitting Labelled Tracers. *Phys. Med. Biol*. 2014;59;5:1165-1187. doi: 10.1088/0031-9155/59/5/1165.
- Seltzer M.A., Jahan S.A., Sparks R., Stout D.B., et al. Radiation Dose Estimates in Humans for (<sup>11</sup>C)-Acetate Whole-Body PET. *J Nucl Med*. 2004;45;7:1233-6. PMID: 15235071.

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

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов "Осуществление синтеза, изучение специфического действия и безопасности нового экспериментального препарата на основе аптамера меченного углеродом-11, предназначенного для диагностики рака легкого методом ПЭТ/КТ". Постановку метода синтеза олигонуклеотида и определение его структуры проводили за счет средств Министерства образования и науки РФ FWES-2022-0005.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

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

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

**Financing.** The research was carried out within the state assignment of FSRCC FMBA of Russia 2022-2024 ("Synthesis, study of the specific action and safety of a new experimental drug based on a carbon-11 aptamer intended for the diagnosis of lung cancer by PET/CT"). The development of the method for synthesizing oligonucleotide and determining its structure was carried out at the expense of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation FWES-2022-0005.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

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