



Санкт-Петербургский  
государственный  
университет

*Ресурсный центр ядерной медицины  
СПбГУ*

*Перспективы развития исследований в  
области медицины и биологии*

**Заведующий лабораторией ядерных  
реакций, к. ф. – м. н.**

**Жеребчевский В. И.**

**Профессор химического факультета**

**С. П. Туник**

**Санкт-Петербург**

**15.02.2012**

# Введение



**Основная идея Проекта заключается в создании в СПбГУ междисциплинарного ресурсного центра «Ядерная медицина»**

## **Задачи:**

- 1. построение технологического комплекса для получения медицинских радионуклидов и радиофармпрепаратов;**
- 2. создание учебно-научного комплекса биохимических и биофизических исследований с помощью методов ядерной медицины;**
- 3. создание многопрофильного исследовательского центра доклинических и клинических медицинских исследований.**



# Введение

## 1. Современная ядерная медицина:

- область фундаментальной и практической медицины, в которой с целью профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний органов и систем человека, применяются стабильные и радиоактивные нуклиды, самостоятельно или в форме **радиофармпрепаратов (РФП)**;
- междисциплинарная область, в которой работают врачи, физики, химики, молекулярные биологи, инженеры, техники;
- новейшие медицинские технологии (включая ядерные технологии, генно-инженерные технологии, биотехнологии), позволяющие обнаруживать начало заболевания еще на стадии поражения отдельных клеток и тканей, а не на стадии поражения органов и появления метастазов; а также позволяющие получить информацию о физиологических функциях соответствующих органов.

## 2. Методы ядерной медицины

### а) Диагностика:

используют препараты, меченные радиоактивными нуклидами. Наблюдая за их распределением в организме человека с помощью специальной детектирующей аппаратуры, можно получить изображение внутренних органов человека, *а также судить о жизнедеятельности органа в целом или какой-либо из его частей.*

### б) Радионуклидная терапия:

используют методы, когда лекарственное средство, содержащее радионуклид, целенаправленно доставляется к пораженному опухолью органу

# Обоснование



Санкт-Петербургский  
государственный  
университет

Из доклада министра здравоохранения и социального развития РФ  
Т.А. Голиковой

## Требования к развитию ядерной медицины

Требуется внедрение современных короткоживущих и ультракороткоживущих радиофармпрепаратов, которые значительно уменьшают лучевую нагрузку на пациентов

В мировой медицинской практике используется **130** радиодиагностических методов IN VIVO и около **60** радиодиагностических методов IN VITRO

В России в практической медицине используется **22** РФП для сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, около **20** импортных наборов для радиоиммунного анализа и только **3** короткоживущих радионуклида для позитронной эмиссионной томографии

Годовой объем реализации  
около **210** млн.руб

Не более чем на 1-3 % удовлетворяется потребность населения России в радиофармпрепаратах

**Развития ПЭТ и ПЭТ/КТ диагностики требует производства короткоживущих диагностических радионуклидов**



# Радионуклидная диагностика

**Радионуклидная диагностика - исследование, основанное на использовании соединений, меченных радионуклидами**

В качестве таких соединений применяют разрешенные для введения человеку с диагностической и лечебной целью радиофармацевтические препараты (РФП) - химические соединения, в молекуле которых содержится определенный радионуклид.

**В клинической практике применяют следующие виды радионуклидных исследований:**

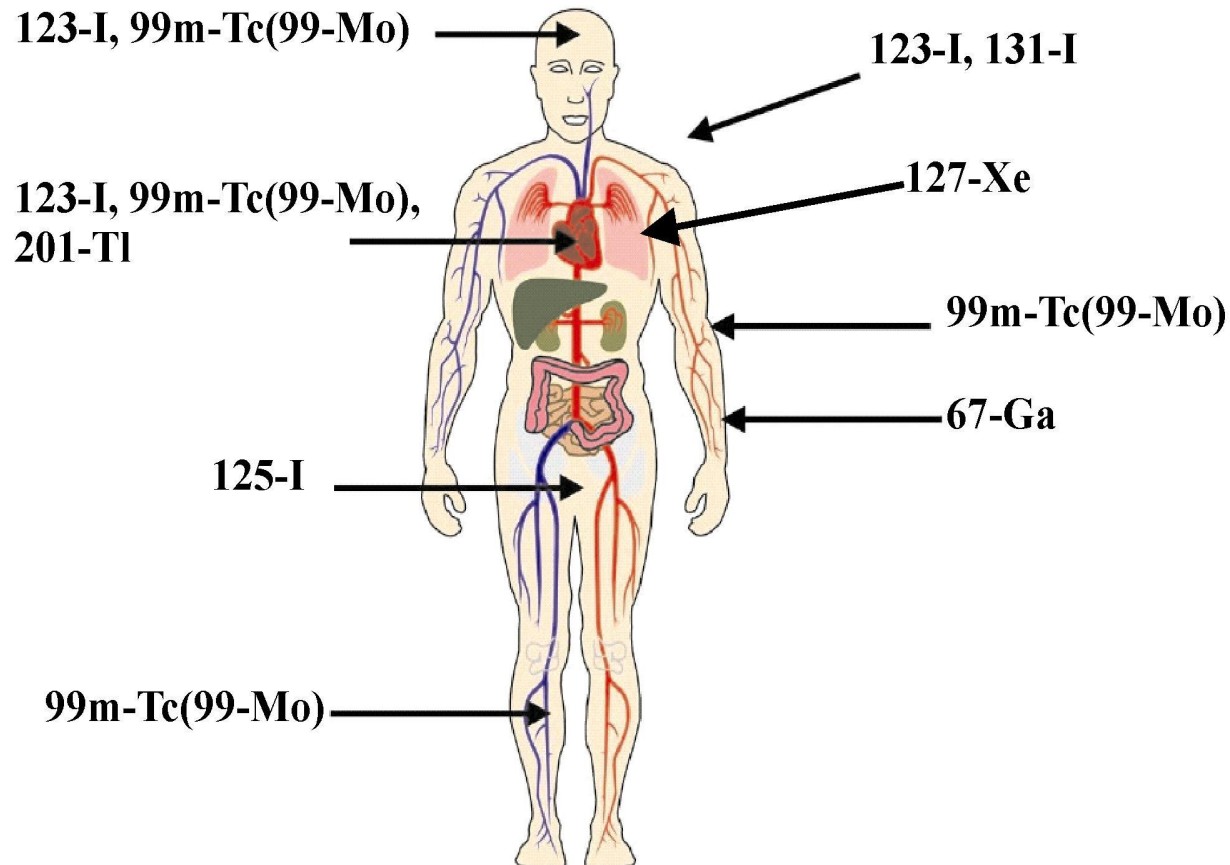
Визуализация органов, т. е. получение их радионуклидных изображений

Измерение накопления РФП в организме и его выведения

Измерение радиоактивности биологических проб жидкостей и тканей человеческого организма



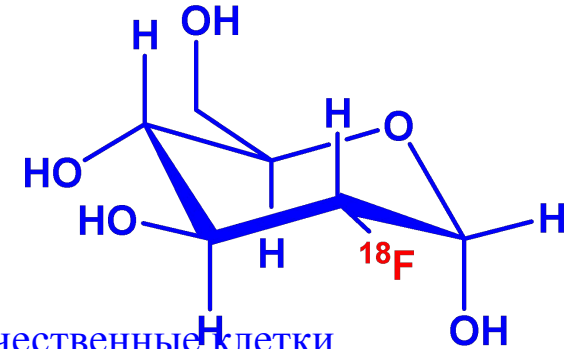
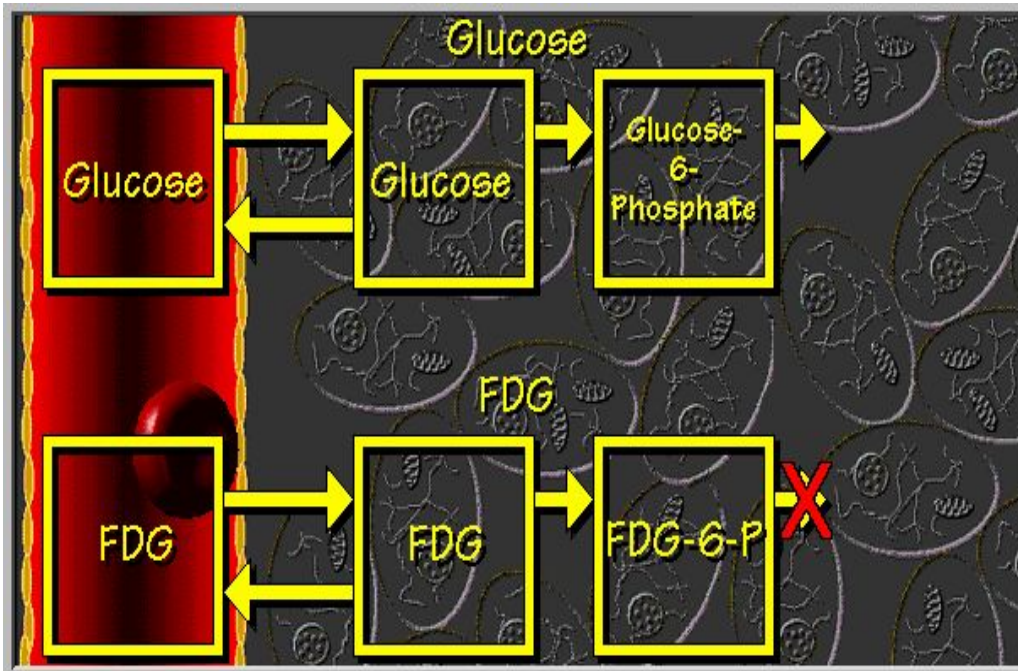
# Радионуклидная диагностика



**Пример использования некоторых радионуклидов при диагностике**

## $^{18}\text{F}$ -ФДГ - основной РФП для ПЭТ диагностики опухолей

□ 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза, радиотрейсер гликолиза



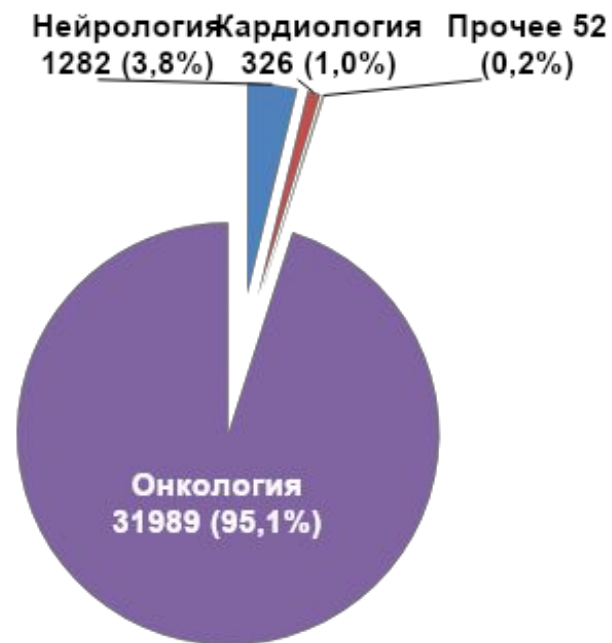
Злокачественные клетки характеризуются более активными процессами гликолиза, что обусловлено повышенным уровнем белков, транспортирующих глюкозу (транспортеров глюкозы Глут1 и Глут2), и, в большей степени, увеличением активности гексокиназы в неоплазме.

*ПЭТ с ФДГ позволяет количественно определять регионарную скорость потребления глюкозы в тканях*

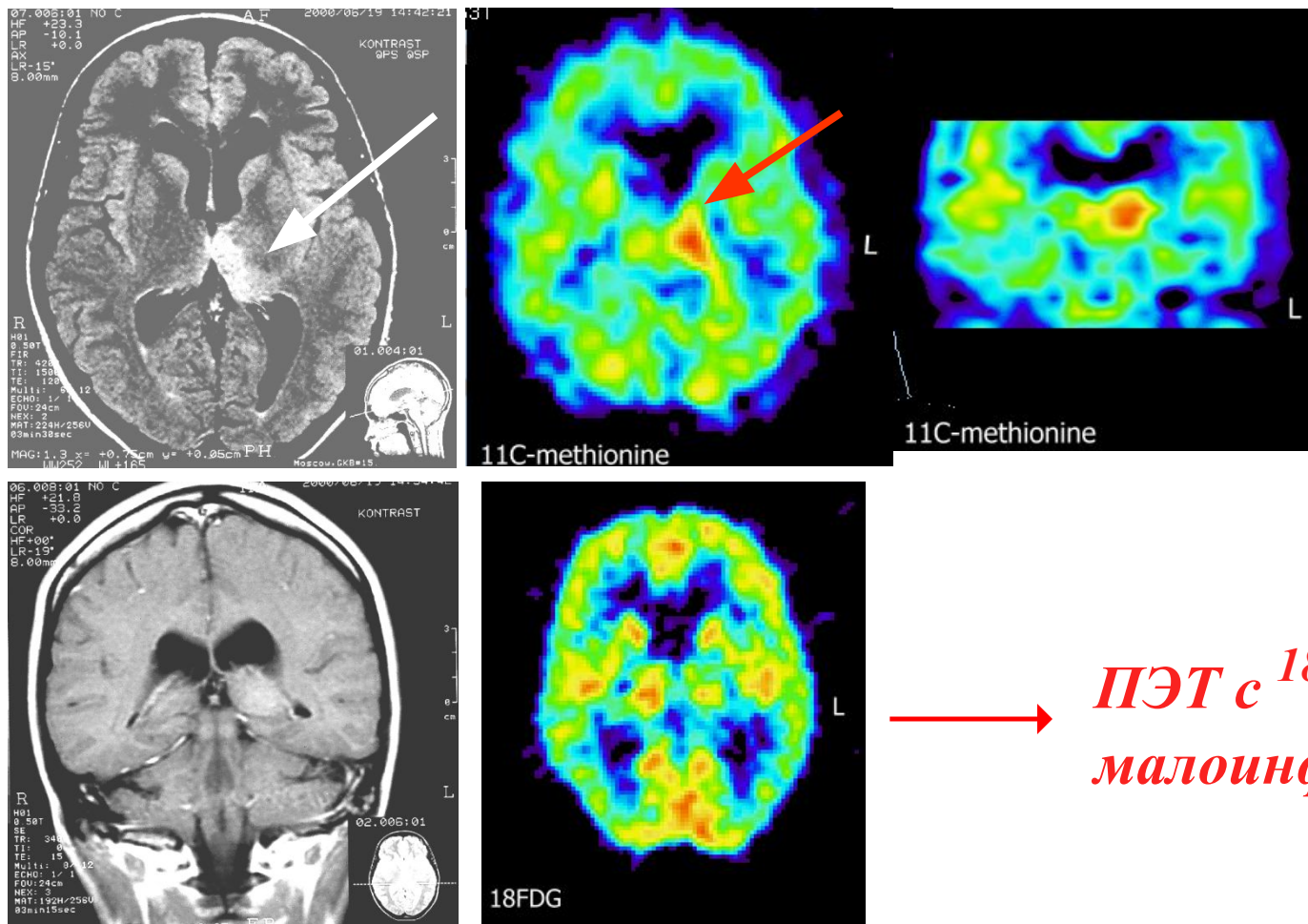


# **$^{18}\text{F}$ -ФДГ - основной РФП для ПЭТ диагностики опухолей**

*Kuwabara et al. Ann Nucl  
Med 2009, 23: 209-215*



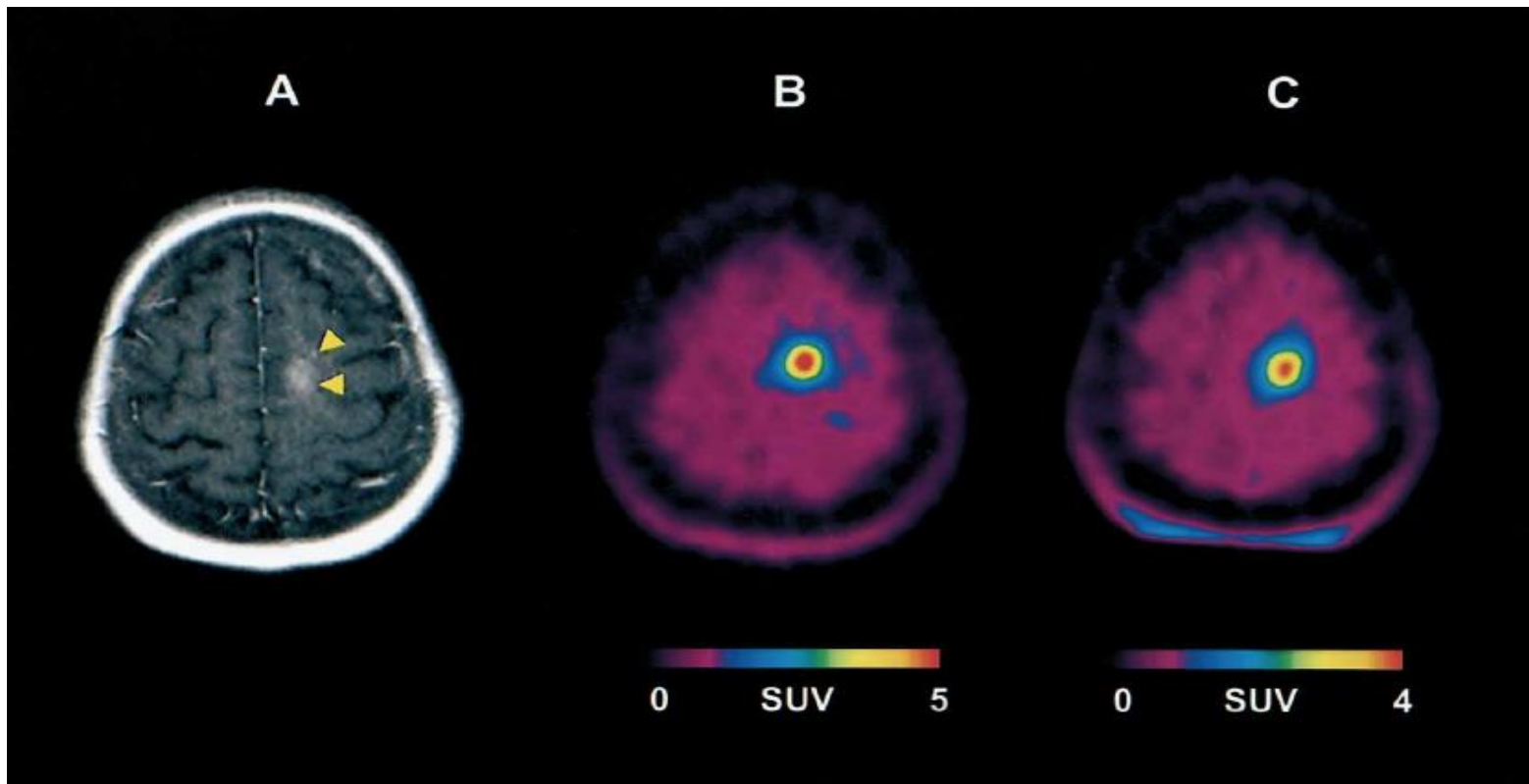
# Сопоставление $^{18}\text{F}$ -ФДГ и $\text{L-}^{11}\text{C}$ -метионина: *Анапластическая астроцитома левого таламуса* (слайд предоставлен Т. Скворцовой, ИМЧ РАН, Ст.-Петербург)



**ПЭТ с  $^{11}\text{C}$ -  
метионином  
выявляет  
опухоль и ее  
границы**

***ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ  
малоинформативна***

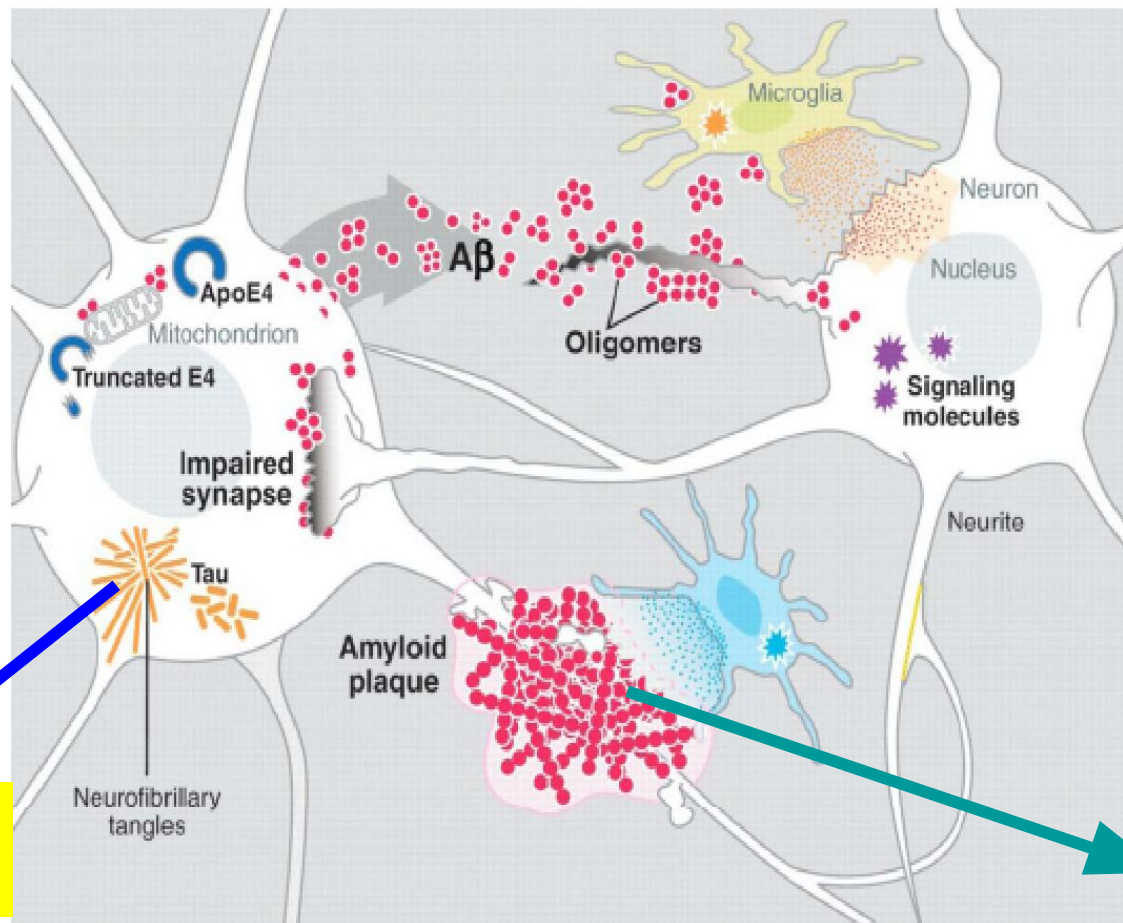
# Сравнение МРТ (А), ПЭТ с L-<sup>11</sup>С-метионином (В) и <sup>18</sup>F-ФЭТ (С)



Слайд предоставлен проф. H.J. Wester, Munich, Germany

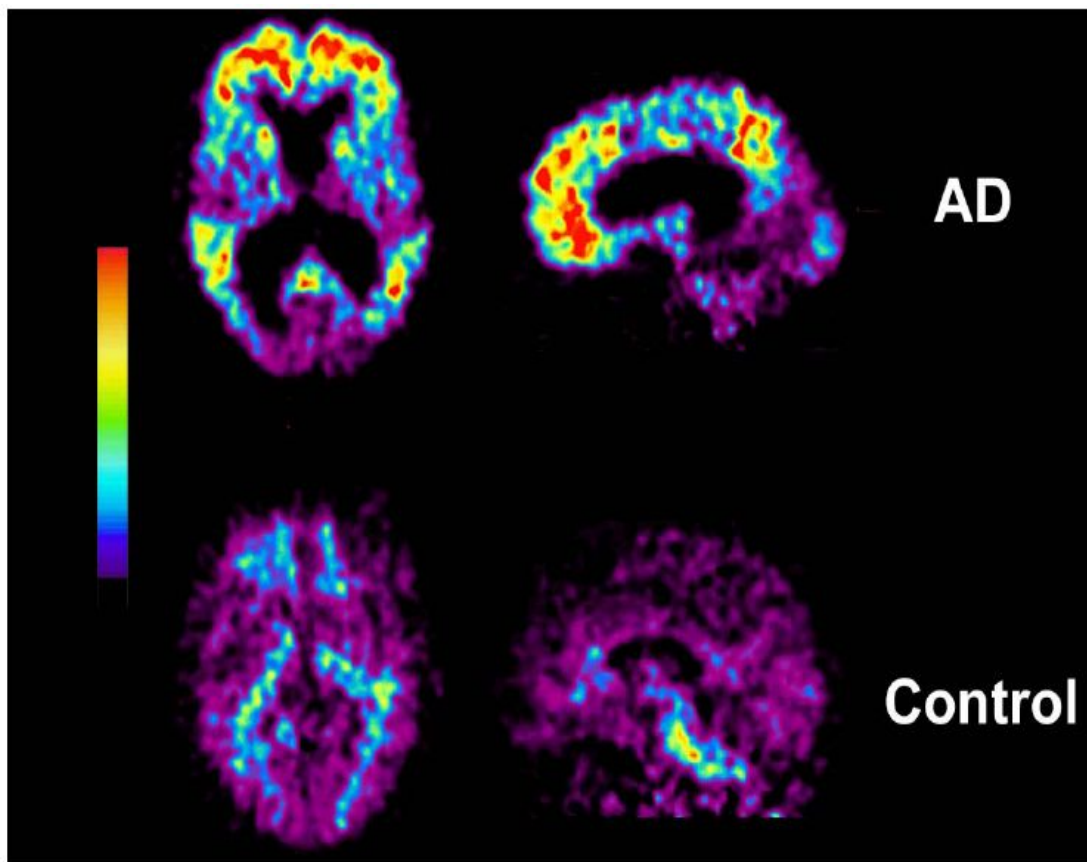
*Wester HJ et al. J Nucl Med (1999) 40:  
205*

# Молекулярно-клеточные процессы, лежащие в основе болезни Альцгеймера (предположительно)



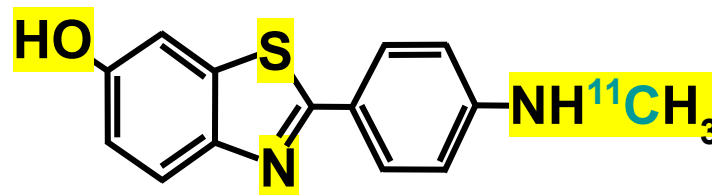
*E. D. Roberson et al., Science 314, 781-784 (2006)*

# [<sup>11</sup>C]PIB - первый радиолиганд для визуализации бета амилоидных агрегатов при болезни Альцгеймера методом ПЭТ

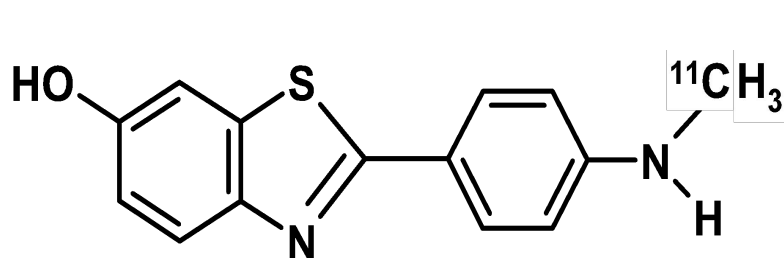


- Аналог тиофлавина
- Предложен в Университете Питтсбурга
- Клинические испытания – Уппсала ПЭТ центр и многие другие
- Лицензия на патент фирмы «Amersham-GE Health care»

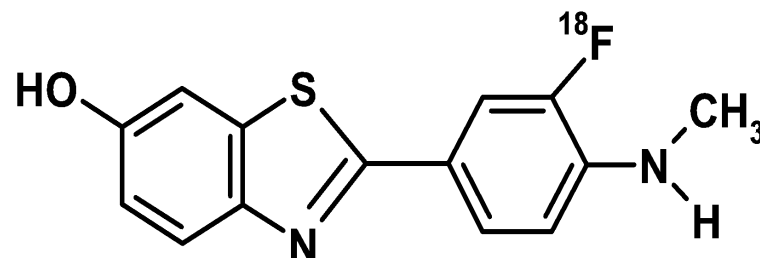
*Klunk et al, Ann Neurol*  
2004



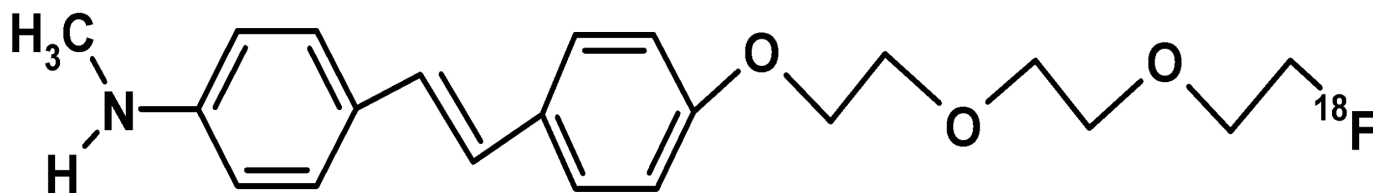
## Меченные фтором-18 ПЭТ радиолиганды для визуализации бета амилоидных агрегатов при болезни Альцгеймера



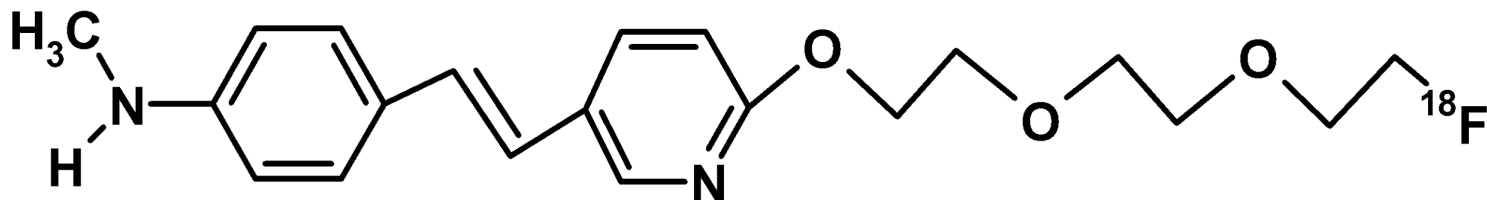
**<sup>11</sup>C-PIB**



**<sup>18</sup>F-Flutemetamol GE Health Care**

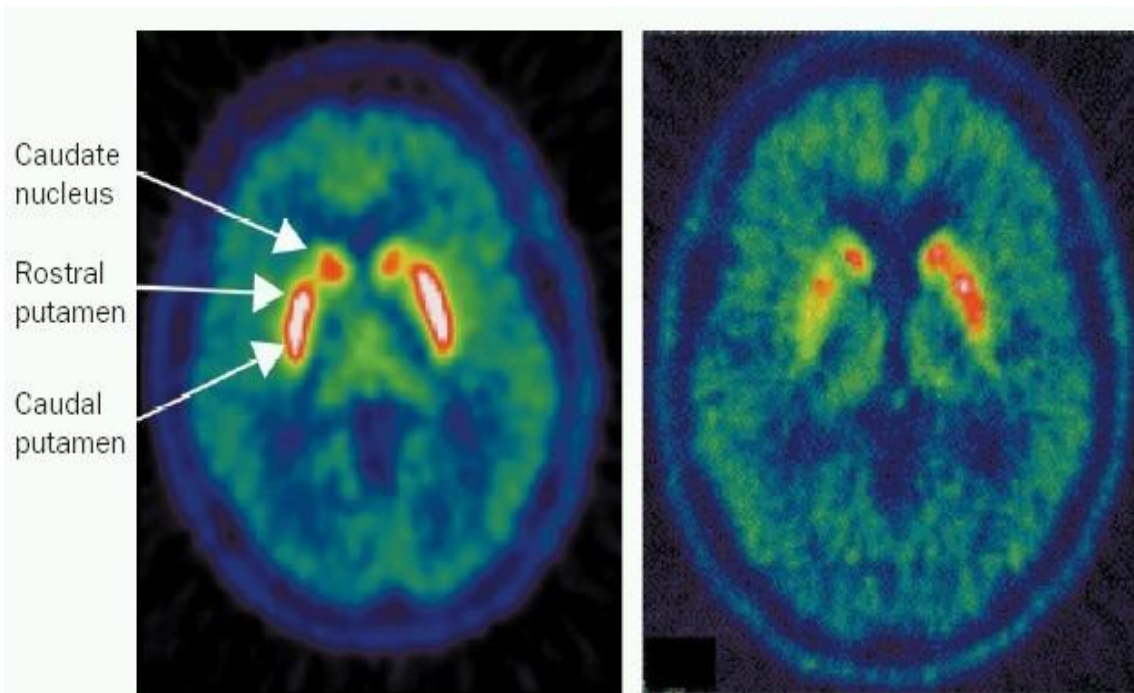


**<sup>18</sup>F-FBAY94-9172 (Rowe et al. Lancet Neurol 2008)**



**<sup>18</sup>F-AV 45 (Florbetapir F18) (Yao et al. Appl Rad Isot 2010)**

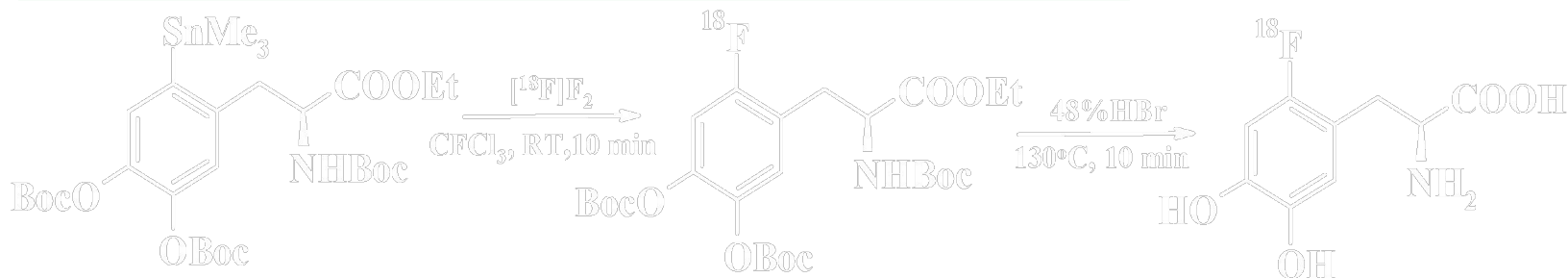
# 6-<sup>18</sup>F-фтор-L-ДОФА - первый ПЭТ радиотрейсер для изучения допаминергической системы (1983)



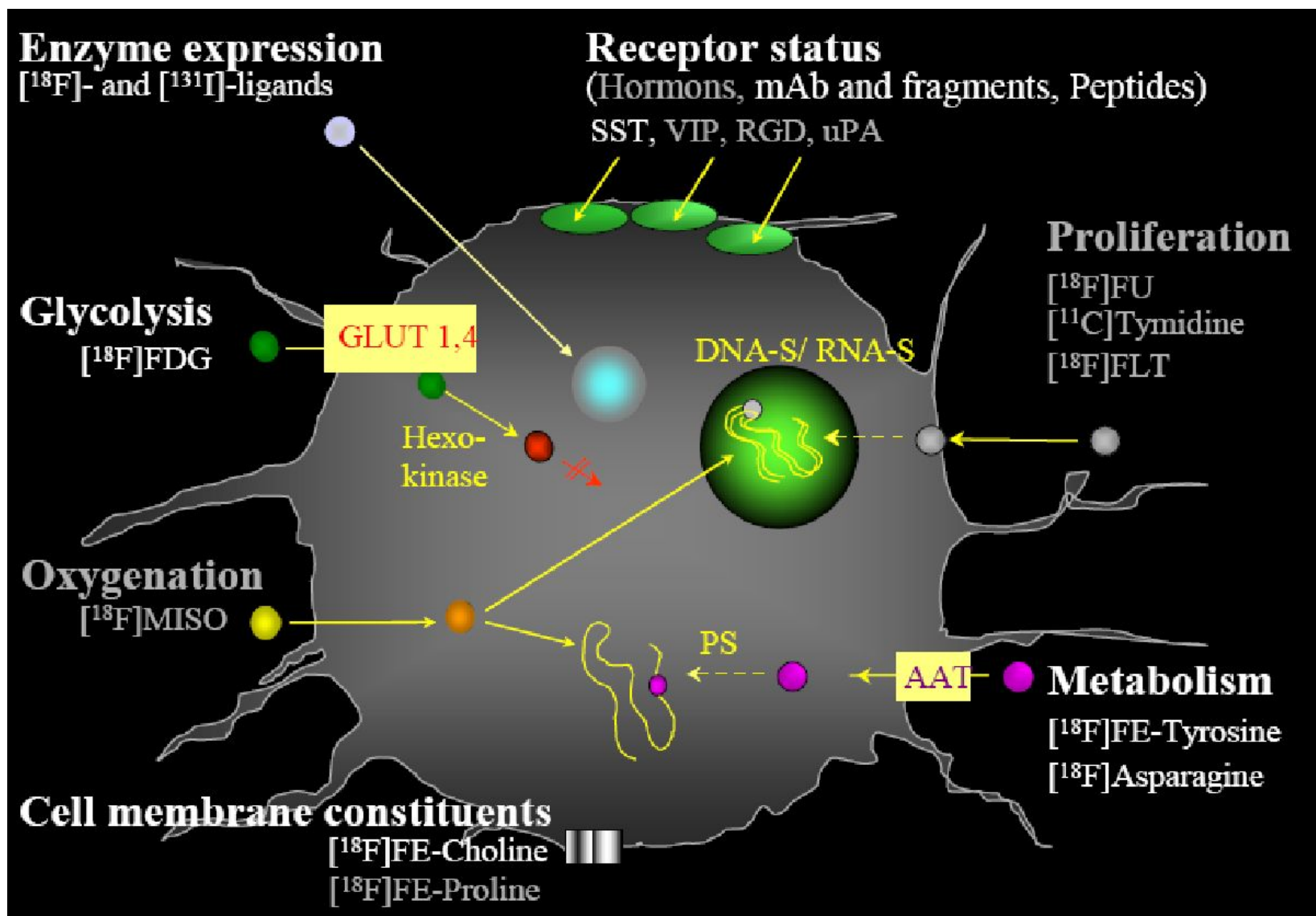
<sup>18</sup>F-dopa PET images at the striatal level in a healthy volunteer (left) and in a patient with IPD (right). In the patient with IPD, there is asymmetric loss of uptake of the tracer, and a more pronounced loss in the caudal putamen than in the rostral putamen and the caudate nucleus.

*Namavari et al.*  
*Appl Rad Isot*  
**1992**

**Стереоспецифический электрофильный синтез**



# $^{18}\text{F}$ -радиотрейсеры для онкодиагностики (кроме ФДГ)







# II часть презентации



# Основные направления ядерной медицины (для СПбГУ)

## 1. Радионуклидная диагностика:

**1.1.** синтез известных и разработка новых радиофармпрепаратов (РФП) на основе пептидов и нуклеиновых кислот для диагностических и терапевтических целей.

**1.2.** доклинические медицинские исследования (на малых животных)

**1.3.** использование методов ядерной медицины (диагностики) в биологических исследованиях

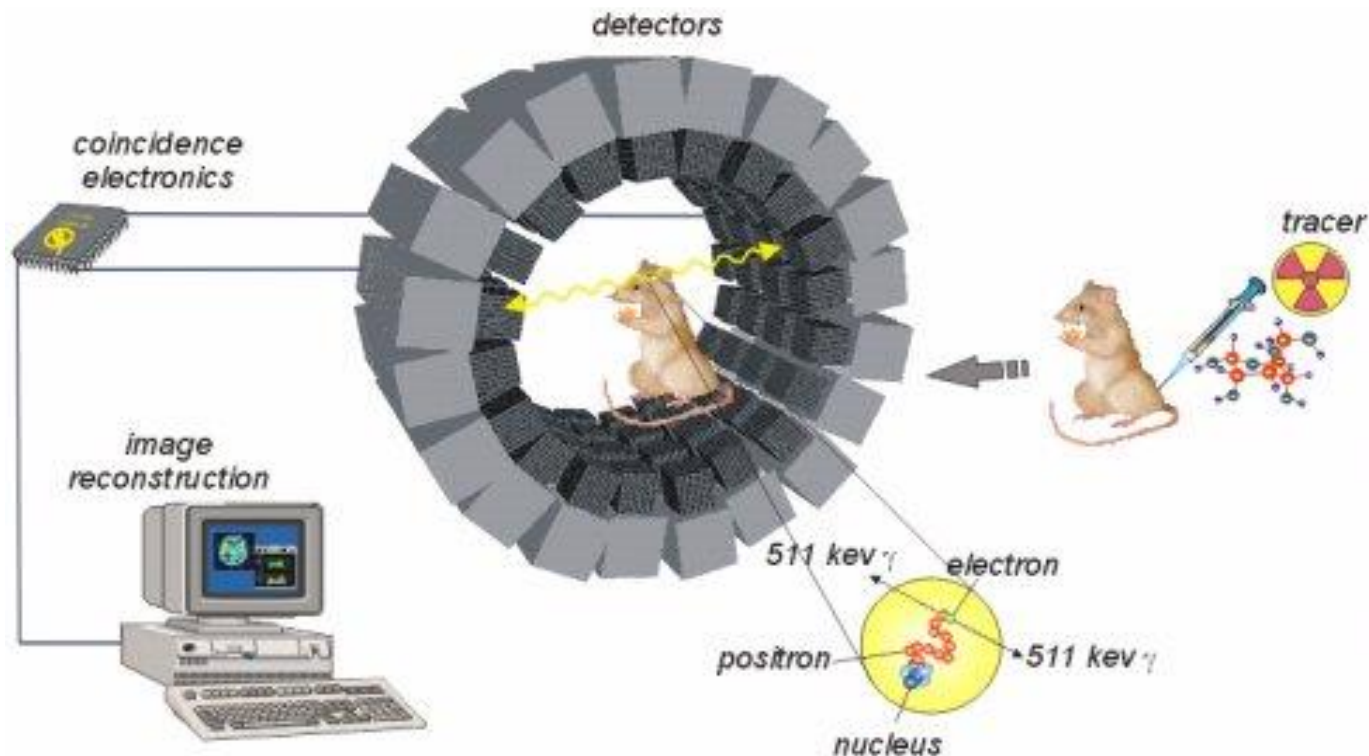
**2. Терапия:** Радионуклидная, Нейтронная и нейтронзахватная ТОЛЬКО как перспектива!!!



# Радионуклидная диагностика

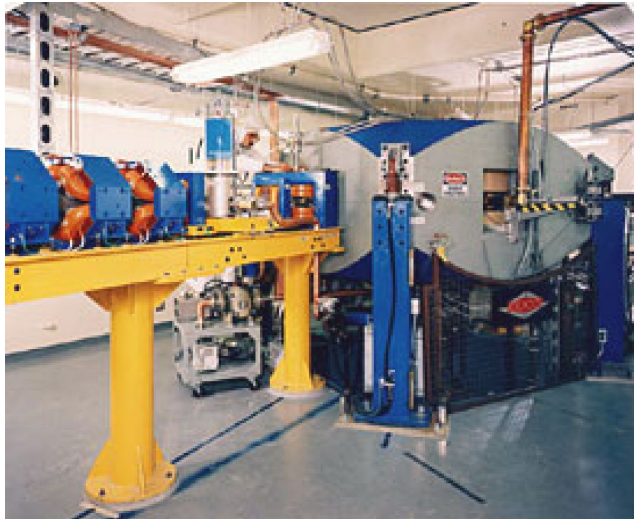
## Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)

Метод основан на регистрации пары гамма-квантов, возникающих при аннигиляции позитронов из радиофармпрепарата, вводимого перед исследованием.



# Радионуклидная диагностика

## Циклотрон ТР-30



## ПЭТ



**Мишенные  
устройства:  
газовые и  
жидкостные  
мишени**



# Радионуклидная диагностика

**Важность клинического значения ПЭТ состоит в том, что этот метод позволяет:**

**Осуществлять раннюю диагностику сложных заболеваний.**

*Оценивать функциональное состояние и жизнеспособность органов и тканей как при патологии (медицина), так и в норме (биологические исследования).*

**Осуществлять раннюю диагностику метастазирования и генерализации патологического процесса в онкологии.**

**Оперативно оценивать эффективность медикаментозной, лучевой и химиотерапии, выбирать наиболее эффективную тактику лечения.**

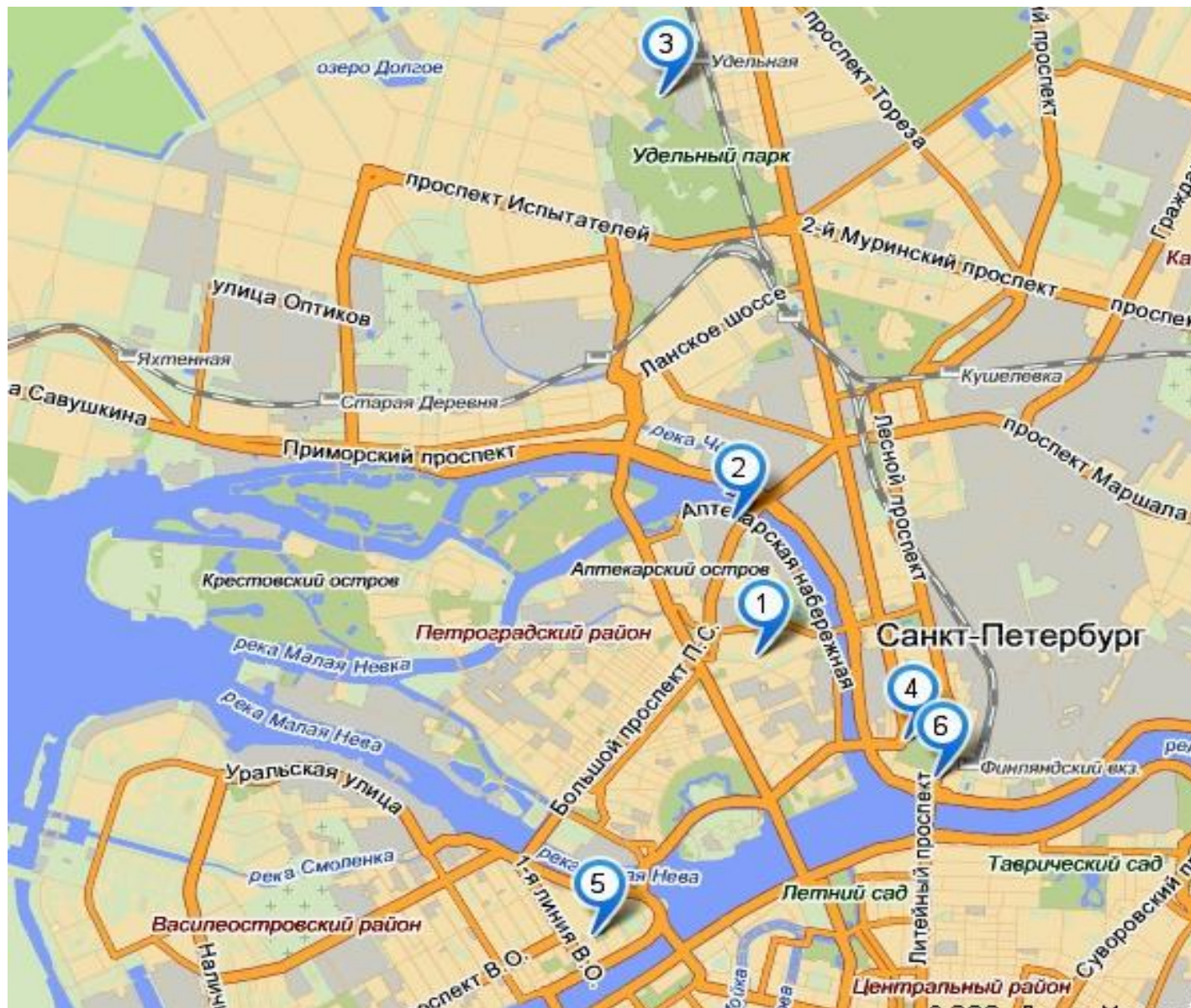
## Что требуется для развития ядерной медицины

- развитие новых областей применения медицинской радионуклидной диагностики и терапии;
- совершенствование ядерно-медицинских технологий;
- создание новых радиофармпрепаратов для онкологии и других областей медицины;
- подготовка высококлассных специалистов.

## Почему именно в СПбГУ?

- Все необходимые специалисты (физики, химики, биологи, медики) в одном ВУЗе!!!
- Удобное расположение

# Удобное расположение



# Стратегия развития Ресурсного центра



Санкт-Петербургский  
государственный  
университет







# Стратегия развития Ресурсного центра

Представленный Ресурсный центр будет являться междисциплинарным ресурсным центром, в котором планируется охватить широкий спектр научных исследований.



# Заключение



## Основные преимущества реализации проекта в СПбГУ:

- 1) Большой научный потенциал, определяемый *ожидаемо* высоким уровнем университетских исследований.
- 2) Значительный инновационный потенциал Центра. В процессе осуществления своей деятельности планируется разработка новых технологий получения радионуклидов и РФП с перспективой внедрения и коммерческого использования.
- 3) Удобное расположение. Находясь в центре города, Ресурсный центр предоставит возможность продавать получаемую в нем изотопную продукцию в ведущие клиники Санкт-Петербурга.
- 4) Подготовка высококлассных специалистов для различных областей ядерной медицины, таких как: синтез изотопов и новых радиофармпрепаратов, получение высококачественных изображений и совершенствование методов их обработки, совершенствование диагностических методик в медицине и биологии.

## Дополнительная информация

Ниже приводятся слайды с дополнительной информацией



## **Что тормозит внедрение новых РФП в клиническую практику ПЭТ в России**

**отсутствие базы для проведения доклинических испытаний: нет собственного вивария, нет доступа к моделям опухолей на животных, нет возможности приобрести животных с индуцированными патологиями в России вообще;**

**в России нет ни одного ПЭТ сканнера для малых животных, необходимого для доклинических испытаний;**

# Обоснование



Санкт-Петербургский  
государственный  
университет

Из всех регионов России ядерная медицина в части радионуклидной диагностики (радиотерапии с помощью РФП нет, но строится одно отделение на 12 коек) наиболее развита и используется в Санкт-Петербурге.



## ПЭТ центры в Санкт-Петербурге (2011)

<b>Название</b>	<b>Циклотрон</b>	<b>ПЭТ</b>	<b>Текущее состояние</b>
Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН	MC17, SCX, 1991 17/ 8.5 MeV (p/d) PETTrace 4, GEHC 16.5/8.4 MeV (p/d), 2010	PC 2048-15B SCX, 1991 PET/CT GEMINI Philips, 2010	работает
Федеральное государственное учреждение "Российский научный центр радиологии и хирургических технологий"	MGC 20, EI Protons, variable CC 18/9 EI 18/9 MeV (p/d), 2009	Two ECAT- EXACT-47 Siemens -CTI 1997, 2002 PET/CT Discovery 690, GEHC, 2010	работает
Военно-медицинская Академия имени С. М. Кирова	нет	PET/CT Biograph, Siemens, 2003	работает



## ПЭТ центры в Санкт-Петербурге (2011)

Название	Циклотрон	ПЭТ	Текущее состояние
СПбГМУ им. И.П. ПАВЛОВА	нет		работает
Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России	Eclipse RD, Siemens, 11 MeV (p), 2009	Biograph 64	строится
Частный диагностический центр, ЛДЦ МИБС Санкт-Петербург	Eclipse RD, Siemens, 11 MeV (p)	Two Biograph 16 RS (renovated)	строится
Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова	PETTrace 4, GEHC 16.5/8.4 MeV (p/d) 2010	-	строится



## Потенциальные источники финансирования:

1. Программа развития СПбГУ;
2. Участие в программах, поддерживаемых Госкорпорацией «Росатом»;
3. Международные программы, в том числе Мегагранты.





# Радионуклидная диагностика

## Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)

Гамма-камеры используются для фиксации изображений, полученных с помощью излучения, испускаемого специальными введенными внутрь радионуклидами. Этот метод позволяет исследовать анатомию и функционирование различных органов, а также выявлять костные патологии.

Гамма-камера регистрирует и подсчитывает количество фотонов, испускаемых исследуемым органом и формирует карту вспышек каждого из них в пространстве, строя таким образом изображение органа



# Радионуклидная диагностика

## Основные радионуклиды для ОФЭКТ

$^{82}\text{Rb}$	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	$^{199}\text{Tl}$	$^{123}\text{I}$	$^{111}\text{In}$	$^{201}\text{Tl}$
↓	↓	↓	↓	↓	↓
1,25 МИН	360 МИН	445,2 МИН	792 МИН	4075 МИН	4378 МИН

Энергия гамма-квантов в интервале 60 – 300 кэВ



# Радионуклидная диагностика

## Основные циклотронные ПЭТ радионуклиды

<b><math>^{15}\text{O}</math></b>	<b><math>^{62}\text{Cu}</math></b>	<b><math>^{13}\text{N}</math></b>	<b><math>^{11}\text{C}</math></b>	<b><math>^{68}\text{Ga}</math></b>	<b><math>^{18}\text{F}</math></b>
↓	↓	↓	↓	↓	↓
<b>2,04 МИН</b>	<b>9,6 МИН</b>	<b>10 МИН</b>	<b>20,4 МИН</b>	<b>67 МИН</b>	<b>109,8 МИН</b>
<b>1730 кэВ</b>	<b>2926 кэВ</b>	<b>1198 кэВ</b>	<b>960 кэВ</b>	<b>1899 кэВ</b>	<b>653 кэВ</b>



# Радионуклидная диагностика

## Примеры:

Генератор  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  (раннее обнаружение микрометостаз)

В валидированном для медицинского применения варианте на мировом рынке отсутствуют.

Генератор  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

Сегодня в мировой практике более **80%** (~50 млн. в год) всех диагностических процедур ядерной медицины используются радиофармпрепараты на основе  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .  $^{99}\text{Mo}$  производится на ядерных реакторах. Участвовавшие запланированные и аварийные остановки реакторов в последние годы привели к кризисам с поставкой  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  и заставили правительства и ученых искать альтернативные источники данного радионуклида. Характеристики циклотронов средних энергий (**24 – 30 МэВ**) идеально подходят для регионального коммерческого производства  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  в реакции  $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$ .



# Радионуклидная терапия

**Технология радионуклидной терапии (РНТ) основана на применении терапевтических радиофармпрепаратов, которые, попадая в определенное место в организме, испускают частицы с коротким пробегом, которые разрушает ткань - лечение опухолевых заболеваний. Закрытые радионуклидные источники могут быть помещены непосредственно в опухоль или рядом с ней, что также дает терапевтический эффект (брахиотерапия).**

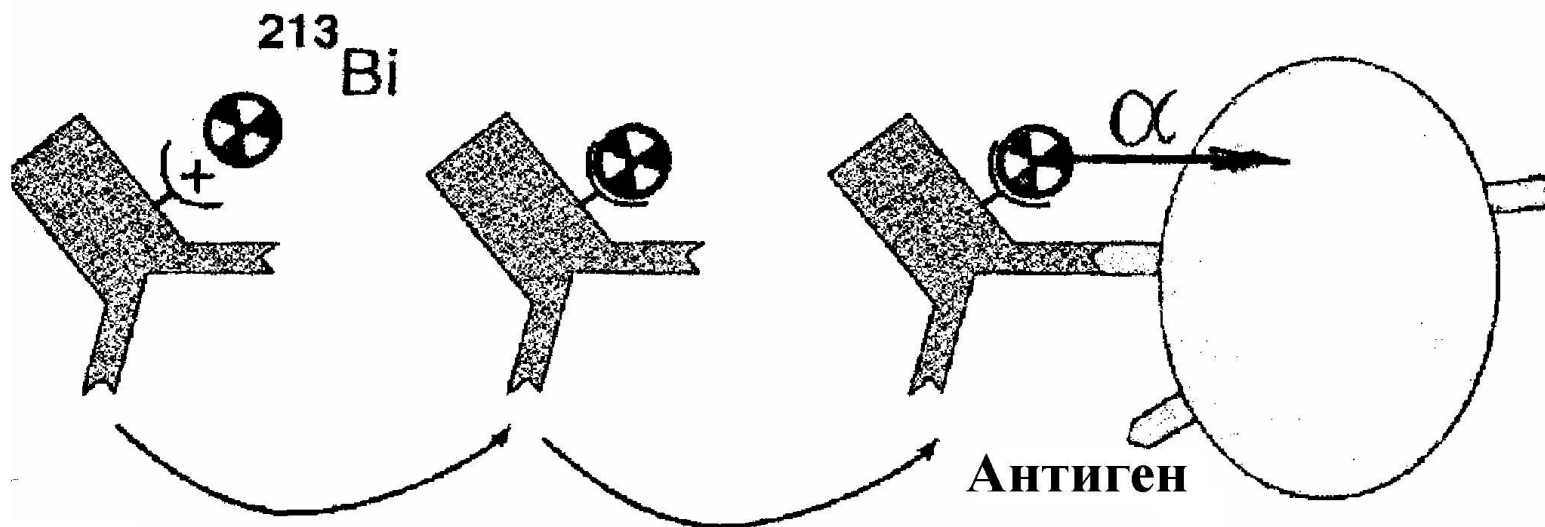
## **К преимуществам РНТ относятся:**

- избирательность повреждения опухоли или патологического очага;**
- хорошая переносимость процедуры терапии;**
- относительно короткое время госпитализации;**
- возможность использования лечения тяжелобольных**



# Радионуклидная терапия

## Радиоиммунотерапия с использованием $\alpha$ -излучающих радионуклидов



Моноклональное антитело

Опухолевая клетка

За последние 20 лет были разработаны «почтовые» (homing) материалы (моноклональные антитела, пептиды, нановещества), которые присоединяются к различного типа раковым клеткам. Такие соединения обладают специфической особенностью связываться только с определенной антигенной детерминантой, в результате чего происходит процесс направленной доставки терапевтического радионуклида к определенной злокачественной клетке.



# Нейтронная и нейтрон-захватная терапия

## Нейтронная терапия

**Основные преимущества: слабая зависимость действия от насыщения клеток кислородом и фазы клеточного цикла, высокая эффективность повреждающего действия на клеточные мишени.**

## Нейтрон-захватная терапия (НЗТ)

**В основе метода НЗТ лежит способность ядер некоторых химических элементов интенсивно поглощать тепловые нейтроны с образованием вторичного излучения. Если вещества, содержащие такие элементы, как бор-10, литий-6, кадмий, гадолиний, избирательно накопить в опухоли, а затем облучать потоком тепловых нейтронов, то возможно интенсивное поражение опухолевых клеток при минимальном воздействии на окружающие опухоль нормальные ткани (позволяет эффективно воздействовать, в частности, на ряд злокачественных новообразований головного мозга).**