

P12-2006-162

Ю. В. Норсеев*, А. Билевич¹, М. Прушински¹

²¹¹At-Rh (16-S4-diol) ИСХОДНЫЙ КОМПЛЕКС
РАДИОФАРМПРЕПАРАТА, МЕЧЕННОГО АСТАТОМ

Направлено в журнал «Радиохимия»

* E-mail: norseev@jinr.ru

¹ Отдел радиохимии, Институт ядерной химии и технологии, Варшава

Норсеев Ю. В., Билевич А., Прушински М.

P12-2006-162

$^{211}\text{At-Rh}$ (16-S4-diol) исходный комплекс радиофармпрепарата, меченного астатом

Предлагается новый метод синтеза фармпрепарата, содержащего ^{211}At . Найдено, что $^{211}\text{At}^-$ (анион) образует прочную связь с Rh^{3+} , входящим в комплекс с тиоэфирным лигандом: 1,5,9,13-tetrathiacyclohexadecane-3,11-diol (16-S4-diol). Поиски оптимальных условий реакции были выполнены с изотопом ^{131}I . Полученные комплексы были изучены с помощью метода бумажного электрофореза, ионно-обменными методами, тонкой хроматографией (TLC). Изучена кинетика реакции присоединения аниона ^{131}I к $\text{Rh}(16\text{-S4-diol})$, зависимость выхода образующегося комплекса $^{131}\text{I-Rh}(16\text{-S4-diol})$ от температуры, кислотности реакционной смеси и концентрации реагентов.

Исходя из найденных условий синтеза комплекс $^{211}\text{At-Rh}(16\text{-S4-diol})$ был получен при добавлении астатида ($^{211}\text{At}^-$) к эквивалентным количествам RhCl_3 и тетрадиоэфира (16-S4-diol лиганда). Изучено его поведение. Планируется определить устойчивость комплекса в различных средах и исследовать возможность его присоединения к биомолекулам.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем им. В.П.Джелепова ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2006

Norseev Yu. V., Bilewicz A., Pruszyński M.

P12-2006-162

$^{211}\text{At-Rh}(16\text{-S4-diol})$ Complex as a Precursor for Astatine Radiopharmaceuticals

The new method of synthesis of astatine-211 radiopharmaceuticals is suggested. It was found that the binding energy of $^{211}\text{At}^-$ anion to complex of Rh^{+3} with thioether ligand: 1,5,9,13-tetrathiacyclohexadecane-3,11-diol (16-S4-diol) is a strong coupling. Searches for optimum reaction condition were performed with ^{131}I isotope. The obtained complexes were characterized by paper electrophoresis, ion-exchange methods, and thin layer chromatography. The kinetics of $^{131}\text{I-Rh}(16\text{-S4-diol})$ formation and influence of temperature, acidity of reactive mixture, and concentration of reagents on yield of $^{131}\text{I-Rh}(16\text{-S4-diol})$ complex formation were studied.

Hence, $^{211}\text{At-Rh}(16\text{-S4-diol})$ complex was performed by addition anion astatine to the equivalent amount of rhodium and tetrathioether (16-S4-diol). The future planned investigations will be related to stability studies of the astatide complex and possibility of linking the $^{211}\text{At-Rh}(16\text{-S4-diol})$ to biomolecules.

The investigation has been performed at the Dzhelepov Laboratory of Nuclear Problems, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2006

ВВЕДЕНИЕ

При лечении злокачественных образований наряду с химиотерапевтическими и хирургическими методами широко используется лучевая терапия, основанная на дистанционном или контактном облучении опухолей с помощью внешних источников излучения. Однако, несмотря на высокую эффективность, этот метод не обеспечивает достаточной избирательности в уничтожении раковых клеток и оказывает поражающее действие также и на окружающие нормальные ткани.

Альтернативой этим методам является мишенная радионуклидная терапия, основанная на избирательном воздействии на опухолевые клетки путем введения в организм меченных радионуклидами соединений, специфически взаимодействующих с злокачественными клетками.

Радионуклиды, используемые в радиотерапии, — это излучатели α - или β -частиц, имеющие высокое соотношение непроникающего к проникающему излучению, высокую ионизационную плотность частиц (ЛПЭ 1–400 кэВ/мкм), короткий пробег частиц (10^{-3} –10 мм), период полураспада от 0,5 до 10 сут, соответствующие химические свойства, высокую удельную активность:

β -излучатели — напр., P-32, Sr-89, Y-90, I-131, Re-186;

α -излучатели — напр., Bi-212, Bi-213, At-211, Tb-149, Ra-223, Ra-224;

излучатели оже-электронов — напр., Cr-51, Ga-67, In-111, I-125, Tl-201.

Зона действия частиц на клетки в биологической ткани представлена в табл. 1.

Таблица 1

Вид распада	Зона действия
β -частицы	На множество клеток 0,5–15 мм
α -частицы	На отдельные клетки 30–80 мкм
Оже-электроны	На молекулярном уровне \sim 1 мкм

В последнее время проявляется значительный интерес к использованию для целей мишенной терапии α -излучающих радионуклидов, и в частности астата-211.

Астат — галоген, замыкающий седьмую группу Периодической системы, проявляет химические свойства, характерные для галогенов. По своим ядерным свойствам изотоп ^{211}At может оказаться перспективным нуклидом для создания радиофармацевтических препаратов (РФП). Это чистый α -излучатель с периодом полураспада 7,2 ч (рис. 1).

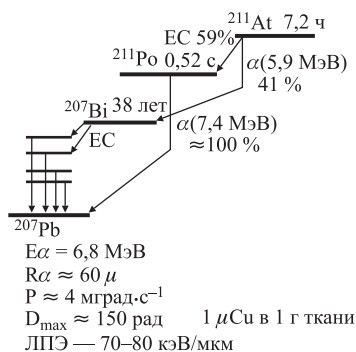


Рис. 1. Схема распада ^{211}At

Распад его на 41 % совершается путем испускания α -частиц с энергией 5,9 МэВ и на 59 % через электронный захват. В первом случае дочерний ^{207}Bi имеет достаточно длинный период полураспада — 38 лет, и радиационная нагрузка от его распада будет на 10 порядков меньше, чем от самого астата. Во втором — у ^{211}Po происходит 100 %-й α -распад (энергия α -частиц 7,4 МэВ) с периодом полураспада 0,52 с, приводя к стабильному ^{207}Pb .

Таким образом, каждый акт распада изотопа ^{211}At сопровождается испусканием α -частиц со средней энергией 6,8 МэВ. Длина их пробега в биологических тканях составляет всего 60 мкм (ЛПЭ 70–160 кэВ/мкм), таким образом, ионизация происходит в малом объеме. При локализации астата в опухоли окружающие ткани не будут страдать от его радиоизлучения. Мощность дозы облучения в 1 г биологической ткани от источника ^{211}At в 37 кБк при его равномерном распределении составляет ~ 4 мрад/с. Поглощенная доза в ткани после полного распада 37 кБк астата-211 ~ 150 рад.

Следует отметить, что количество α -излучателей, пригодных для целей радиоиммунотерапии, ограничено.

Как видно из табл. 2, α -частицы ^{211}At поражают примерно три клетки. Кажется, что это мало для терапии. Уже первые исследования, проведенные Дж. Г. Гамильтоном в 1940 г. [1], сразу же после открытия ^{211}At показали, что этот изотоп может быть использован в радиотерапии. Было установлено, что подобно йоду астат в форме астатида, введенный крысам и морским свинкам, селективно накапливается в щитовидной железе. В опытах на животных, в том числе и на человекообразных обезьянах, было показано, что многократ-

ное введение ^{211}At приводит к полному разрушению щитовидной железы и при этом в паращитовидной железе не наблюдалось никаких изменений [2, 3].

Для доставки ^{211}At в пораженный опухолью орган необходимо транспортное средство, то есть радиофармацевтический препарат (РФП астата). От прочности связи астата в РФП зависит эффективность разрушения опухолевых клеток и снижение радиотоксичности для нормальных тканей.

В своих первых исследованиях по изучению биологического действия α -излучения ^{211}At мы использовали в качестве транспортного средства металлический теллур [4]. ^{211}At сорбировался на 20-микронные частички металлического теллура и в виде суспензии в физиологическом растворе вводился мышам в брюшную полость, где плавали раковые клетки асцидного рака Эрлиха (АРЭ).

В зависимости от введенной радиоактивности наблюдалось увеличение продолжительности жизни или полное излечение животных (табл. 2).

Таблица 2. Влияние ^{211}At на среднюю продолжительность жизни и выживаемость мышей с АРЭ

Активность ^{211}At , МБк	Количество мышей	Средняя продолжительность жизни, сут	Количество излеченных мышей
0,10	10	16,6±2,2	0
0,18	10	22,2±1,5	0
0,30	10	25,6±2,2	0
0,74	7	33,4±5,0	0
1,5	7	51,0±5,4	2
2,0	6	46,8±7,0	3
Без активности (контроль)	40	14,6±1,1	0

Нами был разработан признанный изобретением метод получения нового РФП астата — меченных астатом моноклональных антител, обладающих уникальной специфической способностью взаимодействия с опухолевыми клетками [5].

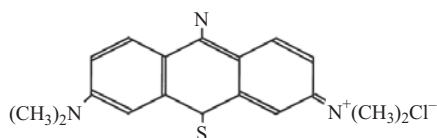
Как известно, от всего биологически чужеродного организм человека защищается двойным способом — белыми кровяными шариками или лимфоцитами и особыми крупными белковыми молекулами иммуноглобулинами или антителами. Антитела вырабатываются в организме лимфоцитами в ответ на появление различных чужеродных веществ — антигенов: белков, токсинов, химических препаратов и др. Выработанные в организме антитела строго специфичны. Их защитная активность направлена только против того антигена, который стал инициатором их выработки. Таким образом, в организме существует важный защитный иммунный механизм на появление чужерод-

ного вещества: антиген–антитело. Именно этот принцип и положен в основу метода радиоизотопной визуализации и терапии.

Моноклональные антитела (МКАТ) — это новое транспортное средство, целенаправленно доставляющее астат в пораженный орган. Наблюдается повышенная концентрация радионуклида, присоединенного к МКАТ, в опухолевой ткани.

Нами было установлено, что в полученном нами радиофармпрепарате МКАТ-Ат (моноклональные антитела — РЯ₁ к антигену рака яичника) астат прочно удерживается в биомолекуле *in vitro*, и его иммунная активность не меняется в течение 20 ч [5]. От прочности связи астата в МКАТ зависит эффективность разрушения опухолевых клеток и снижение радиотоксичности для нормальных тканей. Определение прочности удерживания астата в биомолекуле проводили на электромиграционной установке. Известно, что тиомочевина связывает астат в очень прочный комплекс, замещая лиганд почти в любых комплексах астата. Тем не менее в электролите, содержащем 10⁻³ моль/л тиомочевины и 0,01 моль/л перхлората натрия, при градиенте напряжения 10 В/см и температуре 25 °С выхода астата из биомолекулы не наблюдалось.

Не менее эффективным транспортным средством для целенаправленной радиотерапии является такое соединение, относящееся к фенитазиновым красителям, как метиленовый синий (МС).



Известно, что метиленовый синий избирательно и очень прочно связывается с меланином (эффективность связи — 87 %) и благодаря этому эффективно присоединяется к пигментированным клеткам меланомы. Альфа-частицы ²¹¹At, присоединенного к метиленовому синему после введения последнего в организм будут весьма успешно поражать как микроопухоль, оставшиеся незамеченными после операции основной опухоли, так и метастазы, возникающие из циркулирующих в крови единичных клеток. Присоединение астата к МС осуществлялось методом электрофильного астатирования [6].

Исследование кинетики накопления метиленового синего, меченного ²¹¹At (МС-²¹¹At⁻) в ионной форме клетками пигментной меланомы человека и непигментированными фибробластами китайского хомячка *in vitro*, показало, что максимум накопления активности пигментированными клетками достигается через 2–3 ч после введения соединений и в три раза превышает уровень накопления непигментированными клетками. Накопление астата в ионной форме *in vitro* происходит одинаково у клеток обоих типов. Максимальные значения накопления активности при введении астата в ионной форме на порядок ниже по сравнению с МС-²¹¹At. По выживаемости клеток нами

показано, что биологическая эффективность действия ^{211}At , связанного с метиленовым синим, на клетки меланомы человека в 15 раз выше по сравнению с ^{211}At в ионной (не связанной) форме (рис.2) [7].

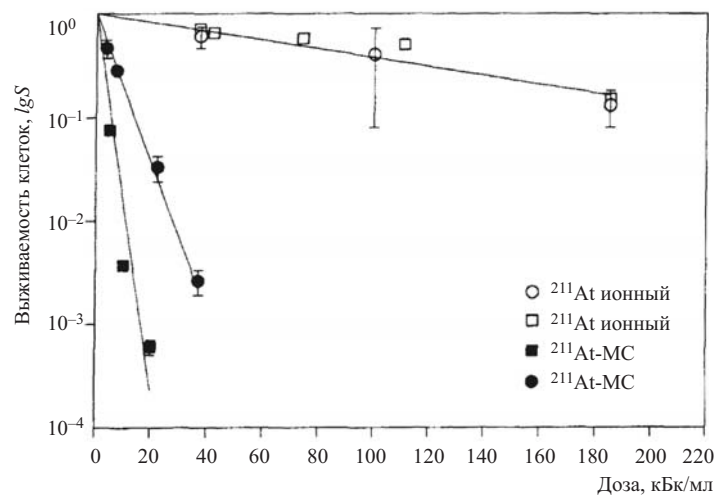


Рис. 2. Выживаемость клеток меланомы человека

На нормальные клетки воздействие связанного ^{211}At незначительно и почти одинаково с действием свободного ^{211}At . Это означает, что ^{211}At , присоединенный к метиленовому синему, селективно аккумулируется в меланинсодержащих клетках и при введении его в кровь опухоленосителей создаст возможность избирательного поражения отдельных опухолевых клеток и микрометастаз.

Распределение активности по органам и тканям мышей после введения ^{211}At , связанного с метиленовым синим, показано в табл.3.

Введение астата в биомолекулы не ограничивается методами электрофильного замещения или межгалогенного обмена. Так, астат вводился в протеины посредством конденсации [8, 9].

Настоящая работа посвящена разработке метода присоединения астата в форме астата (At⁻) к комплексу металла, который в последующем может быть привязан к биомолекуле. Можно ожидать, что At⁻, подобно йодиду (I⁻), будет входить в сложный комплекс таких металлов, как Hg⁺², Pt⁺², Rh⁺³, Ir⁺³. Мы исследовали возможность At⁻ образовать прочную связь с комплексом родия (Rh⁺³), содержащего тиоэфирный лиганд – 1, 5, 9, 13-тетратиоциклогексадекан-3, 11-диол (16-S4-diol). Этот лиганд образует прочный комплекс с Rh⁺³ [10].

Таблица 3. Распределение активности по органам мышей-самок F₁(СВА x ВI₍₆₎) с перевитой опухолью меланомы В₁₆ (11 суток после перевивки) в зависимости от времени после внутривенного введения препарата МС-²¹¹At без блокады щитовидной железы (% от введенного количества / % на грамм веса органа)

Распределение активности			
Время после введения, ч	3	5	12
Кровь	5,0–5,1	4,2–4,1	3,4–2,9
Щитовидная железа, %/г	1,6	1,4	1,7
Печень	9,8–10,6	9,2–9,7	8,1–7,4
Почки	4,5–21,4	3,9–17,7	4,6–18,4
Желудок	23,5–138,2	18,2–98,0	12,5–63,1
Тонкий кишечник	21,3–22,4	19,2–20,2	19,0–17,3
Толстый кишечник	10,2–22,2	7,9–16,1	9,5–17,3
Бедренная кость	Следы	Следы	Следы
Мышечная ткань	Следы	Следы	Следы
Кожа	14,0–7,6	12,6–6,7	7,6–3,5
Глаза	–	Фон	–
Опухоль	12,0 (от 9,2 до 16,8)	8,1 (от 6,4 до 9,7)	12,4 (от 9,7 до 15,1)

К тому же этот макроциклический тетратиозфир с функциональными возможностями двухатомного спирта представляет бифункциональный хелатный лиганд, способный присоединяться к биомолекуле.

Для отработки оптимальных условий реакции вхождения аниона астата-211 (²¹¹At⁻) в комплекс были проведены эксперименты с аналогом — йодидом-131 (¹³¹I⁻).

1. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реагенты: 1,5,9,13-tetrathiacyclohexadecane-3,11-diol (16-S4-diol) (смесь цис/транс) «сверхчистый» был приобретен в Aldrich Chemical Co. и использовался без дальнейшей очистки. Родий(III) гидрат нитрат (Rh(NO₃)₃·xH₂O) был получен из компании Alfa Aesar Johnson Matthey. Йод-131 в форме Na¹³¹I был поставлен из промышленного центра изотопов Polatom. Все другие химические реагенты были сверхчистые (Fluka и Merck) и использовались без дальнейшей очистки. Все растворы готовились на деионизованной воде.

Астат-211 был получен на ускорителе У-200 Лаборатории ядерных реакций ОИЯИ по реакции ²⁰⁹Bi(α, 2n)²¹¹At при облучении металлического висмута α-частицами с энергией не более 28 МэВ. Выделение астата и его очистка описаны в работах [11,12]. На последней стадии очистки астат дистиллировался в 300 мкл водного раствора смеси NaNO₃ + Na₂SO₃.

Комплексы ¹³¹I-Rh(16-S4-diol) и ²¹¹At-Rh(16-S4-diol) были приготовлены добавлением 20 мкл ¹³¹I⁻ или ²¹¹At⁻ к смеси, состоящей из 125 мкл смеси

10^{-3} М $\text{Rh}(\text{NO}_3)_3$ и 25 мкл 10^{-2} М 16-S4-diol в водно-этанольном растворе. К полученному раствору по каплям добавлялась 0,01–0,1 М HNO_3 , и после достижения $\text{pH} = 4,0$ раствор выдерживался в течение двух часов при температуре 80 °С.

Идентификация комплексов. За зарядовым состоянием астата и образующихся комплексов наблюдали с помощью бумажного электрофореза на аппаратуре Sigma-Aldrich. Электромиграцию проводили на стеклянной бумаге Whatman Chromedia GF83 (W. & R. Balston, Ltd., Англия) при градиенте потенциальном 10–20 В/см в течение 20 мин. В качестве электролита использовался 0,05М NaNO_3 или 0,02М фосфатный буфер (PB) с pH 4,0 и 7,4 соответственно. Кроме того, идентификацию проводили также с помощью ионообменной и тонкослойной хроматографии. В качестве ионообменной смолы были выбраны аниониты Дауэкс 1×8 (200–400 меш, Serva, Германия) и AG1-X4 (200–400 меш, БИО-RAD Laboratories, США), переведенные в форму NO_3 раствором 2–3 М NaNO_3 и затем промытые деионизованной водой. В качестве элюента использовался раствор 0,1М NaNO_3 , который отбирался по выходе из колонки порциями по 5 мл и измерялся сцинтилляционным счетчиком с кристаллом NaI с «колодцем».

Анализ образующихся продуктов методом тонкослойной хроматографии проводился на слое Целлюлоза 5574 (Merck) восходящим раствором 0,9 % NaCl в фосфатном буфере при pH 7,4 (PBC) или смесью этого раствора с метанолом (20–80 %).

После электрофореза и тонкослойной хроматографии полоски бумаги и платы разрезались на частички по 1×1 см и активность каждой измерялась на сцинтилляционном счетчике с кристаллом NaI с «колодцем».

Изучение стабильности $^{131}\text{I-Rh}(16\text{-S4-diol})$ комплекса. Комплекс $^{131}\text{I-Rh}(16\text{-S4-diol})$ был синтезирован выдерживанием в течение 2 ч нагретой до 80 °С смеси $\text{Rh}(\text{NO}_3)_3$ и 16-S4-diol лиганда с $^{131}\text{I}^-$. После охлаждения смеси до комнатной температуры к ней было добавлено 50–100 мг MgO и полученная суспензия встряхивалась около 10 мин [13]. Затем центрифугировалась для удаления не вошедших в комплекс Rh(III) и $^{131}\text{I-Rh}(III)$. Комплекс очищался от непрореагировавшего $^{131}\text{I}^-$ на колонке с Дауэкс 1×8 или AG1-X4. Полученный комплекс в количестве 100 мкл добавлялся к 900 мкл 0,02 М фосфатного буфера при $\text{pH} = 7,4$ (PB) или 900 мкл раствора 0,9 % NaCl в фосфатном буфере при pH 7,4 (PBC). Устойчивость комплекса была изучена при трех температурах: 6, 25 и 37 °С.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Вероятная структурная формула комплекса $^{211}\text{At-Rh}(16\text{-S4-diol})$ представлена на рис. 3.

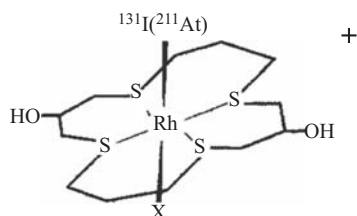


Рис. 3. Формула комплекса $^{211}\text{At-}^{131}\text{I-Rh(16-S4-diol)}$, где $X = \text{NO}_3, \text{OH}^-$ или Cl^-

На рис.4 представлено электромиграционное поведение реакционной смеси Rh(III) и ^{131}I с добавкой и без добавки лиганда.

Анализ полученного комплекса методом тонкослойной хроматографии показал, что образующийся комплекс $^{131}\text{I-Rh(16-S4-diol)}$ имел R_f , равный 0,55–0,6; свободный $^{131}\text{I}^-$ двигался с фронтом элюента $R_f = 1,0$, а продукт смеси родий-йодид оставался на месте нанесения.

Кинетика образования комплекса показана на рис. 5.

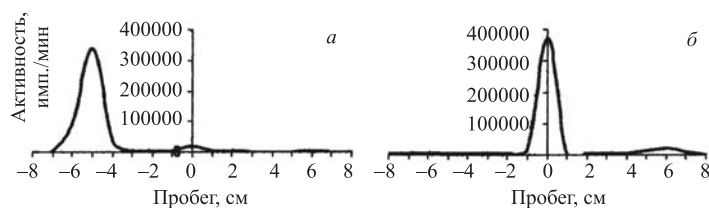


Рис. 4. Результаты электрофореза: а) катионный комплекс $^{131}\text{I-Rh(16-S4-diol)}$; б) смесь Rh(III) и ^{131}I без лиганда, выдержанная при температуре 80°C в течение 2 ч. Образуется нейтральное соединение, вероятнее всего $\text{Rh(OH)}_2\text{I}$, остающееся на месте нанесения

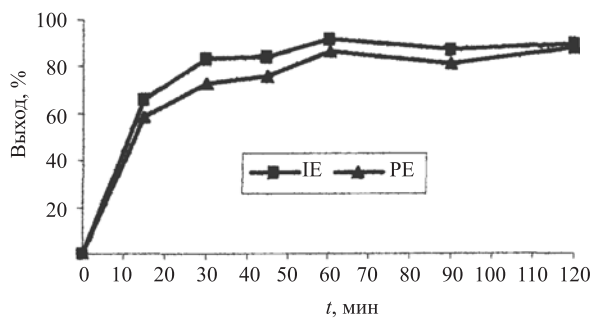


Рис. 5. Зависимость образования комплекса $^{131}\text{I-Rh(16-S4-diol)}$ от времени при температуре реакции 80°C . Результаты получены ионообменной хроматографией на BIO-RAD смоле (IE) и электрофорезом (PE)

Кинетическая кривая показывает, что выход комплекса достигает максимального значения уже через 50 мин. Высокий выход комплекса ($>90\%$)

сохраняется даже при стехиометрическом соотношении $\text{Rh}(\text{NO}_3)_3$ к 16-S4-diol, равном 1:1 при $\text{pH} = 4,0$, однако концентрация родия не должна быть ниже 10^{-4}M , так как с уменьшением концентрации ниже этой величины выход комплекса резко падает.

Влияние температуры на величину образования комплекса $^{131}\text{I-Rh}(16\text{-S4-diol})$ было изучено в интервале от 30 до 90 °C. Время взаимодействия исходных составляющих было 2 ч. Полученные результаты приведены на рис. 6.

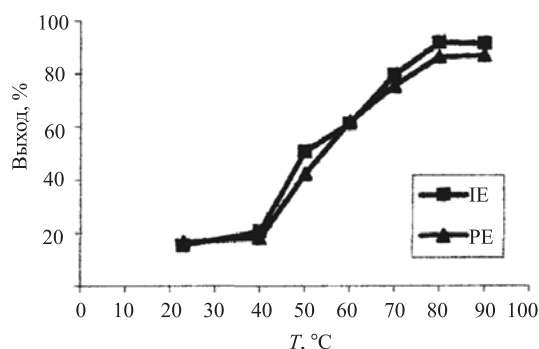


Рис. 6. Зависимость выхода комплекса $^{131}\text{I-Rh}(16\text{-S4-diol})$ от температуры. Анализ проводился методом ионного обмена на смоле BIO-RAD (IE) и электрофореза (PE)

Из рисунка видно, что выход комплекса резко возрастает с увеличением температуры после 40 °C.

Устойчивость полученного комплекса $^{131}\text{I-Rh}(16\text{-S4-diol})$ была изучена в буфере фосфата $\text{pH} = 7,4$ (PB) и в растворе 0,9% NaCl в фосфатном буфере с $\text{pH} = 7,4$ (PBC) при различных температурах. Как видно из рис. 7, связанный $^{131}\text{I}^-$ не покидает полученный комплекс при выдерживании в течение 2 сут. Можно ожидать, что и ^{211}At будет прочно удерживаться в комплексе.

Комплекс $^{211}\text{At-Rh}(16\text{-S4-diol})$ был синтезирован по той же схеме, что и $^{131}\text{I-Rh}(16\text{-S4-diol})$. ^{211}At , восстановленный до астатида ($^{211}\text{At}^-$) в водном растворе смеси $\text{Na}_2\text{SO}_3 + \text{NaNO}_3$, добавлялся к этанольному раствору, содержащему эквивалентные количества родия и 16-S4-diol лиганда, и подкислялся до $\text{pH} = 4,0$. Затем полученная смесь нагревалась до 80 °C и выдерживалась при этой температуре в течение 2 ч. Продукты синтеза были проанализированы методом электрофореза (рис. 8, а).

Были также проанализированы продукты взаимодействия $\text{Rh}(\text{III})$ с ^{211}At при отсутствии лиганда 16-S4-diol (рис. 8, б).

Результаты анализа полученных продуктов с ^{211}At подобны тем, что были для ^{131}I . Комплекс $^{211}\text{At-Rh}(16\text{-S4-diol})$ имел положительный заряд, а соединение $\text{Rh}(\text{III})$ с ^{211}At было нейтральным.

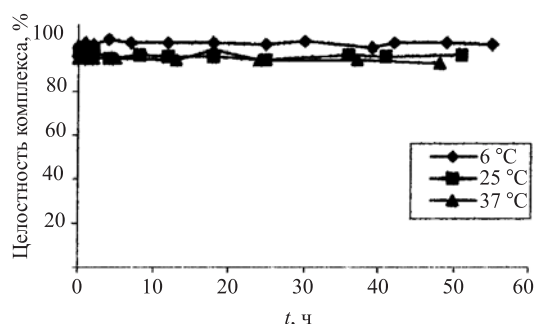


Рис. 7. Устойчивость комплекса $^{131}\text{I-Rh(16-S4-diol)}$ в буфере РВС при различных температурах

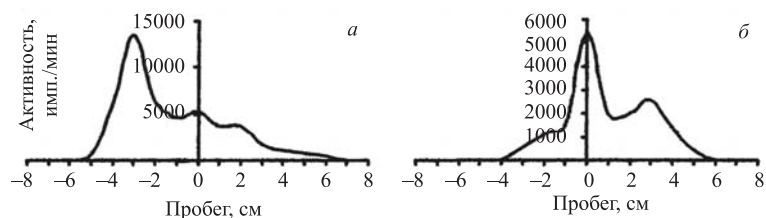


Рис. 8. Результаты анализа методом электрофореза продуктов синтеза: а) комплекса $^{211}\text{At-Rh(16-S4-diol)}$; б) комплекса Rh(III) с ^{211}At

Полученные результаты дают основание ожидать, что синтезированный комплекс $^{211}\text{At-Rh(16-S4-diol)}$ можно будет привязать к биомолекуле и таким образом создать новый терапевтический радиофармпрепарат, меченный ^{211}At . На это и направлены наши дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hamilton J. G., Soley M. H. // Proc. Nat. Acad. Sci. 1940. V. 26. P. 483–489.
2. Hamilton J. G. et al. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1950. V. 73. P. 51–56.
3. Hamilton J. G. et al. // Pharmacol. 1953. V. 2. P. 283–344.
4. Шмакова Н.Л. и др. // Экспериментальная онкология. 1990. Т. 12, № 3. С. 58–61.
5. Милес Ш. и др. // Радиохимия. 1995. Т. 37, вып. 3. С. 253–7.
6. Norseev Yu. V. // J. Radioanal. Nuclear Chemistry. 1998. V. 237. No. 1–2. P. 155–157.
7. Shmakova N. L. et al. // Nuclear Medicine Communications. 1999. V. 20, No. 5. P. 466.

8. *Zalutsky M.R. et al. // Nucl. Med. Biol. 1997. V. 24. P. 255.*
9. *Yordanov A.T. et al. // Nucl. Med. Biol. 2001. V. 28. P. 845.*
10. *Venkatesh M. et al. // Nucl. Med. Biol. 1996. V. 23. P. 33.*
11. *Doberenz V. et al. // Radiochem. Radioanal. Letters. 1982. V. 52, No. 2. P. 119–28.*
12. *Noreyev Yu. V., Shmakova N.L. // Nucleonika. 1995. V. 40, No. 1. P. 13–26.*
13. *Lo J.M. et al. // Int. J. Radiat. Appl. Instr. Part A, Appl. Radiat. Isotopes. 1990. V. 41. P. 103.*

Получено 29 ноября 2006 г.

Редактор *М. И. Зарубина*

Подписано в печать 01.03.2007.

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 0,87. Уч.-изд. л. 1,02. Тираж 200 экз. Заказ № 55679.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований
141980, г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6.

E-mail: publish@jinr.ru

www.jinr.ru/publish/