

<https://doi.org/10.52676/1729-7885-2022-2-46-52>

УДК 546.65; 615.849.5; 542.06; 661.12

## ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН: РЕАКТОРНЫЕ ИЗОТОПЫ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ

**А.Н. Гурин, Е.Т. Чакрова, З.В. Медведева, С.Г. Солонинкина**

*Институт ядерной физики, Алматы, Казахстан*

*E-mail для контактов: gurin.andrey@inp.kz*

Радиоактивные изотопы редкоземельных элементов обладают эффективными ядерно-физическими свойствами и являются перспективными для разработки новых радиофармпрепаратов (РФП) терапевтического назначения. К редкоземельным элементам (РЗЭ) относятся 17 элементов побочной подгруппы III группы периодической таблицы химических элементов Д.И. Менделеева с атомными номерами 21, 39, 57, 58–71: скандий, иттрий, лантан и 14 лантаноидов. Некоторые радиоактивные изотопы данных элементов уже используются в медицине в качестве радиоактивной составляющей разрешенных к применению лекарственных средств, например, изотопы самария –  $^{153}\text{Sm}$  [1] и  $^{177}\text{Lu}$  [2], а для некоторых возможность их использования в медицине только изучается. Так, изотоп скандия –  $^{47}\text{Sc}$  изучается как потенциальный радиоизотоп для тераностики онкологических заболеваний [3,4], гольмий –  $^{166}\text{Ho}$  как изотоп для радиосиновиотомии и брахитерапии [5], празеодим –  $^{142}\text{Pr}$  перспективен для брахитерапии [6]. Способность редкоземельных элементов образовывать химические связи с органическими молекулами, в том числе пептидами природного и синтетического происхождения, является основой разработки новых препаратов для адресной терапии рака молочной и предстательных желез, нейроэндокринных опухолей, диссеминированного рака лёгких и других видов заболеваний.

Для определения перечня наиболее перспективных для облучения на реакторе ВВР-К РЗЭ с целью наработки радиоактивных изотопов была проведена оценка способов наработки радиоактивных изотопов и анализ их ядерно-физических характеристик по литературным данным. Такие изотопы как:  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{165}\text{Dy}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{175}\text{Yb}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{147}\text{Nd}$ ,  $^{170}\text{Tm}$ ,  $^{159}\text{Gd}$  и  $^{141}\text{Ce}$  могут быть использованы в терапии онкологических заболеваний.

Данная исследовательская работа позволяет оценить возможность получения радиоизотопов РЗЭ по реакции  $(n, \gamma)$  на реакторе ВВР-К, а также отражает перспективы применения данных изотопов при разработке радиофармпрепаратов нового поколения для терапии онкозаболеваний.

**Ключевые слова:** редкоземельные элементы, нейтроны, радиофармпрепараты (РФП), ядерно-физические свойства, радионуклиды, реактор ВВР-К.

### ВВЕДЕНИЕ

Ядерная медицина – это быстро развивающаяся междисциплинарная область, основанная на использовании радиоактивных нуклидов в диагностических и терапевтических целях [7]. Около 3800 радиоактивных изотопов могут быть получены искусственно путем активации химических элементов нейтронами на ядерном реакторе или заряженными частицами на циклотроне или ускорителе; около 200 радиоизотопов были исследованы на предмет потенциального медицинского применения, и менее 50 из них регулярно используются в клинической практике. Большая часть радиоизотопов, около 90%, используется в диагностических целях. Подавляющее большинство медицинских процедур как диагностического, так и терапевтического назначения проводится в развитых странах. В частности, в США проводится более 20 миллионов процедур у 311 миллионов человек в год, в Европе проводится около 10 миллионов процедур у 500 миллионов человек. В использовании методов ядерной медицины в терапевтических целях лидирует Австралия [8].

Радионуклидная терапия на протяжении многих лет является одним из актуальных направлений в

борьбе с онкологическими заболеваниями во всём мире, а для Республики Казахстан является особенно важной, так как использование данного метода только входит в клиническую практику лечения онкозаболеваний. Особенностью радионуклидной терапии является высокая специфичность и эффективность, совмещенная с минимальным количеством побочных эффектов. В некоторых случаях радионуклидная терапия не имеет альтернативы [9].

В настоящее время в Республике Казахстан функционируют 7 центров и отделений ядерной медицины, и только в одном из них используют радионуклидную терапию при лечении рака щитовидной железы. В г. Алматы функционируют: Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, ТОО «Орхун медицина», АО «Сункар», ТОО «МедИнвестГрупп Казахстан», в г. Нур-Султан: Республиканский диагностический центр, Больница Медицинского центра Управления Делами Президента и в г. Семей Центр ядерной медицины и онкологии.

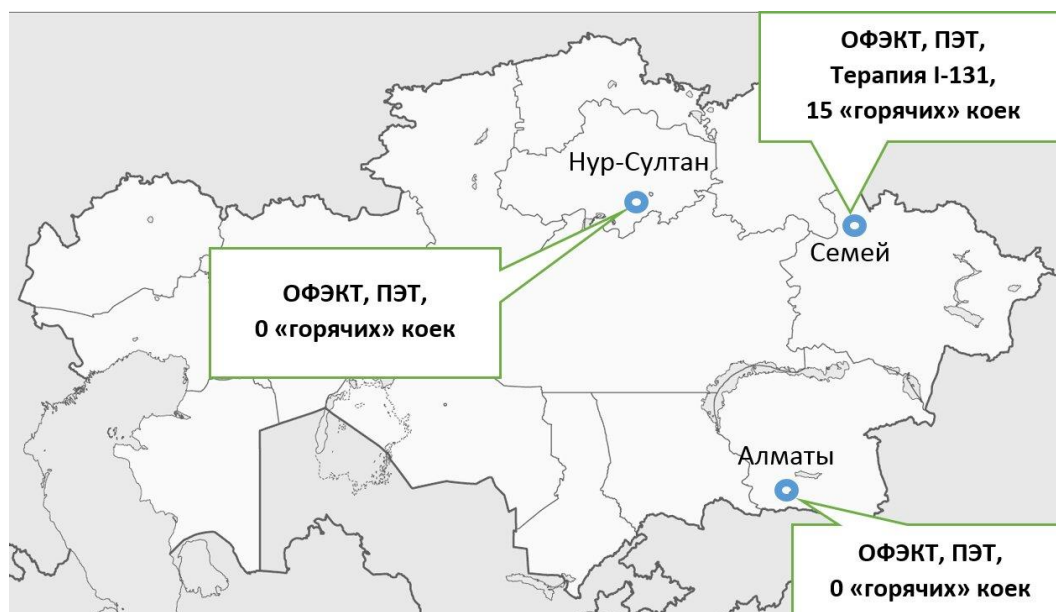


Рисунок. Расположение действующих центров ядерной медицины в Республике Казахстан

В 2021 году РГП на ПХВ «Институт ядерной физики» начал регулярное производство радиофармпрепарата «Натрия йодид  $^{131}\text{I}$ , раствор для приёма внутрь». В этом же году препарат был внесён в казахстанский национальный формуляр и с этого года граждане Республики Казахстан могут получить лечение радиоактивным йодом в рамках медицинского страхования и даже использовать часть пенсионных накоплений на лечение.

Еженедельная поставка радиоактивного йода в г. Семей, где функционирует 15 «горячих» коек, позволяет провести лечение 780 пациентов в год при условии, что поставки будут осуществляться бесперебойно и оборудование будет работать без остановок на обслуживание и ремонт. Наличие только одного центра в стране, способного проводить лечение радиофармпрепаратами недостаточно и конечно не может обеспечить всех нуждающихся в данном лечении пациентов. В начале 2022 года в совместной работе Министерства здравоохранения, РГП на ПХВ «Институт ядерной физики», представителей ведущих медицинских организаций, а также при участии Министерства энергетики Республики Казахстан по вопросу развития ядерной медицины была разработана дорожная карта сроком на 3 года для развития данного направления. Одним из ключевых направлений и является развитие радионуклидной терапии.

РГП на ПХВ «Институт ядерной физики» сегодня является единственной площадкой в Республике Казахстан, которая осуществляет полный цикл работ по производству радиофармпрепаратов от разработки технологий их получения и методов контроля до реализации всех стадий производства, включая наработку радиоактивных изотопов.

Для получения радиоактивных изотопов в нашем институте функционируют две высокотехнологич-

ные установки, такие как исследовательский реактор ВВР-К и циклотрон С-30.

Данная работа позволяет оценить возможность наработки радиоактивных изотопов РЗЭ по реакции ( $n, \gamma$ ) на тепловых нейтронах реактора ВВР-К и перспективы использования данных изотопов при разработке радиофармпрепаратов нового поколения для лечения онкологических и других заболеваний.

#### ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Основная цель радиотерапии заключается в обеспечении специфичности доставки РФП к злокачественной клетке при низкой дозе облучения здоровых тканей [10]. Поэтому при разработке новых радиофармпрепаратов особое внимание следует уделять как ядерно-физическим свойствам радиоактивных изотопов, входящих в состав, так и химической и (или) биологической составляющей, меченной тем или иным радиоактивным изотопом. Пригодность РФП с той или иной химической или биологической составляющей оценивается по возможности максимально полно отражать функцию клетки или всего организма.

Критериями при выборе радионуклида для проведения радионуклидной терапии являются: *тип распада* – для проведения терапевтических процедур используются радионуклиды, испускающие корпускулярное излучение:  $\alpha$  и  $\beta^-$ -излучатели, а также излучатели Оже-электронов и рентгеновских лучей. Причем испускаемое излучение должно иметь подходящий линейный коэффициент передачи энергии и «пробег» (поглощение) в тканях организма: от долей до нескольких миллиметров, а дочерние продукты распада должны быть короткоживущими или стабильными. Наличие дополнительного  $\gamma$ -излучения в диапазоне от 70 до 250 кэВ является положительным фактором, позволяющим определять точное место-

положение радиофармпрепарата после его введения и контролировать процесс лечения.

$\beta^-$ -частицы имеют переменную энергию (0,1–2,2 МэВ) и относительно низкую проникающую способность, которая обычно находится в пределах 0,2 кэВ/мкм. Хотя  $\beta^-$ -излучатели являются наиболее развитым классом радиотерапевтических средств, известно, что их низкая разрешающая способность приводит к высокому диапазону затухания (0,5–10 мм; 50–1000 диаметров клеток), который часто выходит за пределы диаметра опухоли-мишеней. Это может привести к гибели здоровых клеток и является основным сдерживающим фактором  $\beta^-$ -терапии. В настоящее время низкоэнергетические  $\beta^-$ -излучатели (например,  $^{177}\text{Lu}$ ) активно исследуются из-за их более низкой энергии излучения по сравнению с высокоэнергетическими  $\beta^-$ -излучателями (например,  $^{90}\text{Y}$ ); *энергия излучения* – для проведения радиотерапии используются изотопы с низкой, средней и высокой максимальной энергией частиц в зависимости от объёма ткани или органа, нуждающихся в лечении; *период полураспада* – предпочтение отдается радионуклидам с периодом полураспада от 6 часов до 7 дней [11].

Выбор изотопа с подходящим периодом полураспада осуществляют с учётом особенностей фармакокинетики транспортной молекулы, которая призвана доставить радионуклид в зону интереса [12]. Радиофармпрепараты, обладающие терапевтическим эффектом, должны находиться в очаге онкообразования достаточное время для того, чтобы излучение успело разрушить онкологические клетки [13]. Определенно, в случае использования изотопа со слишком коротким периодом полураспада, активность изотопа уменьшится до того, как транспортная молекула проникнет в онкологическое новообразование и обоснуется в ней. Хуже всего, что терапевтический эффект не будет достигнут, а доза облучения здоровых и чувствительных к радиации тканей будет иметь место. С другой стороны, большой период полураспада обеспечит терапевтический эффект онкологических заболеваний, так как долгоживущие нуклиды довольно толерантны к костному мозгу. Более того, не всегда очень большой период полураспада несёт в себе положительный эффект, так как чрезмерно большой период полураспада увеличивает количество радиофармпрепарата, которое нужно переместить в онкологическое новообразование для получения терапевтического эффекта с учётом распада и выведения [12].

В качестве основных критериев при выборе периода полураспада изотопа опираются на данные по молекулярному весу, размеру и топологическим характеристикам транспортной молекулы, а также на размеры опухолевых образований [7]. В случае если РФП нацелен на рассеянные клетки, то период полураспада предпочтительно выбрать в диапазоне от нескольких часов до нескольких дней. Значительно большие периоды полураспада изотопа (более неде-

ли) необходимы для достижения терапевтического эффекта на опухоли больших размеров [14].

Также немаловажным фактором качества и безопасности препаратов является отсутствие токсических примесей или радиоактивных веществ, в результате радиоактивного распада которых образуют долгоживущие радионуклидные примеси [15].

Для определения перечня наиболее перспективных РЗЭ для облучения на ректоре ВВР-К был проведен анализ их ядерно-физических характеристик по литературным данным [16, 17].

В таблице представлены данные о природном составе РЗЭ и ядерно-физических свойствах радиоактивных изотопов, образующихся при облучении тепловыми нейтронами, а также критерии выбора изотопов.

В рассмотрение принимались радиоактивные изотопы, период полураспада которых лежит в диапазоне от 1 часа до 700 дней, что связано с возможностью их дальнейшего применения для проведения радионуклидной терапии или брахитерапии. В таблице не представлены данные по элементу прометий, так как данный элемент встречается на Земле только в следовых количествах как продукт спонтанного деления урана –  $^{235}\text{U}$  и  $^{238}\text{U}$  и не имеет стабильных изотопов.

Анализ ядерно-физических свойств радиоактивных изотопов РЗЭ, представленных в таблице, показал, что не все изотопы, полученные по реакции ( $n, \gamma$ ) могут быть использованы в терапевтических целях. К примеру изотоп  $^{46}\text{Sc}$  испускает жесткое  $\gamma$ -излучение, с энергией выше 550 кэВ и высоким выходом равным 100%, что приводит к дополнительной радиационной нагрузке на здоровые ткани, а с учётом того, что терапевтическая доза  $\beta^-$ -излучателей, применяемая в ядерной медицине, высока и вносит основной вклад в радиационную дозу, полученную пациентом, применение изотопа  $^{46}\text{Sc}$  нецелесообразно в терапевтических целях. Наряду со  $^{46}\text{Sc}$ , такие изотопы, как:  $^{152\text{m}}\text{Eu}$ ,  $^{160}\text{Tb}$ ,  $^{142}\text{Pr}$  также не могут быть использованы в радионуклидной терапии в связи с наличием жесткого  $\gamma$ -излучения и выходом более 1%. Изотоп  $^{169}\text{Er}$ , имеющий низкую энергию  $\beta^-$ -излучения (менее 450 кэВ), не может быть использован в качестве терапевтического изотопа, так как пробег в тканях опухоли будет недостаточным для получения терапевтического эффекта. В то время, как изотоп  $^{90}\text{Y}$ , имеющий жесткое  $\gamma$ -излучение с энергией 1750 кэВ, в сочетании с низким выходом 0,02% (менее 1%) может быть использован для терапии.

Такие изотопы как:  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{165}\text{Dy}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{175}\text{Yb}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{147}\text{Nd}$ ,  $^{170}\text{Tm}$ ,  $^{159}\text{Gd}$  и  $^{141}\text{Ce}$  могут быть использованы в терапии онкологических заболеваний, в виду того, что данные изотопы отвечают критериям отбора, а именно: являются  $\beta^-$ -излучателями с энергией не менее 450 кэВ; имеют достаточный период полураспада, а также дополнительное  $\gamma$ -излучение в пределах 50–550 кэВ или наличие  $\gamma$ -излучения с энергией выше 550 кэВ, но с выходом менее 1%.

**ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН:  
РЕАКТОРНЫЕ ИЗОТОПЫ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ**

*Таблица. Ядерно-физические свойства радиоактивных изотопов РЗЭ*

Элемент, природный изотопный состав	Получение	Период полу- распада	Распад	Энергия Е <sub>β</sub> -(max), кэВ (выход, %)	Энергия Е <sub>γ</sub> , кэВ (выход, %)	Критерии выбора*		
						Е <sub>β</sub> -(max), кэВ (не менее 450)	γ-излучение в пределах (50–550 кэВ)	Выход жесткого γ-излучения (выше 550 кэВ, интенсивностью менее 1 %) или отсутствие излучения
<b>Скандий,</b> <sup>45</sup> Sc – 100%	<sup>45</sup> Sc(n,γ) <sup>46</sup> Sc	83,9 дня	β <sup>-</sup>	2366,7 (100%)	889 (100%), 1120 (100%)	+	–	–
<b>Иттрий,</b> <sup>89</sup> Y – 100%	<sup>89</sup> Y(n,γ) <sup>90</sup> Y	64,0 ч	β <sup>-</sup>	2270 (100%)	1750 (0,02%)	+	–	+
<b>Тербий,</b> <sup>159</sup> Tb – 100%	<sup>159</sup> Tb(n,γ) <sup>160</sup> Tb	72,1 дня	β <sup>-</sup>	1835 (100%)	87 (12%), 197 (6%), 299 (30%), 879 (31%), 966 (31%), 1178 (15%), 1270 (7%)	+	–	–
<b>Церий,</b> <sup>136</sup> Ce – 0,185% <sup>138</sup> Ce – 0,25% <sup>140</sup> Ce – 88,48% <sup>142</sup> Ce – 11,11%	<sup>140</sup> Ce(n,γ) <sup>141</sup> Ce	32,5 дня	β <sup>-</sup>	580,7 (100%)	145 (48%)	+	+	+
<b>Празеодим,</b> <sup>141</sup> Pr, 100%	<sup>141</sup> Pr (n,γ) <sup>142</sup> Pr	19,5 ч	β <sup>-</sup>	2162,2 (99,98%)	1570 (3,7%)	+	–	–
<b>Неодим,</b> <sup>142</sup> Nd – 27,07% <sup>143</sup> Nd – 12,17% <sup>145</sup> Nd – 8,3% <sup>146</sup> Nd – 17,22% <sup>148</sup> Nd – 5,78% <sup>144</sup> Nd – 23,78% <sup>150</sup> Nd – 5,67%	<sup>146</sup> Nd (n,γ) <sup>147</sup> Nd	11,1 дня	β <sup>-</sup>	896 (100%)	91 (27,5%), 531 (12,4%)	+	+	+
<b>Самарий,</b> <sup>144</sup> Sm – 3,09% <sup>147</sup> Sm – 5,07% <sup>148</sup> Sm – 1,27% <sup>149</sup> Sm – 3,82% <sup>150</sup> Sm – 7,47% <sup>152</sup> Sm – 6,63% <sup>154</sup> Sm – 2,53%	<sup>152</sup> Sm (n, γ) <sup>153</sup> Sm	45,6 ч	β <sup>-</sup>	808,2 (100%)	103 (29,3%)	+	+	+
<b>Европий,</b> <sup>151</sup> Eu-7.82% <sup>153</sup> Eu-2.18%	<sup>151</sup> Eu (n,γ) <sup>152m</sup> Eu	9.3 ч	β <sup>-</sup>	1818 (70%)	122 (8%), 344 (2.5%), 842 (13%), 962 (12%) 1315 (1.2%), 1390 (1.1%)	+	–	–
<b>Гадолиний,</b> <sup>152</sup> Gd-0.2% <sup>154</sup> Gd-2.18% <sup>156</sup> Gd-14.8% <sup>156</sup> Gd-0.47% <sup>157</sup> Gd-5.65% <sup>158</sup> Gd-4.84% <sup>160</sup> Gd-1.86%	<sup>158</sup> Gd (n,γ) <sup>159</sup> Gd	18 ч	β <sup>-</sup>	971 (100%)	58 (3%), 363 (9%)	+	–	+
<b>Диспрозий,</b> <sup>156</sup> Dy – 0,06% <sup>158</sup> Dy – 0,1% <sup>160</sup> Dy – 2,34% <sup>161</sup> Dy – 18,91% <sup>162</sup> Dy – 25,51% <sup>163</sup> Dy – 24,9% <sup>164</sup> Dy – 28,18%	<sup>164</sup> Dy(n, γ) <sup>165</sup> Dy	2,36 ч	β <sup>-</sup>	1286 (100%)	95 (4%)	+	+	+
<b>Гольмий,</b> <sup>165</sup> Ho – 100%	<sup>165</sup> Ho(n, γ) <sup>166</sup> Ho	27 ч	β <sup>-</sup>	1854 (100%)	81 (5,4%)	+	+	+
<b>Эрбий,</b> <sup>162</sup> Er-0.14% <sup>164</sup> Er-1.61% <sup>166</sup> Er-33.6% <sup>167</sup> Er-22.95% <sup>168</sup> Er-26.8% <sup>170</sup> Er-14.9	<sup>168</sup> Er(n, γ) <sup>169</sup> Er	9.4 дня	β <sup>-</sup>	351 (100%)		–	отсутствует	+

**ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН:  
РЕАКТОРНЫЕ ИЗОТОПЫ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ**

Элемент, природный изотопный состав	Получение	Период полу- распада	Распад	Энергия E <sub>β</sub> (max), кэВ (выход, %)	Энергия E <sub>γ</sub> , кэВ (выход, %)	Критерии выбора*		
						E <sub>β</sub> (max), кэВ (не менее 450)	γ-излучение в пределах (50–550 кэВ)	Выход жесткого γ-излучения (выше 550 кэВ, интенсивностью менее 1 %) или отсутствие излучения
<b>Тулий,</b> <sup>169</sup> Tm-100%	<sup>169</sup> Tm(n, γ) <sup>170</sup> Tm	134 дня	β <sup>-</sup>	968 (99,9%)	84 (3,3%), 67 (0,1%)	+	+	+
<b>Иттербий,</b> <sup>168</sup> Yb – 0,13% <sup>170</sup> Yb – 3,04% <sup>171</sup> Yb – 14,28 <sup>172</sup> Yb – 21,83% <sup>173</sup> Yb – 16,13% <sup>174</sup> Yb – 31,83% <sup>176</sup> Yb – 12,76%	<sup>174</sup> Yb(n, γ) <sup>175</sup> Yb	4,2 дня	β <sup>-</sup>	470 (100%)	283 (3,7%), 396 (6%)	+	+	+
<b>Лютеций,</b> <sup>175</sup> Lu – 97,4% <sup>176</sup> Lu – 2,6%	<sup>176</sup> Lu(n, γ) <sup>177</sup> Lu <sup>176</sup> Yb(n, γ) <sup>177</sup> Yb → <sup>177</sup> Lu	6,6 дня	β <sup>-</sup>	497,8 (100%)	208 (11%)	+	+	+

Примечание: \* «+» – соответствует, «-» – не соответствует.

### ВЫВОДЫ

Разработка радиофармацевтических препаратов, полученных с включением радиоактивного изотопа в транспортную молекулу, является длительным и сложным процессом.

В данной статье представлена первая часть работы по выбору перспективных для радионуклидной терапии радиоизотопов РЗЭ. В результате анализа природного изотопного состава РЗЭ и их ядерно-физических свойств, для дальнейших исследований были выбраны такие элементы как гольмий, диспрозий, иттрий, иттербий, самарий, лютеций, неодим, тулий, гадолиний и церий, в то время как изотопы европия, празеодима, прометия, гадолиния, тербия не представляют интерес из-за наличия в их спектре жесткого гамма излучения или отсутствия β-излучения подходящей энергии.

Во второй части работы будут определены оптимальные условия облучения отобранных элементов тепловыми нейтронами реактора ВВР-К, а также изучен радионуклидный состав облученных образцов методом гамма-спектрометрии.

Успешная реализация данной работы позволит расширить линейку радиотерапевтических препаратов, что позволит продлить жизнь большому числу людей. Также полученные в результате выполнения проекта экспериментальные данные будут интересны для научно-исследовательских центров, университетов, занимающихся проблемами ядерной медицины. Для зарубежных стран будут представлять интерес экспериментальные данные.

Отечественное производство широкого спектра РФП позволит улучшить качество оказываемой медицинской помощи, снизить показатель смертности и повысить показатель общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у больных с различными формами рака и улучшить качество жизни пациентов.

*Данная работа была профинансирована Министерством образования и науки Республики Казахстан (BR10965174).*

### ЛИТЕРАТУРА

1. United States Pharmacopoeia. (RMI05) Radiopharmaceuticals and Medical Imaging Agents 05. USP29 – NF24. – P. 1945.
2. European Pharmacopoeia Organisation. European Pharmacopoeia, Lutetium (<sup>177</sup>Lu) Solution for Radiolabelling. – 2016. – P. 1218–1219.
3. Mikolajczak R., Huclier-Markai S., Alliot C., et al. Production of scandium radionuclides for theranostic applications: towards standardization of quality requirements // EJNMMI radiopharm. chem. – 2021. – Vol. 19(6). – P. 1-40. <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00131-2>
4. Deilami-nezhad L., Moghaddam-Banaem L., Sadeghi M., et al. Production and purification of Scandium-47: A potential radioisotope for cancer theranostics // Applied Radiation and Isotopes. – 2016. – Vol. 118. – P. 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2016.09.004>
5. Klaassen N.J.M., Arntz M.J., Gil Arranja A. et al. The various therapeutic applications of the medical isotope holmium-166: a narrative review // EJNMMI radiopharm. chem. – 2019. – Vol. 19(4). – P. 1–26. <https://doi.org/10.1186/s41181-019-0066-3>
6. Bakht M. K., Sadeghi M. Internal radiotherapy techniques using radiolanthanide praseodymium-142: a review of production routes, brachytherapy, unsealed source therapy // Annals of Nuclear Medicine. – 2011. – Vol. 25(8). – P. 529–535. <https://doi.org/10.1007/s12149-011-0505-z>
7. Kostelnik, T. I., & Orvig, C. Radioactive Main Group and Rare Earth Metals for Imaging and Therapy // Chemical Reviews. – 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00294>
8. Nitipir C., Niculae D., Orlov C., et al. Update on radionuclide therapy in oncology // Oncol Lett. – 2017. – Vol. 14(6). – P. 7011–7015. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7141>
9. Sgouros G., Bodei L., McDevitt M.R. et al. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges.

- ges // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2020. – Vol. 19. – P. 589–608. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0073-9>
10. Moding E.J., Kastan M.B., Kirsch D.G. Strategies for optimizing the response of cancer and normal tissues to radiation // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2013. – Vol. 12(7). – P. 526–542. <https://doi.org/10.1038/nrd4003>
11. Qaim S. M. Therapeutic radionuclides and nuclear data // *Radiochimica Acta.* – 2001. – Vol. 89(4-5). – P. 297–302. <https://doi.org/10.1524/ract.2001.89.4-5.297>
12. Yeong C.H., Cheng M.H., Ng K.H. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects // *J Zhejiang Univ Sci B.* – 2014. – Vol. 15(10). – P. 845–863. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1400131>
13. Nikolova E, Tonev D, Zhelev N, Neychev V. Prospects for Radiopharmaceuticals as Effective and Safe Therapeutics in Oncology and Challenges of Tumor Resistance to Radiotherapy // *Dose Response.* – 2021. – Vol. 19(1) – P. 19(1). <https://doi.org/10.1177/1559325821993665>
14. Gudkov S.V., Shilyagina N.Y., Vodenev V.A., Zvyagin A.V. Targeted Radionuclide Therapy of Human Tumors // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 17(1). – P. 33. <https://doi.org/10.3390/ijms17010033>
15. Абишев М.Е., Нуршаева Ф.С. Исследование короткоживущих радионуклидов для диагностики онкологических заболеваний на основе практики в КазНИИ онкологии и радиологии // *Вестник. Серия Физическая (ВКФ).* – 2017. – № 3(62). – С. 68–72.
16. <https://atom.kaeri.re.kr/nuchart>
17. <https://periodictable.com/Isotopes/064.158/index.full.prod.html>
5. Klaassen N.J.M., Arntz M.J., Gil Arranja A. et al. The various therapeutic applications of the medical isotope holmium-166: a narrative review // *EJNMMI radiopharm. chem.* – 2019. – Vol. 19(4). – P. 1–26. <https://doi.org/10.1186/s41181-019-0066-3>
6. Bakht M. K., Sadeghi M. Internal radiotherapy techniques using radiolanthanide praseodymium-142: a review of production routes, brachytherapy, unsealed source therapy // *Annals of Nuclear Medicine.* – 2011. – Vol. 25(8). – P. 529–535. <https://doi.org/10.1007/s12149-011-0505-z>
7. Kostelnik, T. I., & Orvig, C. Radioactive Main Group and Rare Earth Metals for Imaging and Therapy // *Chemical Reviews.* – 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00294>
8. Nitipir C., Niculae D., Orlov C., et al. Update on radionuclide therapy in oncology // *Oncol Lett.* – 2017. – Vol. 14(6). – P. 7011–7015. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7141>
9. Sgouros G., Bodei L., McDevitt M.R. et al. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2020. – Vol. 19. – P. 589–608. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0073-9>
10. Moding E.J., Kastan M.B., Kirsch D.G. Strategies for optimizing the response of cancer and normal tissues to radiation // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2013. – Vol. 12(7). – P. 526–542. <https://doi.org/10.1038/nrd4003>
11. Qaim S. M. Therapeutic radionuclides and nuclear data // *Radiochimica Acta.* – 2001. – Vol. 89(4-5). – P. 297–302. <https://doi.org/10.1524/ract.2001.89.4-5.297>
12. Yeong C.H., Cheng M.H., Ng K.H. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects // *J Zhejiang Univ Sci B.* – 2014. – Vol. 15(10). – P. 845–863. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1400131>
13. Nikolova E, Tonev D, Zhelev N, Neychev V. Prospects for Radiopharmaceuticals as Effective and Safe Therapeutics in Oncology and Challenges of Tumor Resistance to Radiotherapy // *Dose Response.* – 2021. – Vol. 19(1) – P. 19(1). <https://doi.org/10.1177/1559325821993665>
14. Gudkov S.V., Shilyagina N.Y., Vodenev V.A., Zvyagin A.V. Targeted Radionuclide Therapy of Human Tumors // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 17(1). – P. 33. <https://doi.org/10.3390/ijms17010033>
15. Abishev M.E., Nurshaeva F.S. The investigation of short-lived radionuclides for diagnosis of oncological diseases on the basis of practice in KazNRI of oncology and radiology // *Recent Contributions to Physics (Rec. Contr. Phys.).* – 2017. – Vol. 3(62). – P. 68–72. (In Russ.)
16. <https://atom.kaeri.re.kr/nuchart>
17. <https://periodictable.com/Isotopes/064.158/index.full.prod.html>

## REFERENCES

## ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ЯДРОЛЫҚ МЕДИЦИНАНЫ ДАМУ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ: ТЕРАПИЯҒА АРНАЛҒАН СИРЕК КЕЗДЕСЕТІН ЭЛЕМЕНТТЕРДІҢ РЕАКТОРЛЫҚ ИЗОТОПТАРЫ

А.Н. Гурин, Е.Т. Чакрова, З.В. Медведева, С.Г. Солонинкина

*Ядролық физика институты, Алматы, Қазақстан*

Сирек жер элементтерінің радиоактивті изотоптары тиімді ядролық-физикалық қасиеттерге ие және терапевтік мақсаттағы жаңа радиофармпрепараттарды әзірлеу үшін перспективалы болып табылады. Сирек жер элементтеріне (СЖЭ) 21, 39, 57, 58–71 атомдық сандары бар Д.И. Менделеевтің химиялық элементтерінің периодтық кестесінің III тобының жанама тобының 17 элементі кіреді: скандий, иттрий, лантан және 14 лантанидтер. Бұл элементтердің кейбір радиоактивті изотоптары медицинада қолдануға рұқсат етілген дәрілердің радиоактивті құрамдас бөлігі ретінде қолданылады, мысалы, самария изотоптары- $^{153}\text{Sm}$  және  $^{177}\text{Lu}$ , ал кейбіреулер үшін оларды медицинада қолдану мүмкіндігі зерттелуде. Сондықтан скандий- $^{47}\text{Sc}$  изотопы қатерлі ісік тераностикасы үшін потенциалды радиоизотоп ретінде зерттеледі, холмий –  $^{166}\text{Ho}$  радиосиновектомия және брахитерапия үшін изотоп ретінде, празеодим –  $^{142}\text{Pr}$  брахитерапия үшін перспективалы. Сирек жер элементтерінің органикалық молекулалармен, соның ішінде табиғи және синтетикалық пептидтермен химиялық байланыс жасау қабілеті сүт және простата обырының, нейроэндокринді ісіктердің, өкпенің таралған обырының және басқа да аурулардың адрестік терапиясына арналған жаңа препараттардың дамуына негіз болып табылады. Радиоактивтік изотоптарды өңдеу мақсатында РЗЭ ВВР-К реакторында сәулелендіру үшін неғұрлым перспективалы тізбені айқындау үшін радиоактивтік изотоптарды өңдеу тәсілдерін бағалау және әдеби деректер бойынша олардың ядролық-физикалық сипаттамаларын талдау жүргізілді. Қатерлі ісік терапиясында  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{165}\text{Dy}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{175}\text{Yb}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{147}\text{Nd}$ ,  $^{170}\text{Tm}$ ,  $^{159}\text{Gd}$  және  $^{141}\text{Ce}$  сияқты изотоптар қолданылуы мүмкін.

Осы зерттеу жұмысы ВВР-К реакторында реакция бойынша (n,  $\gamma$ ) РЗЭ радиоизотоптарын алу мүмкіндігін бағалауға мүмкіндік береді, сондай-ақ онкологиялық ауруларды емдеу үшін жаңа буын радиофармпрепараттарын әзірлеу кезінде осы изотоптарды қолдану перспективаларын көрсетеді.

**Түйін сөздер:** сирек жер элементтері, нейтрондар, радиофармпрепараттар, ядролық-физикалық қасиеттер, радионуклидтер, ССР-К реакторы.

## PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF NUCLEAR MEDICINE IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN: REACTOR ISOTOPES OF RARE EARTH ELEMENTS FOR THERAPY

A.N. Gurin, Ye.T. Chakrova, Z.V. Medvedeva, S.G. Soloninkina

*Institute of Nuclear Physics, Almaty, Kazakhstan*

Radioactive isotopes of rare earth elements have effective nuclear-physical properties and are promising for the development of new therapeutic radiopharmaceuticals. Rare earth elements (REE) include 17 elements of the secondary subgroup of group III of the periodic table of chemical elements of D.I. Mendeleev with atomic numbers 21, 39, 57, 58–71: scandium, yttrium, lanthanum and 14 lanthanides. Some radioactive isotopes of these elements are already used in medicine, as a radioactive component of approved medicines, for example, the isotopes of  $^{153}\text{Sm}$  and  $^{177}\text{Lu}$ , and for some the possibility of their use in medicine is only being studied. Thus, the isotope scandium –  $^{47}\text{Sc}$  is being studied as a potential radioisotope for cancer diagnosis, holmium –  $^{166}\text{Ho}$  as an isotope for radiosynovectomy and brachytherapy, praseodymium –  $^{142}\text{Pr}$  is promising for brachytherapy. The ability of rare earth elements to form chemical bonds with organic molecules, including peptides of natural and synthetic origin, is the basis for the development of new drugs for targeted therapy of breast and prostate cancer, neuroendocrine tumors, disseminated lung cancer and other types of diseases.

To determine the list of the most promising for irradiation at the reactor of the WWR-K REE in order to develop radioactive isotopes, an assessment of the ways of developing radioactive isotopes and an analysis of their nuclear physical characteristics according to literature data was carried out. Isotopes such as:  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{165}\text{Dy}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{175}\text{Yb}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{147}\text{Nd}$ ,  $^{170}\text{Tm}$ ,  $^{159}\text{Gd}$  and  $^{141}\text{Ce}$  can be used in the treatment of oncological diseases.

This research work makes it possible to evaluate the possibility of obtaining REE radioisotopes by reaction (n,  $\gamma$ ) at the WWR-K reactor, and reflects the prospects for using these isotopes in the development of new-generation radiopharmaceuticals for the treatment of oncological diseases.

**Keywords:** rare earth elements, neutrons, radiopharmaceuticals, nuclear-physical properties, radionuclides, WWR-K reactor.