

<https://doi.org/10.52676/1729-7885-2026-2-20-28>  
УДК 615.076.7; 577.34.

## ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА $^{18}\text{F}$ -ФДГ

**А. М. Ворлитских<sup>1,2\*</sup>, А. Н. Гурин<sup>1</sup>, А. Х. Ибрагимов<sup>1,3</sup>, Е. Т. Чакрова<sup>1</sup>, Е. В. Швецова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Институт ядерной физики, Алматы, Казахстан

<sup>2</sup> Казахский Национальный Университет им. Аль-Фараби, Алматы, Казахстан

<sup>3</sup> Казахский Национальный Медицинский Университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

\* E-mail для контактов: a.vorlitskih@inp.kz

Обеспечение стерильности является одним из ключевых условий клинического применения радиофармацевтических препаратов (РФП), поскольку ее нарушение сопряжено с риском для здоровья пациента. Особое значение это требование приобретает для препаратов, вводимых внутривенно, таких как  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ), широко используемая в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Уникальность  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы заключается не только в ее диагностической ценности, но и в специфических требованиях к производству и контролю качества, обусловленных коротким периодом полураспада радионуклида  $^{18}\text{F}$ . В связи с этим возникает вопрос, может ли собственное ионизирующее излучение препарата обладать антимикробным потенциалом, вносить вклад в обеспечение его микробиологической безопасности. Оценка способности препарата подавлять жизнеспособность микроорганизмов, потенциально способных преодолеть стандартные асептические условия производства и стерилизацию, направлена на снижение рисков микробной контаминации и повышение безопасности пациентов, что особенно важно для пациентов с ослабленной иммунной системой.

Настоящее исследование направлено на экспериментальное изучение наличия или отсутствия способности препарата и его выраженность оказывать антимикробное действие за счет собственного ионизирующего излучения и на проведение экспериментальной оценки способности радиофармпрепарата  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы подавлять жизнеспособность микроорганизмов в зависимости от активности радионуклида  $^{18}\text{F}$ .

Экспериментальное исследование ингибирующей активности  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы проводилось на санитарно-показательном микроорганизме *Bacillus subtilis* (ATCC: 6633).

Антимикробное действие оценивалось методом прямого посева в жидкую тиогликолевую среду. В опытные пробы вносили по 1 мл радиофармпрепарата с различными уровнями активности (200–1400 МБк). Контрольные образцы включали в себя: стерильную среду, физиологический раствор и «холодную» фтордезоксиглюкозу (Ф-ФДГ) со стабильным изотопом фтора.

В контрольных пробах наблюдался интенсивный рост культуры. В опытных пробах с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой проявился «градиент» роста культуры в зависимости от уровней активности радионуклида. На основании полученных данных, показано, что радиофармацевтический препарат, меченный  $^{18}\text{F}$ , в диапазоне активностей 200–1400 МБк, не обладает значимым антимикробным действием в отношении *Bacillus subtilis*.

Полученные результаты показали, что исследованный диапазон активностей (200–1400 МБк) не обеспечивает полного подавления роста культуры. Таким образом, в производстве должны строго соблюдаться асептические условия синтеза в дополнение к финальной стерилизации радиофармпрепаратов. В настоящее время работа продолжается.

**Ключевые слова:**  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, ПЭТ-диагностика, стерильность, ионизирующее излучение, ядерная медицина, микробиологический контроль

### ВВЕДЕНИЕ

Радиофармацевтические препараты (РФП) – это группа препаратов, содержащая радионуклиды, лучевая способность которых применяется в диагностике и терапии в области ядерной медицины. Они позволяют визуализировать и оценивать биохимические и физиологические процессы *in vivo* на молекулярном уровне. Одним из наиболее распространенных диагностических радиофармпрепаратов является  $^{18}\text{F}$ -2-фтор-2-дезоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ).

Радиофармацевтический препарат «Фтордезоксиглюкоза  $^{18}\text{F}$ , раствор для инъекций» широко используется в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для диагностики онкологических, кардиологических и неврологических заболеваний. Его применение в данных областях медицины обусловлено способностью препарата накапливаться в клетках с повышенным метаболизмом глюкозы.

Фтордезоксиглюкоза представляет собой радиоактивно меченый аналог глюкозы, в которой у второго

атома углерода ( $\text{C}_2$ ) гидроксильная группа ( $-\text{OH}$ ) замещена на изотоп  $^{18}\text{F}$ . Как и глюкоза, он активно захватывается клетками через специфические мембранные переносчики (GLUT), и фосфорилируется ферментом гексокиназой. Однако метаболит  $^{18}\text{F}$ -2-фтор-2-дезоксиглюкоза-6-фосфат, не подвергается дальнейшему гликолизу и накапливается в цитоплазме клеток, создавая четкую корреляцию между интенсивностью его накопления и уровнем метаболизма глюкозы в ткани.

Важным аспектом его клинического применения является обеспечение микробиологической безопасности, поскольку нарушение стерильности препарата может привести к нежелательным реакциям в организме пациента. Стерильность является обязательным требованием к качеству всех лекарственных препаратов, предназначенных для парентерального, в частности внутривенного, применения.

Производство РФП «Фтордезоксиглюкоза  $^{18}\text{F}$ , раствор для инъекций» представляет собой сложный и многостадийный процесс. Каждая стадия – от наработки короткоживущего радионуклида  $^{18}\text{F}$  на циклотроне до получения РФП – критически важна для получения конечного продукта, соответствующего строгим требованиям Надлежащей производственной практики (GMP – Good Manufacturing Practice) и фармакопейных монографий [1].

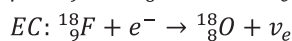
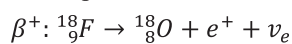
Синтез РФП «Фтордезоксиглюкоза  $^{18}\text{F}$ , раствор для инъекций» осуществляется на автоматизированных модулях синтеза, таких как NEPTIS DB и Synthra<sup>+</sup>, которые обеспечивают воспроизводимость процесса и защиту персонала от радиационного воздействия. Для введения изотопа  $^{18}\text{F}$  в молекулу глюкозы используется метод нуклеофильного фторирования [2]. Этот метод основан на получении фтора из кислорода. Получение этого радионуклида осуществляется из обогащенной воды изотопом  $^{18}\text{O}$  ( $\text{H}_2^{18}\text{O}$ ), с последующим образованием фторид-аниона  $^{18}\text{F}^-$ , который используется в реакции нуклеофильного замещения [2].

Изотоп  $^{18}\text{F}$  образуется в ядерной реакции  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ .

Высокоэнергетический протон, ускоренный на циклотроне, бомбардирует ядро стабильного изотопа атома  $^{18}\text{O}$ . Протон выбивает из ядра нейтрон. Поглощение протона и испускание нейтрона приводит к превращению ядра  $^{18}\text{O}$  в  $^{18}\text{F}$ .

Около 97 % распадов  $^{18}\text{F}$  идёт по схеме позитронного распада ( $\beta^+$ -распад), ~3 % по схеме захвата электрона (EC). Максимальная энергия позитрона – 633,4 кэВ. При аннигиляции остановившегося позитрона с электроном окружающей среды образуются, как правило, два гамма-кванта с энергией 511 кэВ.

Ядерная реакция распада  $^{18}\text{F}$ :



В этом процессе нестабильное ядро  $^{18}\text{F}$  превращается в стабильное ядро  $^{18}\text{O}$ . Внутри нестабильного ядра один протон превращается в нейтрон, при этом испускаются позитрон и нейтрино.

При электронном захвате один из протонов ядра захватывает орбитальный электрон и превращается в нейтрон, испуская электронное нейтрино.

$^{18}\text{F}$  относится к ультракороткоживущим изотопам. Его период полураспада составляет 109,77 минут, что определяет короткий срок годности препарата «Фтордезоксиглюкоза  $^{18}\text{F}$ , раствор для инъекций» – 10 часов.

Согласно требованиям, все лекарственные препараты должны подвергаться испытаниям контроля качества [1].

Особые сложности возникают в случае радиофармацевтических препаратов в связи с коротким периодом полураспада содержащихся в них радионуклидов, малыми размерами серий и радиационной безопасностью [1]. Проверка на стерильность возможна лишь тогда, когда препарат уже должен был быть использован, т.к. этот вид контроля требует намного больше времени, чем отзыв препарата. Данное испытание занимает 14 дней. Реализация препарата происходит до того, как будет закончен полный контроль качества. В таких условиях применяют условный допуск, основанный на строгом контроле всех производственных процессов в режиме «в процессе» с использованием валидированных методик и квалифицированного оборудования, что обеспечивает гарантированное качество конечного продукта в соответствии с принципами GMP (Good Manufacturing Practice) [3].

В данной работе исследуется гипотеза способности препарата подавлять жизнеспособность микроорганизмов  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, обусловленная ионизирующим излучением, возникающим при распаде радионуклида  $^{18}\text{F}$ .

В литературе описаны исследования, посвященные воздействию ионизирующего излучения РФП на микроорганизмы [4, 5, 6], ингибированию и инаktivации бактерий с помощью гамма-установок [7].

Радиационное повреждение микроорганизмов обусловлено воздействием ионизирующего излучения, которое приводит к разрушению молекулярных структур клетки. Ионизирующее излучение с определенной вероятностью передает часть своей энергии молекулам. Молекулы, поглотившие энергию излучения, переходят в различные возбужденные состояния, часть из которых заканчивается ионизацией. Основные механизмы включают:

1. Прямое воздействие: Ионизирующие частицы (например, альфа-частицы, бета-частицы) могут непосредственно взаимодействовать с органическими молекулами, разрушать молекулы ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) и белков, вызывая разрывы цепей, дефекты в нуклеотидной последовательности

и нарушения в структурах клеточных мембран. Эти повреждения приводят к гибели микроорганизмов.

2. Косвенное воздействие: Большинство повреждений происходит посредством радиолиза воды. При взаимодействии ионизирующего излучения с водой, которая составляет основную часть клетки, образуются гидроксильные радикалы, гидратированные электроны, а также молекулы перекиси водорода. Эти свободные радикалы затем атакуют клеточные компоненты – ДНК, белки и липиды – вызывая окислительный стресс, который приводит к мутациям и разрушению клеточных структур.

Цель исследования – оценка степени подавления жизнеспособности микроорганизмов гамма-квантами, образующимися вследствие аннигиляции позитронов, возникающих при распаде  $^{18}\text{F}$ , в зависимости от активности данного радионуклида.

Задачи исследования:

- провести анализ стерильности  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, синтезированного в производственных условиях;
- установить наличие или отсутствие антимикробного действия радиофармацевтического препарата;
- экспериментально изучить микробиологические показатели при различных уровнях активности препарата.

Научная новизна настоящего исследования состоит в экспериментальной оценке антимикробного действия радиофармацевтического препарата  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в диапазоне диагностически и технологически значимых уровней активности 200 – 1400 МБк в условиях, приближенных к реальному аптечному производству РФП.

В исследовании используется штамм микроорганизма *Bacillus subtilis* (ATCC: 6633).

Результаты данного исследования позволили получить экспериментальные данные о влиянии излучения  $^{18}\text{F}$  на микроорганизмы, минимизировать риск микробиологической контаминации и повысить безопасность пациентов при проведении ПЭТ-диагностики.

## Методы

*Объекты исследования:*

*Радиофармацевтический препарат.* Синтез 2- $^{18}\text{F}$ -фтор-2-дезоксид-Д-глюкозы ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) осуществлялся по стандартным процедурам нуклеофильного замещения. Изотоп  $^{18}\text{F}$  нарабатывался на Cyclone C-30. АФС (активная фармацевтическая субстанция) и РФП синтезировались на модуле синтеза NEPTIS DB. Конечный продукт готовился на основе 0,9%-ного физиологического раствора с натрий-фосфатным буфером при pH  $6,0 \pm 1,0$  и подвергался финишной стерилизации фильтрацией через стерильный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

*Микроорганизмы.* Объектом исследования служил *Bacillus subtilis* (ATCC: 6633), ранее приобретенный

в ТОО «Республиканская коллекция микроорганизмов». Выбор данного микроорганизма обусловлен тем, что он является санитарно-показательным. Риск обнаружения *Bacillus subtilis* свидетельствует о контаминации с пылью.

*Материалы:*

*Питательные среды.* Использовались бульон Сабуро с глюкозой, жидкая тиогликолевая среда и мясо-пептонный агар, приобретенные у HiMedia Laboratories Pvt. Limited. Среды готовились согласно инструкции предоставленной данной компанией и прошли испытания на стерильность, ростовые свойства и pH.

*Стандарт мутности МакФарланда 0,5.* Стандарт готовился согласно рекомендациям общей фармакопейной статьи (ОФС) и прошел испытание контроля качества на спектрофотометре Shimadzu UV 1601 [8].

*Методы исследования:*

Исследования проводились согласно рекомендациям фармакопей ЕАЭС (Евразийский экономический союз), Республики Казахстан и Российской Федерации.

*Стерильность.* Для анализа стерильности  $^{18}\text{F}$ -ФДГ использовался метод прямого посева (Фармакопея ЕАЭС, ОФС 2.1.6.1, п. 2.3) [1]. Данный метод заключается в посеве РФП непосредственно в жидкую питательную среду в соотношении, как 1:10, с последующей инкубацией и учетом результатов. Использовались жидкие питательные среды: жидкая тиогликолевая среда и жидкая среда Сабуро. Использование данных сред обусловлено фармакопейным требованиям и направлено на выявление широкого спектра возможных контаминантов: тиогликолевая среда обеспечивает рост аэробных и анаэробных бактерий, тогда как среда Сабуро используется преимущественно для выявления грибов. Посевы инкубировались 14 суток при температуре  $32,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$  в жидкой тиогликолевой среде и при температуре  $22,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$  в жидкой среде Сабуро. Учет результатов проводился визуально в проходящем свете.

*Антимикробное действие.* Испытание на установление наличия или отсутствия антимикробного действия РФП основывалось на рекомендациях общей фармакопейной статьи (Фармакопея ЕАЭС, ОФС 2.1.6.1, п.1) [1]. Применялся метод прямого посева. Для этого использовали свежую 24-часовую культуру из рабочего запаса культуры микроорганизмов, выращенную на МПА (мясо-пептонный агар). Культура бактерий подвергалась испытанию на чистоту – изучалась морфология колоний и окрашивалась по Граму (Рисунок 1). Культуру смывали стерильным 0,9% раствором натрия хлорида и готовили исходную бактериальную взвесь, соответствующую стандарту мутности 0,5 по МакФарланду, что соответствует концентрации порядка  $1 \times 10^8$  КОЕ/мл. Из данной суспензии готови-

## ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА $^{18}\text{F}$ -ФДГ

лась взвесью тест-штаммов с конечной концентрацией 100 КОЕ в 1 мл методом десятикратного разведения. Был проведен контроль посевной дозы инокулята на МПА (Фармакопея ЕАЭС, ОФС 2.1.6.6, п. 6.1).

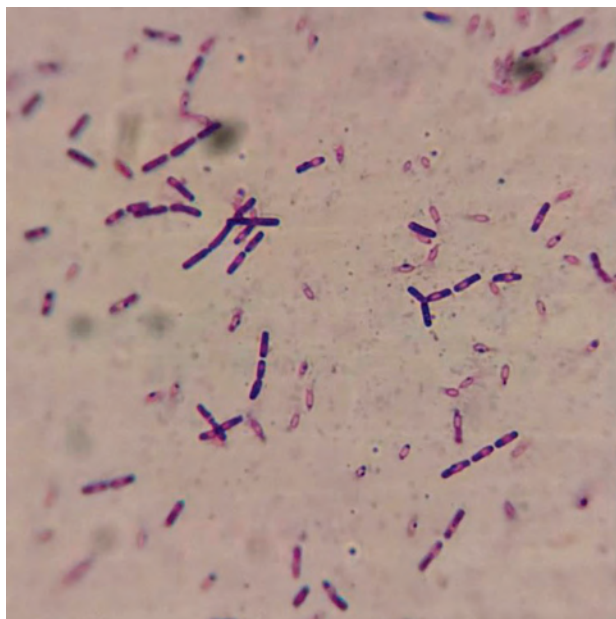


Рисунок 1 – Культура *Bacillus subtilis* окрашенная по Граму, увеличение  $\times 1000$

В опытные пробирки с жидкой тиогликолевой средой по 8 мл добавлялся РФП по 1 мл со следующими активностями: 200 МБк, 500 МБк, 800 МБк, 1100 МБк, 1400 МБк. Активность измерялась на дозкалибраторе Veenstra Instruments VDC-404. В качестве контроля вместо  $^{18}\text{F}$ -ФДГ использовались физиологический раствор и «холодный» Ф-ФДГ со стабильным фтором. Во все эти пробирки вносились по 1 мл тест-штамма. Еще одним контролем в исследовании служила стерильная питательная среда.

Посевы на тиогликолевой среде инкубировались при температуре  $34,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$  в течение суток.

Учет результатов проводился визуально в проходящем свете на однотонном фоне, сравнивая рост бакте-

рий в опытных и контрольных посевах. Для оценки характера роста использовались следующие критерии:

- характер помутнения;
- степень помутнения;
- изменение цвета среды;
- образование пленки;
- степень воздействия ионизирующего излучения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

По итогам испытания на стерильность методом прямого посева было установлено, что полученные результаты в обеих средах оказались идентичными: во всех случаях отсутствовали признаки роста микроорганизмов, что подтверждает стерильность РФП и соответствует фармакопейным требованиям.

Для оценки влияния ионизирующего излучения  $^{18}\text{F}$ -ФДГ на рост *Bacillus subtilis* была поставлена серия экспериментов в стерильной тиогликолевой среде. Результаты визуальной оценки характера роста представлены в таблице 1 и рисунок 2.

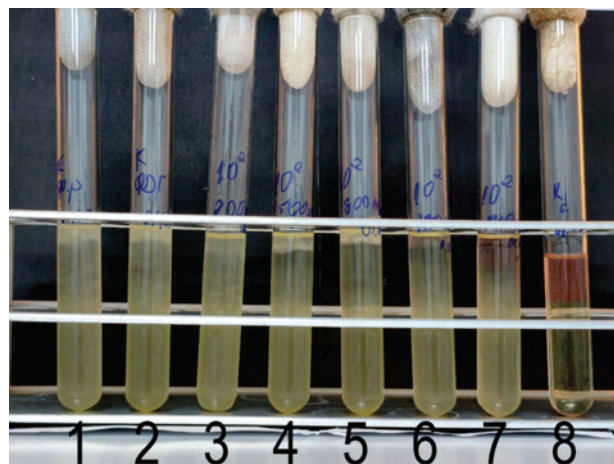


Рисунок 2 – Результаты антимикробного действия  $^{18}\text{F}$ -ФДГ: 1 – контроль с физиологическим раствором; 2 – контроль с «холодным» ФДГ; 3 – опыт с 200 МБк; 4 – опыт с 500 МБк; 5 – опыт с 800 МБк; 6 – опыт с 1100 МБк; 7 – опыт с 1400 МБк; 8 – контроль стерильная питательная среда.

Таблица 1. Характер роста бактерий в контрольных и опытных пробирках

| Характер роста             | Контроль         |              |                  | Опыт    |         |         |          |          |
|----------------------------|------------------|--------------|------------------|---------|---------|---------|----------|----------|
|                            | Стерильная среда | Физ. раствор | «Холодный» Ф-ФДГ | 200 МБк | 500 МБк | 800 МБк | 1100 МБк | 1400 МБк |
| Степень помутнения         | –                | +++          | +++              | +++     | ++      | ++      | ++       | ++       |
| Изменение цвета среды      | –                | +++          | +++              | +++     | +++     | +++     | ++       | ++       |
| Наличие пленки             | –                | +++          | +++              | +++     | +++     | ++      | –        | –        |
| Бактериостатический эффект |                  | –            | –                | +       | +       | +       | ++       | +++      |

Примечание:

«+++» – интенсивный

«++» – умеренный

«+» – слабый

«–» – отсутствие

# **ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА <sup>18</sup>F-ФДГ**

*Контрольные образцы.* Образцы с физиологическим раствором и «холодным» F-ФДГ продемонстрировали идентичный и интенсивный рост. Наблюдалось равномерное помутнение по всему столбу пробирки, изменение цвета среды со светло-янтарного с розовым верхним слоем на светло-желтый, и образование беловатой пленки в верхнем, аэрируемом уровне пробирки. Это подтверждает, что *Bacillus subtilis* является факультативным аэробом. Идентичный рост в контролях указывает на то, что «холодный» F-ФДГ не оказывает ни стимулирующего, ни ингибирующего действия на тест-штамм.

*Опытные образцы.* Наблюдалась четкая зависимость подавления роста микроорганизма от увеличения активности, вносимого <sup>18</sup>F-ФДГ. Образцы показали выраженный «градиент» бактериостатического воздействия:

**200-800 МБк.** При данной активности отмечается постепенное снижение интенсивности помутнения и истончение, а затем и исчезновение пленки, что свидетельствует о слабом бактериостатическом эффекте.

**1100 МБк.** Бактериостатическая активность становится более выраженная, что проявляется в дальнейшем снижении степени помутнения и полном отсутствии пленки. Сохраняется легкий розовый оттенок в верхнем слое.

**1400 МБк.** Наблюдается наиболее выраженный бактериостатический эффект. Однако даже в этом случае наблюдалось равномерное умеренное помутнение по всему столбику среды, что указывает на сохранение жизнеспособности микроорганизмов. Сохраняется светло-желтый цвет питательной среды с пастельно-розовым верхним слоем.

Во всех опытных образцах наблюдался рост культуры по всему столбику питательной среды, включая пробу с наибольшей исследованной активностью –1400 МБк.

## **Обсуждение**

Полученные результаты демонстрируют, что гамма-излучение <sup>18</sup>F в исследованном диапазоне активностей (200-1400 МБк) оказывает бактериостатическое, но не бактерицидное действие на клетки *Bacillus subtilis*. Наблюдалась прямая зависимость: с ростом активности эффект более выражен.

Наблюдаемый бактериостатический эффект может быть обусловлен не только прямым воздействием ионизирующего излучения на клеточные структуры микроорганизмов, но и косвенными механизмами, связанными с радиолизом водной среды. При взаимодействии ионизирующего излучения с водой образуются активные свободные радикалы, способные повреждать ДНК, белки и липиды клеток.

Однако в условиях настоящего эксперимента вклад радиолиза носит ограниченный характер. Это обусловлено крайне малым временем жизни свободных радикалов и их локальным действием в месте образования. Кроме того, высокая радиохимическая стабильность <sup>18</sup>F-ФДГ (с сохранением чистоты около 95% в течение срока годности) косвенно свидетельствует об отсутствии выраженных процессов радиохимической дегградации, которые ожидалось бы при значительном накоплении радикалов.

Для интерпретации результатов была выполнена ретроспективная оценка поглощенной дозы, получаемой бактериальной культурой при экспозиции с <sup>18</sup>F-ФДГ (Таблица 2). В качестве расчетного времени радиационного воздействия принимали 10 часов, то есть срок годности препарата, поскольку именно в этот период формируется основная доза облучения. Расчет проводился с учетом распада радионуклида <sup>18</sup>F и энергии, выделяемой при его распаде. 24-часовая инкубация использовалась уже для микробиологического учета результата. Общий объем содержимого пробирки составлял 10 мл.

*Таблица 2. Пример расчета поглощенной дозы*

| <sup>18</sup> F               |                                                                                 |                                                                                  |          |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------|
| T <sub>1/2</sub> (с)          |                                                                                 |                                                                                  | 6586,26  |
| t (с)                         |                                                                                 |                                                                                  | 36000    |
| λ (с <sup>-1</sup> )          | $= \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$                                                       | $= \frac{\ln 2}{6586,26}$                                                        | 0,00011  |
| A (Бк)                        |                                                                                 |                                                                                  | 2E+08    |
| V (л)                         |                                                                                 |                                                                                  | 0,01     |
| E (МэВ)                       |                                                                                 |                                                                                  | 0,511    |
| Вероятность (на 100 распадов) |                                                                                 |                                                                                  | 193,5    |
| N <sub>0</sub>                | $= \frac{A}{\lambda}$                                                           | $= \frac{2E + 08}{0,00011}$                                                      | 1,9E+12  |
| N <sub>t</sub>                | $= N_0 \times e^{-\lambda \times t}$                                            | $= 1,9E + 12 \times e^{-0,00011 \times 36000}$                                   | 4,3E+10  |
| ΔN                            | $= N_0 - N_t$                                                                   | $= 1,9E + 12 - 4,3E + 10$                                                        | 1,9E+12  |
| ΔE (Дж)                       | $= (\Delta N \times 0,194 \times 511) \times 1000 \times 1,602 \times 10^{-19}$ | $= (1,9E + 12 \times 1,935 \times 511) \times 1000 \times 1,602 \times 10^{-19}$ | 29,42E-2 |
| D (Гр)                        | $= \frac{\Delta E}{V}$                                                          | $= \frac{29,42 \times 10^{-2}}{0,01}$                                            | 29,42    |

# ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА <sup>18</sup>F-ФДГ

В таблице 3 приведены значения поглощенной дозы для исследованного диапазона активностей.

Таблица 3. Теоретические поглощенные дозы

| Объемная активность, (МБк/мл) | Время, ч | Теоретическая доза, гр |
|-------------------------------|----------|------------------------|
| 200                           | 10       | 29                     |
| 500                           | 10       | 74                     |
| 800                           | 10       | 118                    |
| 1100                          | 10       | 162                    |
| 1400                          | 10       | 206                    |

Следует отметить, что испытания проводились на препарате с малыми активностями, а для высоких доз активности соответствующие исследования не выполнялись, поэтому для организаций, изготавливающих РФП непосредственно перед введением пациенту, критически важно наличие надежного и валидированного процесса стерилизации.

Полученные результаты согласуются с данными ранее опубликованных исследований, посвященных антимикробному действию радиофармацевтических препаратов (Таблица 4).

Таблица 4. Теоретические поглощенные дозы в исследования антимикробного действия РФП

| Автор               | РФП                         | Диапазон активностей (МБк/мл) | Поглощенная доза                                                   |
|---------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Jörg et al [4]      | <sup>18</sup> F-ФДГ         | 114 – 2048 МБк/мл             | 46 – 790 Гр                                                        |
|                     | <sup>18</sup> F-NaF         |                               |                                                                    |
| Poetzsch et al. [6] | На основе <sup>177</sup> Lu | 100 МБк/мл                    | При 30 мин. экспозиции: 11,98<br>При 5 ч. экспозиции: 118,59       |
|                     | На основе <sup>68</sup> Ga  | 200 МБк/мл                    | При 30 мин. экспозиции: 44,54 Гр<br>При 5 ч. экспозиции: 161,09 Гр |

В частности, в работе Jörg et al показано, что для <sup>18</sup>F-меченных РФП наблюдается дозозависимое подавление жизнеспособности микроорганизмов, однако данный эффект недостаточен для обеспечения стерильности. Аналогичные выводы представлены в исследованиях Poetzsch et al. и Leenhardt et al [5], где при использовании радионуклидов <sup>99m</sup>Tc, <sup>177</sup>Lu и <sup>68</sup>Ga также не было выявлено значимого ингибирования роста микроорганизмов при клинически применяемых уровнях активности.

Согласно литературным данным, радионуклиды, приведенные в таблице 4, формируют большие поглощенные дозы, что потенциально может приводить к более выраженному антимикробному эффекту.

В частности, исследования с использованием <sup>177</sup>Lu показывают отсутствие значимого ингибирования роста микроорганизмов при клинически применяемых активностях, что связано с недостаточной величиной формируемой дозы. В то же время, теоретически более высокие дозовые нагрузки, характерные для терапевтических радионуклидов, могут приближаться к уровням, необходимым для выраженного бактери-

цидного действия, однако в реальных условиях даже такая доза не может рассматриваться как дополнительный фактор, повышающий микробиологическую безопасность.

При производстве <sup>18</sup>F-ФДГ окончательная стерилизация препарата обеспечивается через микрофильтр (диаметр пор 0,22 мкм) и разливом в особо чистых стерильных условиях [3]. Возникает закономерный вопрос: допустим ли отказ от данного метода стерилизации? Согласно фармакопее ЕАЭС рекомендуемая доза поглощения при радиационной стерилизации  $\gamma$ -излучением составляет от 10 кГр до 50 кГр для достижения не более 10<sup>-6</sup> содержания жизнеспособных микроорганизмов [1]. Активность  $\beta^+$  излучения <sup>18</sup>F в РФП недостаточна для достижения не более 10<sup>-6</sup> содержания жизнеспособных микроорганизмов. Это позволяет сделать вывод о том, что собственное ионизирующее излучение РФП, в диапазоне активностей 200-1400 МБк, не может обеспечить необходимую стерильность продукта, но может быть дополнительным фактором, повышающим безопасность при применении <sup>18</sup>F-ФДГ в клинической практике. Следовательно, для обеспечения безопасности пациентов

крайне важно для аптечных учреждений, осуществляющих производство РФП, иметь систему обеспечения качества и соблюдать все соответствующие меры гигиены, чтобы избежать любой контаминации во время синтеза РФП и дозирования препарата для пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиологический контроль качества является одним из важных тестов, гарантирующих безопасность применения препаратов. Проведенное экспериментальное исследование было направлено на проверку гипотезы о способности мощности дозы, создаваемой РФП <sup>18</sup>F-ФДГ, оказывать антимикробное действие на санитарно-показательный микроорганизм *Bacillus subtilis* за счет собственного гамма-излучения, создаваемого позитронами радионуклида <sup>18</sup>F. Результаты данной работы показали, что в исследованном диапазоне активностей (200-1400 МБк) <sup>18</sup>F-ФДГ не обладает бактерицидным действием, но наблюдался дозозависимый бактериостатический эффект: с ростом активности препарата отмечалось постепенное подавление роста культуры, снижение сте-

пени помутнения питательной среды и исчезновение пленки.

Подводя итог, можно сказать, что в рамках данного исследования об оценке степени подавления жизне-способности микроорганизмов <sup>18</sup>F-ФДГ в отношении *Bacillus subtilis* не показала значительного эффекта. Однако при иных условиях эксперимента или более высоких активностях радионуклида влияние ионизирующего излучения могло бы проявиться в большей степени. Суммарная поглощенная доза, формируемая собственным излучением радионуклида в РФП при диагностических уровнях активности, недостаточна для снижения популяции микроорганизмов на 6 порядков и достижения регламентированного уровня стерильности

Полученные данные имеют практическое значение для обеспечения микробиологической безопасности РФП, изготавливаемых в условиях аптеки. Они однозначно указывают на то, что собственное излучение препарата не может заменить стандартные методы стерилизации, и не может рассматриваться как компенсирующий фактор при валидации внутриаптечного стерилизационного цикла или при оценке рисков в системе качества.

Таким образом, уровень мощности дозы, создаваемой <sup>18</sup>F в РФП, не является безопасной мерой для обеспечения стерильности препарата за счет «самостерилизации». Для гарантии стерильности <sup>18</sup>F-ФДГ и минимизации рисков его применения в клинической практике, на всех этапах производства, от синтеза до расфасовки, должны неукоснительно соблюдаться валидированные асептические условия и применяться финальная стерилизующая мембранная фильтрация.

Исследования в данном направлении продолжаются и позволят более детально оценить вклад собственного ионизирующего излучения РФП в ингибирование другого значимого санитарно-показательного микроорганизма (*Staphylococcus aureus*) и оптимизировать систему контроля качества. В дальнейшем планируется применение количественного метода анализа – чашечного, что позволит детально оценить среднюю выживаемость бактерий в зависимости от времени экспозиции и активности радионуклида.

*Исследование, приведшее к этим результатам, финансировалось Министерством энергетики Республики Казахстан в рамках Соглашения о гранте № BR23891691.*

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The Pharmacopoeia of the Eurasian Economic. Vol. 1. – 2020.
2. Gurin, A.N., Ye.T. Chakrova, A.R. Borissenko, Z.V. Medvedeva, A.V. Kulakov, and A.P. Sylnyagin. Experience in Production of <sup>18</sup>F Isotope in the Cyclone-30 for Synthesis of Fluorinated Radiopharmaceuticals // International Journal of Biology and Chemistry. – 2022. – Vol. 15. – P. 102. <https://doi.org/10.26577/ijbch.2022.v15.i1.011>.
3. Шлыгина О.Е., Борисенко А.Р. Ядерная медицина: В 2-х частях. Часть I. Учебное пособие/Алматы. «Sansam». – 2006. [Shlygina O.E., Borisenko A.R. Yadernaya meditsina: V 2-kh chastyakh. Chast' I. Uchebnoe posobie/Almaty. «Sansam». – 2006. (In Russ.)]
4. Jörg G., Fosselmann M., Leis W., Oberdorfer F., Fehsenfeld Ch. Inhibition of viability of microorganisms in [<sup>18</sup>F]-labeled radiopharmaceuticals // Nucl. Med. and Biol. – 2017 – Vol. 44, P. 105. <https://doi.org/10.1016/j.nucmed-bio.2016.09.002>.
5. Leenhardt, J., Choisnard, L., Plasse, M. et al. Bacterial survival in radiopharmaceutical solutions: a critical impact on current practices // EJNMMI Radiopharm. Chem. – 2023 – T. 8, P. 34. <https://doi.org/10.1186/s41181-023-00221-3>.
6. Poetzsch S., Brenner W., Spreckelmeyer S. Are radiopharmaceuticals self-sterilizing? Radiation effect of gallium-68 and lutetium-177 on bacillus pumilus and staphylococcus succinus // Nuklearmed. – 2021 – Vol. 60, No. 06, P. 445. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-38980/v1>.
7. Гайнутдинов Т. Р. Экспериментальный подбор доз ионизирующего излучения, вызывающих ингибирование роста и полную инактивацию золотистого стафилококка // Ветеринарный врач. – 2020. – №. 4. – С. 4. [Gaynutdinov T. R. Eksperimental'nyy podbor doz ioniziruyushchego izlucheniya, vyzyvayushchikh ingibirovanie rosta i polnuyu inaktivatsiyu zolotistogo stafilokokka // Veterinarnyy vrach. – 2020. – No. 4. – P. 4 (In Russ.)] DOI 10.33632/1998-698X.2020-4-4-8
8. Государственная фармакопея Российской Федерации, - 2015 – изд. 13, Т. 2, Москва. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii, - 2015 – .Ed. 13, Vol. 2, Moskva. (In Russ.)]
9. Gillings, N., Hjelstuen, O., Ballinger, J. et al. Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals // EJNMMI Radiopharm. Chem. – 2021 – P. 6. <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00123-2>
10. Кобялко В.О., Пименов Е.П. Действие радиации на микроорганизмы и чувствительность разных таксономических групп к облучению. // Актуальные вопросы сельскохозяйственной радиобиологии – 2019 – Т. 2. – С. 119. [Kobjalko V.O., Pimenov E.P. Dejstvie radiacii na mikroorganizmy i chuvstvitel'nost' raznyh taksonomicheskikh grupp k oblucheniju. // Aktual'nye voprosy sel'skhozajstvennoj radiobiologii – 2019 – Vol. 2. –P. 119 (In Russ.)]
11. Нетрусов А.И. Микробиология: учебник для студ. высш. учеб. заведений / Москва. «Академия». – 2009. [Netrusov A.I. Mikrobiologiya: uchebnik dlya stud. vyssh. ucheb. zavedeniy / Moskva. «Akademiya». – 2009. (In Russ.)]
12. Государственная Фармакопея Республики Казахстан / Алматы. «Жибек Жолы». – 2008 – Т. 1. [Gosudarstvennaya Farmakopeya Respubliki Kazakhstan / Almaty. «Zhibek Zholy». – 2008 – Vol. 1. (In Russ.)]
13. European Union pharmaceutical legislation for medicinal products –2008 –Vol. 4, EudraLex Brussels.
14. Скуридин, В.С. Фармацевтическая технология. Методы и технологии получения радиофармпрепаратов:

- учебное пособие для вузов / Москва. «Юрайт» –2024. [Skuridin, V.S. Farmatsevticheskaya tekhnologiya. Metody i tekhnologii polucheniya radiofarmpreparatov : uchebnoe posobie dlya vuzov / Moskva. «Yurayt» –2024. (In Russ.)]
15. Государственная Фармакопея Республики Казахстан / Алматы. «Жибек Жолы». – 2014 – Т. 3. [Gosudarstvennaya Farmakopeya Respubliki Kazakhstan / Almaty. «Zhibek Zholy». – 2014 – Vol. 3. (In Russ.)]
16. Гурин А.Н., Чакрова Е.Т., Медведева З.В., Солонинкина С.Г. Перспективы развития ядерной медицины в республике Казахстан: реакторные изотопы редкоземельных элементов для терапии. // Вестник НЯЦ РК – 2022 – Т. 2 – С. 46. [Gurin A.N., Chakrova E.T., Medvedeva Z.V., Soloninkina S.G. Perspektivy razvitiya yadernoy meditsiny v respublike Kazakhstan: reaktornye izotopy redkozemel'nykh elementov dlya terapii. // Vestnik NYaTs RK – 2022 – Vol. 2 – P. 46. (In Russ.) <https://doi.org/10.52676/1729-7885-2022-2-46-52>]
17. International Atomic Energy Agency (IAEA) Therapeutic applications of radiopharmaceuticals

## РАДИОФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПРЕПАРАТЫНЫҢ АНТИМИКРОБТЫҚ ҚАСИЕТТЕРІН ЗЕРТТЕУ

**А. М. Ворлитских<sup>1,2\*</sup>, А. Н. Гурин<sup>1</sup>, А. Х. Ибрагимов<sup>1,3</sup>, Е. Т. Чакрова<sup>1</sup>, Е. В. Швецова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Ядролық физика институты, Алматы, Қазақстан*

<sup>2</sup> *Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан*

<sup>3</sup> *С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан*

\* Байланыс үшін E-mail: [a.vorlitskih@inp.kz](mailto:a.vorlitskih@inp.kz)

Радиофармацевтикалық препараттардың (РФП) клиникалық қолданылуындағы негізгі шарттардың бірі – олардың стерильдігін қамтамасыз ету, себебі стерильділіктің бұзылуы пациенттің денсаулығына тікелей қауіп төндіреді. Бұл талап, әсіресе, көктамыр ішіне енгізілетін препараттар үшін ерекше маңызға ие. Осындай препараттардың бірі – позитронды-эмиссиялық томографияда (ПЭТ) кеңінен қолданылатын  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ).

$^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозаның ерекшелігі оның тек диагностикалық құндылығымен ғана емес, сонымен қатар  $^{18}\text{F}$  радионуклидінің қысқа жартылай ыдырау кезеңіне байланысты өндірісі мен сапасын бақылауға қойылатын ерекше талаптармен сипатталады. Осыған байланысты сұрақ туындайды: препараттың өз иондаушы сәулеленуі антимикробтық әлеуетке ие болып, оның микробиологиялық қауіпсіздігін қамтамасыз етуге үлес қоса ала ма? Стандартты асептикалық өндіріс жағдайлары мен стерилизация өтуі мүмкін микроағзалардың өміршеңдігін басу қабілетін бағалау микробтық контаминация қаупін төмендетуге және пациенттердің қауіпсіздігін арттыруға бағытталған.

Бұл зерттеудің мақсаты – препараттың өзіне тән иондаушы сәулеленуі есебінен антимикробтық әсер көрсету қабілетінің бар-жоғын және оның әсер ету дәрежесін эксперименттік түрде анықтау. Сонымен қатар  $^{18}\text{F}$  радионуклидінің белсенділігіне байланысты  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозаның микроағзалардың өміршеңдігін тежеу қабілетін бағалау.

$^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозаның тежеуші белсенділігін зерттеу санитариялық-көрсеткішті микроағза – *Bacillus subtilis* (ATCC: 6633) штамында жүргізілді.

Антимикробтық әсер тікелей себу әдісі арқылы сұйық тиогликольді ортада бағаланды. Тәжірибелік пробиркаларға әртүрлі белсенділік деңгейлері бар (200–1400 МБк) радиофармпрепараттан 1 мл енгізілді. Бақылау үлгілеріне стерильді коректік орта, физиологиялық ерітінді және тұрақты фтор изотопымен белгіленген «суық» фтордезоксиглюкоза (ФДГ) енгізілді.

Бақылау үлгілерінде мәдениеттің қарқынды өсуі байқалды.  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозасы қосылған тәжірибелік үлгілерде радионуклидтің активтілік деңгейіне байланысты мәдениет өсуінің «градиенті» байқалды. Алынған мәліметтерге сәйкес, 200–1400 МБк белсенділік диапазонында  $^{18}\text{F}$ -пен таңбаланған радиофармацевтикалық препарат *Bacillus subtilis*-ке қатысты айқын антимикробтық әсер көрсетпейді.

Зерттеу нәтижелері 200–1400 МБк белсенділік диапазоны микроағзаның өсуін толық басуға жеткіліксіз екенін көрсетті. Сондықтан радиофармацевтикалық препараттарды өндіру процесінде соңғы стерильдеумен қатар синтездің асептикалық жағдайлары қатаң сақталуы тиіс. Қазіргі уақытта зерттеу жұмысы жалғасып жатыр.

**Түйін сөздер:**  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, ПЭТ-диагностика, стерильділік, иондаушы сәулелену, ядролық медицина, микробиологиялық бақылау.

THE STUDY OF THE ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF THE RADIOPHARMACEUTICAL  
 $^{18}\text{F}$ -FDG

А. М. Ворлитских<sup>1,2\*</sup>, А. Н. Гурин<sup>1</sup>, А. Х. Ибрагимов<sup>1,3</sup>, Е. Т. Чакрова<sup>1</sup>, Е. В. Швецова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Institute of Nuclear Physics, Almaty, Kazakhstan*

<sup>2</sup> *Al-Farabi Kazakh National university, Almaty, Kazakhstan*

<sup>3</sup> *Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan*

\* E-mail for contacts: a.vorlitskih@inp.kz

Ensuring sterility is a prerequisite for the clinical use of radiopharmaceuticals (RPs), as any breach is associated with risks to patient health. This requirement is particularly important for intravenously administered drugs, such as  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), which is widely used in clinical practice for positron emission tomography (PET). The uniqueness of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose lies not only in its diagnostic value but also in the specific requirements for its production and quality control, due to the short half-life of the radionuclide  $^{18}\text{F}$ . In this regard, the question arises as to whether the intrinsic ionizing radiation of the drug may possess antimicrobial potential and contribute to ensuring its microbiological safety. Assessment of the drug's ability to suppress the viability of microorganisms that may potentially overcome standard aseptic manufacturing conditions and sterilization is aimed at reducing the risks of microbial contamination and increasing patient safety, which is particularly important for immunocompromised patients.

The present study is aimed at the experimental investigation of the hypothesis to determine whether the drug has, and to what extent, the ability to exert antimicrobial action by virtue of its own ionizing radiation. To carry out an experimental assessment of the ability of the radiopharmaceutical  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose to suppress the viability of microorganisms, depending on the activity of the  $^{18}\text{F}$  radionuclide.

An experimental study was performed to evaluate the inhibitory activity of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) against the sanitary-indicative microorganism *Bacillus subtilis* (ATCC: 6633).

Antimicrobial action was assessed by the direct inoculation method into fluid thioglycollate medium. 1 mL of the radiopharmaceutical with varying activity levels (200–1400 MBq) was added to test tubes. Control samples included: sterile medium, physiological solution, and “cold” fluorodeoxyglucose (F-FDG) with a stable fluorine isotope.

The intensive growth of culture was observed in the control: medium. In an experiment with  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose, there was a growth ‘gradient’ of the culture, depending on the levels of radionuclide activity.

Based on the obtained data, the  $^{18}\text{F}$ -labeled radiopharmaceutical, in the activity range of 200–1400 MBq, does not have significant antimicrobial activity against *Bacillus subtilis*.

The obtained results showed that the investigated range of activities (200–1400 MBq) does not ensure complete suppression of culture growth. Thus, in manufacturing, aseptic synthesis must be strictly observed in addition to the final sterilization of radiopharmaceuticals. Further investigation is ongoing.

**Keywords:**  $^{18}\text{F}$ -FDG, PET diagnostics, sterility, ionizing radiation, nuclear medicine, microbiological control