

Для цитирования: Шпакова К.Е., Смирнова А.В., Финогенова Ю.А., Скрибицкий В.А., Липенгольц А.А., Касьянов А.А., Клементьева О.Е., Григорьева Е.Ю. Лучевая визуализация моделей метастатического роста на примере меланомы мышей В16/Ф10 с эндостальным введением и оценкой методом ПЭТ/КТ. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(2): 94–104. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-2-94-104.

For citation: Shpakova K.E., Smirnova A.V., Finogenova Y.A., Skribitsky V.A., Lipengolts A.A., Kasianov A.A., Klementyeva O.E., Grigorieva E.Y. PET/CT imaging of metastatic growth in a mouse B16/F10 melanoma model established with endosteal injection. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(2): 94–104. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-2-94-104

ЛУЧЕВАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ МОДЕЛЕЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РОСТА НА ПРИМЕРЕ МЕЛАНОМЫ МЫШЕЙ В16/Ф10 С ЭНДОСТАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ И ОЦЕНКОЙ МЕТОДОМ ПЭТ/КТ

К.Е. Шпакова^{1,2}, А.В. Смирнова^{1,3}, Ю.А. Финогенова^{1,2}, В.А. Скрибицкий^{1,2,4}, А.А. Липенгольц^{1,2,4}, А.А. Касьянов^{1,4}, О.Е. Клементьева¹, Е.Ю. Григорьева^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24

²ФГБУН Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН
Россия, 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 31

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ»
Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1

⁴ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»
Россия, 115409, г. Москва, Каширское шоссе, 31

Аннотация

Для доклинического изучения антиметастатических противоопухолевых препаратов необходим прижизненный мониторинг развития метастатического процесса. **Цель исследования** – оценка информативности микроКТ и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) при визуализации легочных метастазов у лабораторной мыши. Методы выбраны на основании того, что ПЭТ/КТ является методом выбора лучевой диагностики вторичных очагов в легких в клинической практике. **Материал и методы.** Метастатическое поражение легких моделировали у 10 мышей линии С57В1/6 путем внутрикостного введения суспензии опухолевых клеток меланомы В16Ф10. Через 1, 7, 14, 21, 28, 35 сут животным проводили микроКТ в стандартном режиме «Accurate» (область сканирования – все тело мыши) и в режиме «Ultra Focus» (только область легких). По результатам микроКТ были выбраны 3 мыши, которым через 38 сут проведена ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ и контрастным усилением йогексолом. Затем животные были эвтаназированы, и наличие метастатических очагов в легких подтверждено при морфологическом исследовании. **Результаты.** По данным микроКТ в режиме «Ultra Focus» выявляли метастатические очаги диаметром от 0,4 мм. По данным ПЭТ отмечалось умеренное накопление ¹⁸F-ФДГ в очагах объемом от 1 мм³ ($SUV_{max}=2,8 \pm 0,6$). Очаги объемом менее 1 мм³ не проявляли значимого накопления ¹⁸F-ФДГ ($SUV_{max}=1,6 \pm 0,5$). ПЭТ/КТ с контрастным усилением йогексолом позволила отчетливо визуализировать первичный опухолевый узел и оценить наличие в нем метаболически активной ткани ($SUV_{max}=3,4 \pm 0,7$). **Заключение.** Комбинированная ПЭТ/КТ не обеспечивает значимых преимуществ перед КТ-визуализацией при мониторинге метастатического поражения легких в доклинических моделях. Методом выбора для количественной оценки легочных метастазов у мелких лабораторных животных следует считать микроКТ. ПЭТ/КТ с контрастным усилением может быть использована для оценки состояния первичного опухолевого узла.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография, компьютерная томография, легочные метастазы, внутрикостное введение, доклинические исследования, эффект частичного объема, эффект Варбурга, меланома В16Ф10, метастазирование, лабораторная мышь.

PET/CT IMAGING OF METASTATIC GROWTH IN A MOUSE B16/F10 MELANOMA MODEL ESTABLISHED WITH ENDOSTEAL INJECTION

K.E. Shpakova^{1,2}, A.V. Smirnova^{1,3}, Y.A. Finogenova^{1,2}, V.A. Skribitsky^{1,2,4},
A.A. Lipengolts^{1,2,4}, A.A. Kasianov^{1,4}, O.E. Klementyeva¹, E.Y. Grigorieva^{1,2}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia
24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

²Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences
31, Leninsky prospect, Moscow, 119991, Russia

³A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center
1, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

⁴National Research Nuclear University "MEPhI"
31, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115409, Russia

Abstract

Preclinical studies of antimetastatic anticancer drugs require non-invasive monitoring of the metastatic process in live animals. **This study aimed to** evaluate the efficacy of microCT and ¹⁸F-FDG PET/CT for imaging lung metastases in laboratory mice. These modalities were chosen based on the fact that PET/CT is optimal imaging modality for detecting secondary lung lesions in clinical practice. **Material and Methods.** Lung metastases of B16F10 melanoma were established in ten C57Bl/6 mice via intraosseous injection of a tumor cell suspension. On days 1, 7, 14, 21, 28, and 35 post-injection, the animals underwent "Accurate" CT of total body, followed by "Ultra focus" CT of the lung area. Based on the CT findings, three mice were selected for ¹⁸F-FDG PET/CT with iohexol contrast enhancement on day 38. Subsequently, the animals were euthanized, and metastatic foci in the lungs were confirmed by necropsy and macroscopic pathological examination. **Results.** "Ultra focus" CT detected metastatic foci with a diameter of 0.4 mm and larger. PET imaging revealed moderate ¹⁸F-FDG uptake in lesions with a volume of $\geq 1 \text{ mm}^3$ ($\text{SUV}_{\text{max}} = 2.8 \pm 0.6$). Foci smaller than 1 mm^3 did not show significant radiotracer accumulation ($\text{SUV}_{\text{max}} = 1.6 \pm 0.5$). Contrast-enhanced PET/CT with iohexol clearly visualized the primary tumor node and allowed for the assessment of metabolically active tissue within it ($\text{SUV}_{\text{max}} = 3.4 \pm 0.7$). **Conclusion.** Integrated PET/CT does not provide significant advantages over standalone high-resolution CT for monitoring metastatic lung involvement in preclinical models. The modality of choice for the quantitative assessment of pulmonary metastases in small laboratory animals should be considered microCT. Contrast-enhanced PET/CT may be utilized for evaluating the status of the primary tumor node.

Key words: positron emission tomography, computed tomography, lung metastases, intraosseous injection, preclinical studies, partial volume effect, Warburg effect, B16F10 melanoma, metastasis, laboratory mice.

Введение

Разработка лекарственных средств, способных ингибировать ключевые этапы метастазирования, остается одной из актуальных задач современной онкологии. В этом контексте модель легочных метастазов меланомы B16F10 у мышей доказала свою ценность как экспериментальная система для доклинических исследований антиметастатических агентов [1]. Для моделирования метастатического поражения, как правило, используют один из двух подходов. Первый подход основан на прямом внутривенном введении клеточной суспензии, обеспечивающем гематогенную диссеминацию и формирование вторичных очагов. Вторым подходом включает подкожную трансплантацию опухолевых клеток с последующим развитием первичного узла и спонтанным метастазированием, при этом для предотвращения преждевременной гибели животного выполняется хирургическое удаление пораженной лапы [2].

Общепринятый способ оценки развития метастатического поражения предполагает вскрытие животного с визуальной макроскопической оценкой пигментированных очагов в легких. Недостатком данного способа являются необходимость в выведении животного из эксперимента и, соответственно, отсутствие возможности наблюдать за развитием метастазов в динамике. Прижизненное наблюдение за развитием метастатического процесса возможно с помощью различных методов лучевой диагностики, каждый из которых характеризуется определенной степенью информативности в контексте биомедицинского исследования. Например, биоломисцентная визуализация обладает максимальной чувствительностью на ранних стадиях метастатического процесса, но на более поздних сроках сигнал от очагов сливается, что не позволяет детально оценить степень метастатического поражения [3]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) легких затруднена, т.к. легочная ткань состоит преиму-

щественно из воздушных пространств и обладает низкой протонной плотностью. Кроме того, МРТ-изображение неизбежно страдает от выраженных артефактов дыхания и сердцебиения [4].

Основным методом для диагностики очаговых образований в легких как в клинической, так и в доклинической практике является компьютерная томография (КТ). Это обусловлено существенным различием в рентгеноплотности между легочной тканью и солидными очагами, за счет чего достигается высокая контрастность изображения [5]. Доклиническая микрокомпьютерная томография (микроКТ) позволяет отчетливо визуализировать даже субмиллиметровые метастазы. Важно отметить, что при сканировании лабораторных животных качество изображения существенно улучшается при использовании синхронизации с дыханием [6].

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) со стандартным препаратом ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) может предоставить дополнительную информацию о метаболической активности выявленных очагов [7]. В клинической практике ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является методом выбора для достоверной идентификации метастатических очагов в легких пациента [8]. Однако роль ПЭТ/КТ в диагностике легочных метастазов у мелких лабораторных животных на данный момент недостаточно обоснована. В ряде работ продемонстрировано активное накопление ^{18}F -ФДГ в легочных метастазах меланомы В16F10, что отчетливо визуализируется при ПЭТ/КТ-сканировании. Например, при изучении технических характеристик двух доклинических ПЭТ/КТ томографов оба аппарата позволили визуализировать метастазы с повышенной метаболической активностью, размером от 1 до 5 мм [9]. Кроме того, с помощью методов лучевой диагностики удалось обнаружить очаги размером от 1 мм, в наиболее крупных из них (от 2,7 мм) отмечалось активное накопление ^{18}F -ФДГ. Кроме того, с помощью ПЭТ/КТ были выявлены метастазы не только в легких, но и в других областях: в костях, в органах брюшной полости и подкожные [10]. Отмечено влияние используемого вида анестезии на результаты ПЭТ/КТ: при применении комбинации кетамина с ксилазином фоновая активность легочной ткани мыши повышалась, затрудняя визуализацию патологических очагов, но при использовании изофлурана метастазы отчетливо определялись [11].

С другой стороны, многие авторы указывают на низкое накопление ^{18}F -ФДГ в легочных метастазах меланомы В16F10 у мышей, что не позволяет визуализировать патологические очаги методом ПЭТ/КТ [12–14]. Таким образом, вопрос о диагностической ценности комбинированного ПЭТ/КТ исследования в доклинической практике и его преимуществах перед микроКТ до настоящего момента окончательно не решен.

Цель исследования – сравнение информативности методов микроКТ и ПЭТ/КТ при оценке метастатического поражения легких лабораторной мыши.

Материал и методы

Для моделирования метастатического процесса использовали модифицированный метод с внутрикостным введением опухолевых клеток. В отличие от внутривенного введения, при внутрикостной инъекции моделируется полный цикл метастатического каскада, включая локальную инвазию, формирование первичного очага, гематогенное и лимфогенное распространение опухолевых клеток. При этом, в отличие от подкожной инокуляции, рост первичного очага происходит медленнее, в связи с чем не требуется травматичное для животного хирургическое удаление лапы с первичной опухолью. Кроме того, введение малого количества клеток меланомы не формирует иммунного ответа, и таким образом моделируется эффект опухолевого ускользания, который лежит в основе микрометастазирования [15].

Исследование проведено на мышках-самках линии С57Bl/6 массой 20–22 г, полученных из разведения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. Метастатический процесс моделировали с использованием культуры клеток меланомы мышей В16F10 (ATCC® CRL6475™) второго культурального пассажа, полученной из криохранилища ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. Для приготовления суспензии опухолевых клеток культуру выводили из криоконсервации, затем монослой разрушали раствором Версена, отмывали в фосфатно-солевом буфере (PBS, phosphate buffered saline) без содержания кальция и магния, после чего осадок ресуспендировали в 1 мл PBS и проводили подсчет клеток в камере Горяева. Далее клетки ресуспендировали в 30 % растворе гиалуроновой кислоты на PBS. Пробирку со стандартизированной по количеству клеток суспензией помещали на холодную подложку (+5 °С) для дальнейшего отбора суспензии в индивидуальные шприцы для перевивки. Итоговая суспензия содержала 100 000 клеток/мл.

Для моделирования метастатического процесса был использован внутрикостный способ введения опухолевых клеток, описанный в работе [16]. Адаптация и модификация данного метода для получения легочных метастазов меланомы В16F10 подробно описаны в работе [17]. Мышей вводили в наркозный сон, помещая в камеру с подачей воздушной смеси изофлурана, далее в течение всего времени работы с животными наркозный сон поддерживали путем ингаляции 2 % воздушной смеси изофлурана через маску. После депиляции задней правой конечности в проксимальный эпифиз большеберцовой кости вводили подготовленную суспензию клеток в количестве 2 500 клеток в

25 мкл. Внутрикостное введение опухолевых клеток было выполнено 10 животным.

Лучевая визуализация животных методами КТ и ПЭТ была выполнена с помощью трехмодального доклинического томографа VECTor 6 (MILabs, Нидерланды). Во время всех видов сканирования животные находились в состоянии наркотического сна, вызванном 2 % воздушной смесью изофлурана.

КТ проводили всем 10 животным через 1 сут после внутрикостного введения клеток меланомы B16F10, затем через 7, 14, 21, 28, 35 сут. Каждому животному проводили сканирование в стандартном режиме «Accurate» (область сканирования – все тело мыши) и в режиме «Ultra Focus» (только область легких). Сканирование в режиме «Accurate» выполняли со следующими параметрами: напряжение на рентгеновской трубке 55 кВ, ток трубки 0,21 мА, время экспозиции на одну проекцию 75 мс, шаг угла поворота рентгеновской трубки 0,5° с получением 1 проекции на шаг, полученные изображения реконструировали с размером вокселя 0,2×0,2×0,2 мм. Сканирование в режиме «Ultra Focus» со следующими параметрами: шаг угла поворота рентгеновской трубки 0,15° с получением 2 проекций на шаг, изображения реконструировали с размером вокселя 0,08×0,08×0,08 мм, проводилось с синхронизацией с дыханием. Просмотр и постобработка изображений выполнялись в программе PMOD 4.205.

Через 35 сут после внутрикостного введения клеток меланомы по данным КТ были выбраны 3 мыши с наибольшей степенью поражения легких. Выбранным 3 животным было выполнено дополнительное КТ-сканирование в режиме «все тело» с контрастным усилением, после внутривенного введения 200 мкл препарата Омнипак™ 300 (йогексол, С[П]=300 мг/мл).

ПЭТ/КТ проводили 3 мышам, выбранным по данным КТ, через 38 сут после внутрикостного введения клеток меланомы. Мышам вводили внутривенно ¹⁸F-ФДГ в дозировке 90 ± 10 МБк в объеме 300 мкл, после чего выполняли динамическое ПЭТ-сканирование в виде 6 временных фреймов по 10 мин. Непосредственно по завершении ПЭТ выполнялось КТ-сканирование. Для реконструкции ПЭТ-изображений использовали энергетическое окно 511 ± 10% кэВ и коррекцию распада радионуклида на начало исследования.

В ходе постобработки изображений в программе PMOD 4.205 по данным КТ выбирали измеримые очаги, имеющие солидный характер роста. Для каждого очага измеряли линейные размеры, затем оконтуривали его границы на последовательных срезах томограммы (ручная сегментация) и определяли объем очага. По данным ПЭТ определяли активность в выделенном объеме, SUV_{max} (максимальный стандартизованный уровень накопления, maximum standardized uptake value) и SUV_{mean} (средний стандартизованный уровень накопления, mean standardized uptake value).

Количественные показатели SUV_{max} по всем очагам, выявленным суммарно у 3 животных, были выражены в виде M ± SD, где M – среднее арифметическое по всем исследованным очагам; SD – стандартное отклонение. Затем очаги были разделены на «крупные» (≥1 мм³) и «мелкие» (<1 мм³), для каждой подгруппы очагов было отдельно вычислено SUV_{max} в формате M ± SD. Сравнение значений SUV_{max} между «крупными» и «мелкими» очагами выполняли с использованием двустороннего критерия Манна–Уитни для независимых выборок, так как каждый метастаз рассматривался как отдельная единица анализа. Различия считали значимыми при p<0,05.

Для SUV_{mean} каждого очага изучалась динамика за 60 мин сканирования. Далее показатели для каждого временного фрейма были усреднены отдельно по группам «мелких» и «крупных» очагов, для каждой временной точки данные SUV_{mean} представлены в виде M ± SD.

Для сравнения рентгеноплотности опухолевого узла на КТ-изображениях до и после введения контрастного средства использован парный t-тест, так как измерения выполнены на одних и тех же животных.

Морфологическое исследование всех 10 животных проводилось через 39 сут после внутрикостного введения опухолевых клеток. Вскрытие выполняли классическим методом по Абрикосову. После эвисцерации производили визуальный осмотр легких, фотофиксацию, затем легкие взвешивали и определяли их плавучесть (проба Галена). Оценивали состояние других внутренних органов и лимфатических узлов. Для детальной оценки количества и размеров сформировавшихся метастазов фотографии легких оценивали с использованием графического редактора ImageJ.

Результаты

В работе выполнено моделирование метастатического поражения легких мыши путем внутрикостного введения клеток меланомы B16F10. Первые признаки метастатического поражения по данным микроКТ определялись через 14 сут в виде единичных очагов у 6 животных из 10. Через 21–28 сут у 4 из этих 6 животных отмечалось увеличение размеров и/или числа очагов, а также появились единичные очаги еще у 2 мышей. Через 35 сут метастазы в легких отчетливо визуализировались у 8 животных из 10, число очагов составляло от 2 до 13 у каждой мыши (в среднем 6 ± 4) (рис. 1). Были выбраны 3 мыши с наибольшим числом метастазов (8, 9 и 13), которым на 38-е сут проведено динамическое ПЭТ/КТ-сканирование.

Суммарно у 3 животных по данным микроКТ области легких в режиме «Ultra Focus» выявлено 30 метастатических очагов, расцененных как измеримые – отграниченные от соседних структур, имеющие солидный характер роста, не распростра-

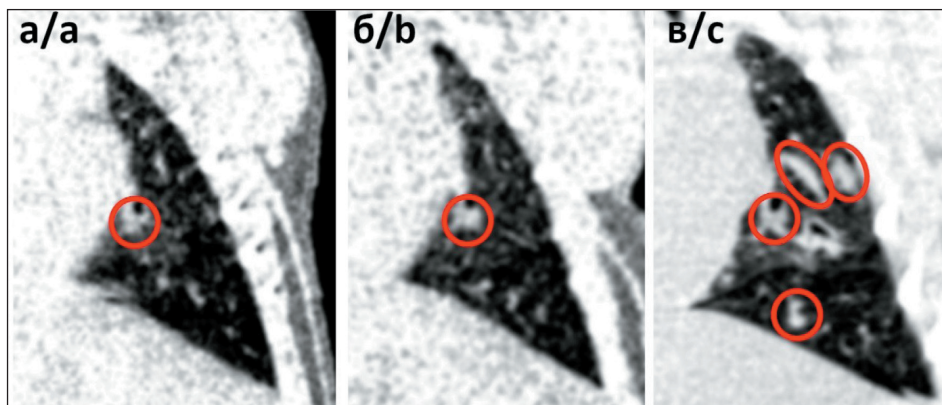


Рис. 1. КТ мыши с метастазами меланомы. Мультипланарная реконструкция, косой срез правого легкого: а – через 14 сут после внутрикостного введения опухолевых клеток; б – через 28 сут; в – через 35 сут. Красными кольцами выделены метастатические очаги. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. CT of a mouse with B16F10 melanoma metastases. Multiplanar reconstruction, oblique slice of the right lung: a – 14 days after intraosseous tumor cell injection; б – 28 days; в – 35 days. Metastatic foci are outlined with red rings. Note: created by the authors

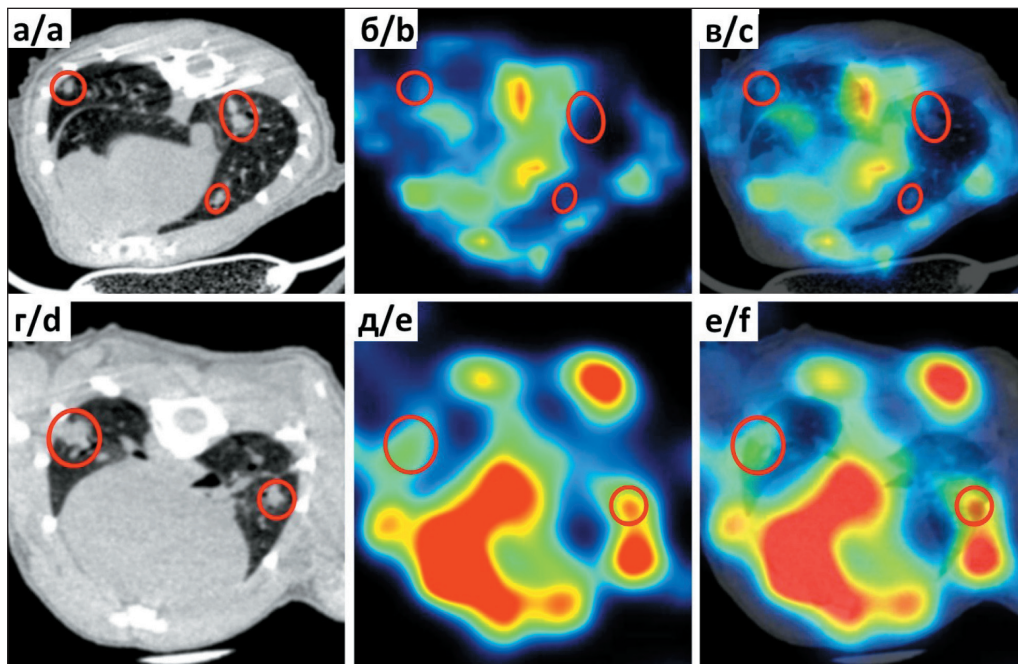


Рис. 2. КТ (а, г), ПЭТ (б, д) и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ (в, е) мыши с метастазами меланомы B16F10. Аксиальный срез на уровне легких: а, б, в – мелкие очаги (объем <1 мм³) без активного накопления ¹⁸F-ФДГ; г, д, е – крупные очаги (объем ≥1 мм³) с активным накоплением ¹⁸F-ФДГ. Красными кольцами выделены метастатические очаги. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. CT (a, d), PET (b, e), and ¹⁸F-FDG PET/CT (c, f) of a mouse with B16F10 melanoma metastases. Axial slice at the lung level: а, б, в – small foci (volume <1 mm³) without active ¹⁸F-FDG uptake; д, е, ф – large foci (volume ≥1 mm³) with active ¹⁸F-FDG uptake. Metastatic foci are outlined with red rings. Note: created by the authors

няющиеся диффузно вдоль кровеносных сосудов. Наименьший диаметр очагов, с уверенностью определяемых по данным КТ области легких в режиме «Ultra Focus», составлял 0,4 мм.

По всем 30 исследованным очагам значения SUV_{max} варьировали от 0,97 до 3,42, среднее значение – $2,01 \pm 0,77$. Для более детального анализа все измеренные очаги были разделены на «крупные» ($\geq 1 \text{ мм}^3$, n=9) и «мелкие» ($< 1 \text{ мм}^3$, n=21). Для классификации очагов использован критерий объема, а не линейного размера, т.к. данный параметр является более надежным при измерении очагов

неправильной формы. Среднее значение SUV_{max} для 9 крупных очагов составило $2,8 \pm 0,6$, а для 21 мелкого – $1,6 \pm 0,5$. Таким образом, показано, что более крупные очаги накапливают ¹⁸F-ФДГ активнее, чем мелкие (тест Манна–Уитни, p=0,016). Характерный вид «крупных» и «мелких» очагов представлен на рис. 2.

Для всех исследованных очагов проводилась оценка SUV_{mean} в динамике за 60 мин сканирования. Для крупных метастазов была выявлена тенденция к накоплению ¹⁸F-ФДГ: признаки постепенного увеличения активности имели 7/9 (78%)

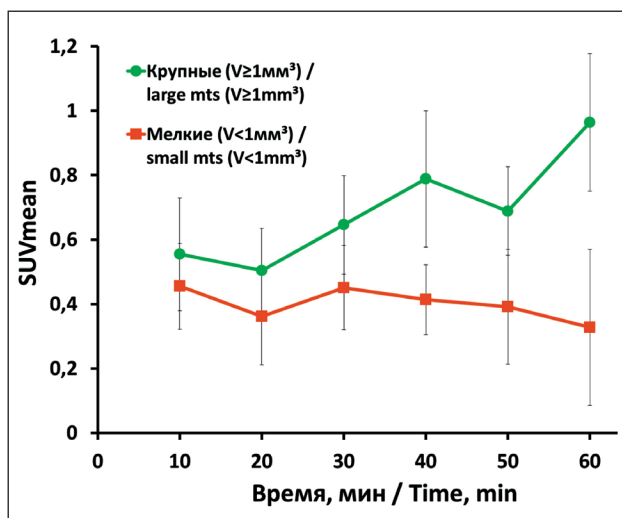


Рис. 3. Динамика изменения SUV_{mean} в крупных (объем $\geq 1 \text{ мм}^3$) и мелких (объем $< 1 \text{ мм}^3$) метастатических очагах меланомы B16F10 в легких мышей. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 3. Dynamics of SUV_{mean} in large (volume $\geq 1 \text{ mm}^3$) and small (volume $< 1 \text{ mm}^3$) metastatic foci of B16F10 melanoma in mouse lungs. Note: created by the authors

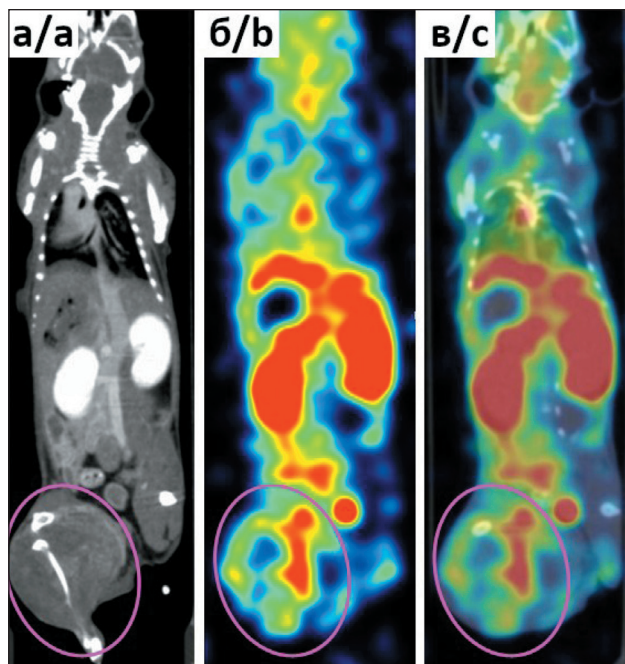


Рис. 4. КТ (а), ПЭТ (б) и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (в) мыши через 38 сут после внутрикостного введения меланомы B16F10. Розовым кольцом выделена первичная опухоль.
 Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 4. CT (a), PET (b) and ^{18}F -FDG PET/CT (c) of a mouse 38 days after intraosseous injection of B16F10 melanoma. The primary tumor is outlined with a pink ellipse.
 Note: created by the authors

крупных метастазов и лишь 4/21 (19%) мелких. Средние значения SUV_{mean} по данным динамического сканирования, отдельно для крупных и мелких метастазов, представлены на рис. 3.

В первичном опухолевом узле по результатам ПЭТ/КТ у всех 3 животных отмечалось интенсивное накопление ^{18}F -ФДГ с SUV_{max} $3,4 \pm 0,7$. Для более отчетливого отграничения первичного очага от здоровых тканей проведено КТ-сканирование с контрастным усилением (рис. 4). Введение контрастного средства привело к повышению рентгеноплотности опухолевой ткани от 73 ± 16 до $131 \pm 23 \text{ HU}$ (парный t-тест, $p=0,004$). По данным ПЭТ/КТ интенсивное накопление ^{18}F -ФДГ присутствовало лишь в части объема опухоли, составляющей от 1/2 до 1/3 объема, остальная часть опухоли характеризовалась низкой метаболической активностью (рис. 4).

При макроскопическом морфологическом исследовании легких было подтверждено наличие метастатического поражения в виде единичных или множественных очагов (рис. 5). Суммарное число очагов, обнаруженных при вскрытии, было больше, чем при КТ-исследовании, за счет визуализации большого числа крайне мелких метастазов диаметром 0,15–0,35 мм (измерено по данным фотофиксации с помощью графического редактора ImageJ). Несмотря на то, что при вскрытии оценивались лишь субплевральные метастазы, а при КТ – весь объем легких, даже у мыши с наибольшим числом метастазов по данным КТ (13 очагов) при фотофиксации выявлено 27 очагов, из них 17 имели диаметр менее 0,4 мм и находились за пределами разрешающей способности КТ. Дополнительно при вскрытии у 2 животных обнаружены метастазы в лимфатические узлы забрюшинного пространства (рис. 5). Лучевая визуализация этих лимфатических узлов у лабораторной мыши невозможна из-за малого размера изучаемого объекта и низкого контрастного разрешения КТ.

Таким образом, методы лучевой диагностики закономерно уступают патологоанатомическому исследованию по абсолютной чувствительности. Однако ключевое преимущество лучевых методов заключается в возможности повторного прижизненного сканирования каждого животного в динамике, что принципиально недостижимо при использовании *ex vivo* подходов.

Обсуждение

В данном исследовании с помощью микроКТ были обнаружены метастазы в легких мыши, имеющие линейные размеры от 0,4 мм до 2,6 мм. Мелкие очаги, объемом до 1 мм^3 , не проявляли признаков активного накопления ^{18}F -ФДГ. При этом первичная опухоль у всех исследованных животных содержала метаболически активную ткань, интенсивно накапливающую ^{18}F -ФДГ. Ранее по данным гистологического анализа было дока-

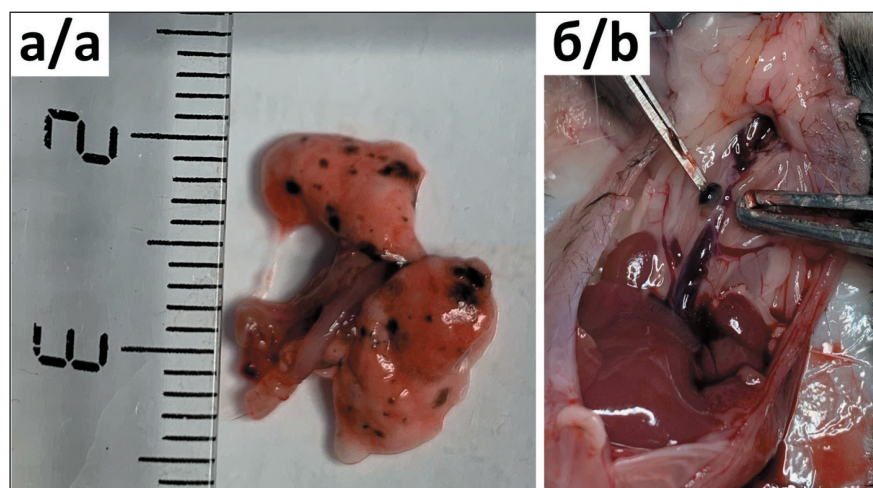


Рис. 5. Макропрепарат:
 а – легкие мыши со множественными метастатическими очагами меланомы B16F10; б – лимфатический узел с метастазом меланомы B16F10 (указан пинцетом). Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 5. Macroscopic specimen:
 а – mouse lungs with multiple metastatic foci of B16F10 melanoma;
 б – lymph node with B16F10 melanoma metastasis (indicated by forceps).
 Note: created by the authors

зано, что развивающиеся после внутрикостного введения легочные очаги состоят из клеток меланомы, аналогичных клеткам первичного узла [17]. С учетом данного факта можно было бы ожидать сходного уровня метаболической активности, однако на практике этого не наблюдали.

Различия в уровне сигнала при ПЭТ-исследовании первичной опухоли и вторичных легочных очагов меланомы B16F10 могут быть рассмотрены как с физической, так и с биологической точки зрения. С биологической точки зрения снижение накопления ^{18}F -ФДГ в легочных метастазах по сравнению с первичной опухолью описано в клинической практике для пациентов с метастазами не только меланомы, но и других злокачественных новообразований [8, 18]. Для меланомы B16F10 у мышей данный эффект выражен еще более отчетливо, что связано с отсутствием у данной линии мутации BRAF V600E, характерной для части случаев меланомы человека. Эта мутация связана с активацией сигнальных путей MAPK/ERK, усилением гликолитического метаболизма и развитием эффекта Варбурга [19].

В условиях роста солидной опухоли клетки меланомы B16F10 испытывают гипоксию, что приводит к активации HIF (фактора, индуцированного гипоксией) и переходу на гликолитический тип метаболизма [20]. Это сопровождается увеличением экспрессии переносчиков глюкозы (GLUT1, GLUT3) на поверхности клеток и повышением уровня гексокиназы в цитоплазме. Указанные изменения способствуют усиленному поглощению ^{18}F -ФДГ, которая поступает внутрь клетки через глюкозные переносчики и фосфорилируется гексокиназой, после чего не может далее метаболизироваться и накапливается в клетке, обеспечивая высокий сигнал на ПЭТ [21]. Для мелких легочных метастазов у мышей характерно отсутствие выраженной гипоксии, вследствие чего клетки продолжают использовать окислительное фосфорилирование без перехода на гликолитический

тип метаболизма. В результате такие очаги не демонстрируют значимого накопления ^{18}F -ФДГ при ПЭТ-исследовании.

Физические ограничения также вносят вклад в снижение измеренного сигнала от метастатических очагов при ПЭТ. В очагах малого объема содержится крайне небольшое количество радиоактивных атомов, что приводит к низкому абсолютному уровню сигнала, даже если в ткани происходит активное накопление препарата. Существенным фактором также является эффект частичного объема (PVE, partial volume effect), который приводит к распределению истинного сигнала по нескольким вокселям изображения и его усреднению с сигналом от окружающей легочной ткани. Учитывая, что активность в легочной ткани близка к фоновой, измеряемая активность в метастатических очагах оказывается лишь незначительно выше фона, что затрудняет их визуализацию и количественную оценку [22].

Результаты настоящего исследования показали, что проведение ПЭТ не приводило к увеличению диагностической информативности по сравнению с КТ. Можно заключить, что для выявления и мониторинга метастатических очагов в легких у лабораторных мышей оптимальным методом является микроКТ. При технической возможности оптимально использование режима высокого разрешения («Ultra Focus»).

С другой стороны, КТ при исследовании первичного опухолевого узла обладает ограниченной информативностью. Опухолевая ткань на КТ-изображении имеет типичную рентгеноплотность, характерную для мягких тканей, и неотличима от нормальной мышечной ткани конечности. Применение низкомолекулярных йодсодержащих контрастных средств (например, йогексола) обеспечивает умеренное контрастное усиление опухоли, позволяющее приблизительно определить ее границы, но не визуализировать внутреннюю структуру. Для детального изучения

структуры первичной опухоли целесообразно использовать КТ с контрастным средством на основе наночастиц. Например, наночастицы золота, накапливаясь преимущественно в соединительной ткани, обеспечивают контрастирование фиброзных перегородок и позволяют оценить соотношение паренхиматозного и стромального компонентов [23]. Альтернативный вариант – комбинация модальностей ПЭТ/МРТ. Этот подход сочетает данные о метаболической активности, полученные методом ПЭТ, с высоким контрастным разрешением МРТ для мягких тканей, обеспечивая комплексную характеристику опухоли. Для реализации данного подхода возможно как использование гибридного томографа, так и сопоставление изображений, полученных отдельно на ПЭТ и МРТ сканерах, с помощью специализированного программного обеспечения [24].

Проведенные исследования показали возможность создания системы лучевой визуализации для оценки эффективности кандидатов на роль антиметастатических препаратов. Применение такой системы позволит проводить быстрый и воспроизводимый скрининг соединений, обладающих антиметастатическим действием, а также будет

способствовать оптимизации протоколов трансляционных исследований.

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует принципиальные ограничения ПЭТ/КТ в визуализации легочных метастазов меланомы у мышей. Установлено, что очаги объемом менее 1 мм³ не проявляют значимого накопления ¹⁸F-ФДГ ($SUV_{max} = 1,6 \pm 0,5$), а метастазы объемом от 1 до 2,6 мм³ характеризуются невысоким уровнем накопления ($SUV_{max} = 2,8 \pm 0,6$). Таким образом, комбинированная ПЭТ/КТ не обеспечивает значимых преимуществ перед изолированной КТ-визуализацией при мониторинге метастатического поражения легких у лабораторных животных. Методом выбора для количественной оценки легочных метастазов у мелких лабораторных животных следует считать микроКТ – пространственное разрешение в режиме «Ultra Focus» позволяет выявлять очаги диаметром от 0,4 мм. При этом ПЭТ/КТ с контрастным усилением йодсодержащими препаратами имеет достаточно высокую информативность при изучении метаболической активности первичного опухолевого узла.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. Ред. О.И. Верстакова, Е.В. Арзамасцева, Э.А. Бабаян; Отв. ред. Р.У. Хабриев. М., 2005. 832 с. [Guide to experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Eds. O.L. Verstakova, E.V. Arzamascova, E.A. Babayan. Ed. by R.U. Khabriev. Moscow, 2005. 832 p. (in Russian)]. ISBN: 5-225-04219-8. EDN: QCIIOB.
2. Giavazzi R., Decio A. Syngeneic murine metastasis models: B16 melanoma. *Methods Mol Biol.* 2014; 1070: 131–40. doi: 10.1007/978-1-4614-8244-4_10.
3. Li Y., Li Z., Li Y., Gao X., Wang T., Ma X., Wu M. Optical molecular imaging in cancer research: current impact and future prospect. *Oncology and Translational Medicine.* 2024; 10(5): 212–22. doi: 10.1097/ot9.000000000000056.
4. Blocker S.J., Mowery Y.M., Holbrook M.D., Qi Y., Kirsch D.G., Johnson G.A., Badea C.T. Bridging the translational gap: Implementation of multimodal small animal imaging strategies for tumor burden assessment in a co-clinical trial. *PLoS One.* 2019; 14(4): e0207555. doi: 10.1371/journal.pone.0207555.
5. Montgomery M.K., David J., Zhang H., Ram S., Deng S., Premkumar V., Manzuk L., Jiang Z.K., Giddabasappa A. Mouse lung automated segmentation tool for quantifying lung tumors after micro-computed tomography. *PLoS One.* 2021; 16(6): e0252950. doi: 10.1371/journal.pone.0252950.
6. Blocker S.J., Holbrook M.D., Mowery Y.M., Sullivan D.C., Badea C.T. The impact of respiratory gating on improving volume measurement of murine lung tumors in micro-CT imaging. *PLoS One.* 2020; 15(2): e0225019. doi: 10.1371/journal.pone.0225019.
7. Финогенова Ю.А., Липенгольц А.А., Смирнова А.В., Григорьева Е.Ю. Использование *in vivo* методов радионуклидной визуализации в экспериментальной онкологии. *Сибирский онкологический журнал.* 2020; 19(3): 137–45. [Finogenova Yu.A., Lipengolts A.A., Smirnova A.V., Grigorieva E.Yu. Nuclear medicine techniques for *in vivo* animal imaging. *Siberian Journal of Oncology.* 2020; 19(3): 137–45. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-137-145. EDN: UHPWWV.
8. Erfaghi M.R., Doroudinia A., Karam M.B., Emami H. Association of Tumor Metabolic Activity on PET/CT Scan with Pathological Characteristics in Patients with Malignant Melanoma. *Iran J Radiol.* 2022; 19(2): e122558. doi: 10.5812/iranjradiol-122258.
9. Herrmann K., Dahlbom M., Nathanson D., Wei L., Radu C., Chatzioannou A., Czernin J. Evaluation of the Genisys4, a bench-top preclinical PET scanner. *J Nucl Med.* 2013; 54(7): 1162–67. doi: 10.2967/jnumed.112.114926.
10. Winkelman C.T., Figueroa S.D., Rold T.L., Volkert W.A., Hoffman T.J. Microimaging characterization of a B16-F10 melanoma metastasis mouse model. *Mol Imag.* 2006; 5(2): 105–14.
11. Woo S.K., Lee T.S., Kim K.M., Kim J.Y., Jung J.H., Kang J.H., Cheon G.J., Choi C.W., Lim S.M. Anesthesia condition for ¹⁸F-FDG imaging of lung metastasis tumors using small animal PET. *Nucl Med Biol.* 2008; 35(1): 143–50. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2007.10.003.
12. Rizzo-Padoin N., Chaussard M., Vignal N., Kotula E., Tsoumpko-Sitnikov V., Vaz S., Hontonnou F., Liu W.Q., Poyet J.L., Vidal M., Merlet P., Hosten B., Sarda-Mantel L. [¹⁸F]MEL050 as a melanin-targeted PET tracer: Fully automated radiosynthesis and comparison to ¹⁸F-FDG for the detection of pigmented melanoma in mice primary subcutaneous tumors and pulmonary metastases. *Nucl Med Biol.* 2016; 43(12): 773–80. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2016.08.010.
13. Wang Y., Li M., Zhang Y., Zhang F., Liu C., Song Y., Zhang Y., Lan X. Detection of melanoma metastases with PET-Comparison of ¹⁸F-5-FPPN with ¹⁸F-FDG. *Nucl Med Biol.* 2017; 50: 33–38. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2017.03.005.
14. Pyo A., Kim D.Y., Kim H., Lim D., Kwon S.Y., Kang S.R., Kim H.S., Bom H.S., Min J.J. Ultrasensitive detection of malignant melanoma using PET molecular imaging probes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117(23): 12991–999. doi: 10.1073/pnas.1922313117.
15. Tufail M., Jiang C.H., Li N. Immune evasion in cancer: mechanisms and cutting-edge therapeutic approaches. *Signal Transd Target Ther.* 2025; 10(1): 227. doi: 10.1038/s41392-025-02280-1.
16. Park S.I., Kim S.J., McCauley L.K., Gallick G.E. Pre-clinical mouse models of human prostate cancer and their utility in drug discovery. *Curr Protoc Pharmacol.* 2010; Chapter 14: Unit 14.15. doi: 10.1002/0471141755.ph1415s51.
17. Смирнова А.В., Варакса П.О., Финогенова Ю.А., Лагодзинская Ю.С., Липенгольц А.А., Абакумов М.А., Григорьева Е.Ю. Возможность применения магнитно-резонансной томографии в прижизненной верификации метастатического поражения легких мышей. *Российский биотерапевтический журнал.* 2021; 20(2): 69–75. [Smirnova A.V., Varaksa P.O., Finogenova Yu.A., Lagodzinskaya Yu.S., Lipengolts A.A., Abakumov M.A., Grigorieva E.Yu. Feasibility study of magnetic resonance imaging application in experimental radiology for intravital verification of lungs metastases in mice. *Russian Journal of Biotherapy.* 2021; 20(2): 69–75. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9784-2021-20-2-69-75. EDN: KMWVXX.
18. Афонин Г.В., Глухарева А.Е., Смоленов Е.И., Колобаев И.В., Бекетов Е.Е., Петров Л.О., Исаев С.А. Применение ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в дифференциальной диагностике одиночных образований легких. *Исследования и практика в медицине.* 2022; 9(3): 80–90. [Afo-

nin G.V., Glukhareva A.E., Smolenov E.I., Kolobaev I.V., Beke-tov E.E., Petrov L.O., Ivanov S.A. The application of PET/CT with 18F-FDG in the differential diagnosis of lung solitary lesions. *Research and Practical Medicine Journal*. 2022; 9(3): 80–90. (in Russian)]. doi: 10.17709/2410-1893-2022-9-3-6. EDN: PEFTZP.

19. Shen D., Zhang L., Li S., Tang L. Metabolic reprogramming in melanoma therapy. *Cell Death Discovery*. 2025; 11(1): 308. doi: 10.1038/s41420-025-02617-3.

20. Zhuo M., Gorgun F.M., Tyler D.S., Englander E.W. Hypoxia potentiates the capacity of melanoma cells to evade cisplatin and doxorubicin cytotoxicity via glycolytic shift. *FEBS Open Bio*. 2020; 10(5): 789–801. doi: 10.1002/2211-5463.12830.

21. Rahman W.T., Wale D.J., Viglianti B.L., Townsend D.M., Mangano M.S., Gross M.D., Wong K.K., Rubello D. The impact of infection and inflammation in oncologic ¹⁸F-FDG PET/CT imaging. *Biomed Pharmacother*. 2019; 117: 109168. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109168.

22. Marquis H., Willowson K.P., Bailey D.L. Partial volume effect in SPECT & PET imaging and impact on radionuclide dosimetry estimates. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2023; 11(1): 44–54. doi: 10.22038/AOJNMB.2022.63827.1448.

23. Финогенова Ю.А., Скрибицкий В.А., Липенгольц А.А., Шпакова К.Е., Смирнова А.В., Касьянов А.А., Созаев И.В., Климентов С.М., Григорьева Е.Ю. Расчетно-экспериментальная оценка поглощенной

дозы при фотон-захватной терапии с наночастицами золота на лабораторных животных с опухолевыми моделями. *Радиация и риск*. 2025; 34(1): 115–27. [Finogenova Yu.A., Skribitsky V.A., Lipengolts A.A., Shpakova K.E., Smirnova A.V., Kasianov A.A., Sozaev I.V., Klimentov S.M., Grigorieva E.Yu. Computational and experimental evaluation of absorbed doses in gold nanoparticles mediated contrast enhanced radiotherapy for tumor-bearing laboratory animals. *Radiation and Risk*. 2025; 34(1): 115–27. (in Russian)]. doi: 10.21870/0131-3878-2025-34-1-115-127. EDN: MNJQSA.

24. Скрибицкий В.А., Финогенова Ю.А., Шпакова К.Е., Липенгольц А.А., Смирнова А.В., Скрипачев И.А., Невзоров Д.И., Пронин А.И., Григорьева Е.Ю. Первый опыт применения мультимодальной in vivo ПЭТ/ОФЭКТ/КТ и МРТ-визуализации лабораторных мышей с меланомой B16F10. *Российский биотерапевтический журнал*. 2024; 23(3): 86–90. [Skribitsky V.A., Finogenova Yu.A., Shpakova K.E., Lipengolts A.A., Smirnova A.V., Skripachev I.A., Nevzorov D.I., Pronin A.I., Grigorieva E.Yu. The first experience of multi-modal in vivo PET/SPECT/CT and MRI imaging of laboratory mice with melanoma B16F10. *Russian Journal of Biotherapy*. 2024; 23(3): 86–90. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9784-2024-23-3-86-90. EDN: AHBVTT.

Поступила/Received 30.12.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 23.04.2026

Принята к публикации/Accepted 27.04.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шпакова Кристина Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; младший научный сотрудник, ФГБУН Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2237-9700. Researcher ID (WOS): JMQ-5680-2023. Author ID (Scopus): 58054917400. ORCID: 0000-0003-0246-1794.

Смирнова Анна Вячеславна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; научный сотрудник, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4663-3199. Researcher ID (WOS): AAD-9540-2019. Author ID (Scopus): 55765247100. ORCID: 0000-0003-0386-9732.

Финогенова Юлия Андреевна, научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; научный сотрудник, ФГБУН Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7597-2604. Researcher ID (WOS): AAD-9449-2019. Author ID (Scopus): 57208255886. ORCID: 0000-0002-5144-1039.

Скрибицкий Всеволод Андреевич, младший научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; младший научный сотрудник, ФГБУН Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН; инженер, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8568-6890. Researcher ID (WOS): ABG-7801-2020. Author ID (Scopus): 57348473100. ORCID: 0000-0003-2942-7895.

Липенгольц Алексей Андреевич, кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; старший научный сотрудник, ФГБУН Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН; научный сотрудник, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9822-6359. Researcher ID (WOS): A-9639-2017. Author ID (Scopus): 26432049800. ORCID: 0000-0002-5631-9016.

Касьянов Антон Андреевич, лаборант-исследователь лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ассистент, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9845-3150. Author ID (Scopus): 59506308700. ORCID: 0009-0004-0248-9126.

Клементьева Ольга Евгеньевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6653-1201. Researcher ID (WOS): AGE-2533-2022. Author ID (Scopus): 57193426955. ORCID: 0000-0002-6604-0860.

Григорьева Елена Юрьевна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; старший научный сотрудник, ФГБУН Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5375-7633. Researcher ID (WOS): B-7854-2019. Author ID (Scopus): 7006520746. ORCID: 0000-0001-7726-7991.

ВКЛАД АВТОРОВ

Шпакова Кристина Евгеньевна: сбор и обработка данных, работа с графическим материалом.

Смирнова Анна Вячеславна: разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала исследования, научное редактирование статьи.

Финогенова Юлия Андреевна: статистическая обработка данных, написание текста статьи.

Скрибицкий Всеволод Андреевич: сбор и обработка данных, статистическая обработка.

Липенгольц Алексей Андреевич: разработка концепции научной работы, научное редактирование статьи.

Касьянов Антон Андреевич: сбор материала исследования.

Клементьева Ольга Евгеньевна: разработка концепции научной работы, научное редактирование статьи.

Григорьева Елена Юрьевна: общее научное руководство, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00461, <https://rscf.ru/project/25-25-00461/>.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Исследование проводилось в соответствии с Директивой Европейского парламента 2010/63/EU о защите животных, используемых в научных целях, одобрено комиссией по биоэтике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24), протокол № 05f-p-2024 от 21.05.24.

ABOUT THE AUTHORS

Kristina E. Shpakova, Junior Researcher, Laboratory of Radionuclide and Radiological Technologies in Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Junior Researcher, Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): JMQ-5680-2023. Author ID (Scopus): 58054917400. ORCID: 0000-0003-0246-1794.

Anna V. Smirnova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Radionuclide and Radiological Technologies in Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Researcher, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAD-9540-2019. Author ID (Scopus): 55765247100. ORCID: 0000-0003-0386-9732.

Yulia A. Finogenova, Researcher, Laboratory of Radionuclide and Radiological Technologies in Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Researcher, Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAD-9449-2019. Author ID (Scopus): 57208255886. ORCID: 0000-0002-5144-1039.

Vsevolod A. Skribitsky, Junior Researcher, Laboratory of Radionuclide and Radiological Technologies in Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Junior Researcher, Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences; Engineer, National Research Nuclear University “MEPhI” (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): ABG-7801-2020. Author ID (Scopus): 57348473100. ORCID: 0000-0003-2942-7895.

Alexey A. Lipengolts, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Radionuclide and Radiological Technologies in Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Senior Researcher, Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences; Researcher, National Research Nuclear University “MEPhI” (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): A-9639-2017. Author ID (Scopus): 26432049800. ORCID: 0000-0002-5631-9016.

Anton A. Kasianov, Laboratory Assistant, Laboratory of Radionuclide and Radiological Technologies in Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Assistant, National Research Nuclear University “MEPhI” (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 59506308700. ORCID: 0009-0004-0248-9126.

Olga E. Klementyeva, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Radionuclide and Radiological Technologies in Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AGE-2533-2022. Author ID (Scopus): 57193426955. ORCID: 0000-0002-6604-0860.

Elena Y. Grigorieva, DSc, Head of Laboratory of Radionuclide and Radiological Technologies in Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Senior Researcher, Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): B-7854-2019. Author ID (Scopus): 7006520746. ORCID: 0000-0001-7726-7991.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Kristina E. Shpakova: data collection and processing, visualization.

Anna V. Smirnova: study concept and design development, research material collection, scientific editing of the manuscript.

Yulia A. Finogenova: statistical data analysis, manuscript text writing.

Vsevolod A. Skribitsky: data collection and processing, statistical analysis.

Alexey A. Lipengolts: conceptualization, scientific editing of the manuscript.

Anton A. Kasianov: research material collection.

Olga E. Klementyeva: conceptualization, scientific editing of the manuscript.

Elena Y. Grigorieva: overall scientific supervision, article editing with the addition of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This work was carried out with the support of the Russian Science Foundation, project no 25-25-00461 (<https://rscf.ru/en/project/25-25-00461/>).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with the European Parliament Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes, approved by the Bioethics Commission of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia), protocol No. 05f-p-2024 dated May 21, 2024.