

Для цитирования: *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): 137–145. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-137-145.

For citation: *Finogenova Y.A., Lipengolts A.A., Smirnova A.V., Grigorieva E.Y.* Nuclear medicine techniques for *in vivo* animal imaging. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(3): 137–145. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-137-145.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ *IN VIVO* МЕТОДОВ РАДИОНУКЛИДНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ

Ю.А. Финогенова¹, А.А. Липенгольц^{1,2,3}, А.В. Смирнова¹, Е.Ю. Григорьева^{1,3}

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»,
г. Москва, Россия¹

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: lipengolts@mail.ru¹

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»,
г. Москва, Россия²

Россия, 123182, г. Москва, ул. Живописная, 46²

ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова», г. Москва, Россия³
Россия, 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 31³

Аннотация

Цель исследования – анализ возможностей радионуклидной визуализации в экспериментальной онкологии при исследованиях на лабораторных животных *in vivo*. **Материал и методы.** В анализ вошли 49 источников литературы за 2013–19 гг., найденные в системах Scopus, Web of Science, Google Scholar eLIBRARY и Pubmed. **Результаты.** Современные радионуклидные методы *in vivo* исследования, такие как позитронная эмиссионная томография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография, дают широкий спектр возможностей для исследований в экспериментальной онкологии. Для визуализации опухолевых очагов разной локализации в организме мышей и крыс используются как традиционные клинические радиофармпрепараты ($[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ и $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{-MDP}$), так и экспериментальные меченые соединения, такие как $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{-3PRGD2}$, $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{-HisoDGR}$, специфичные к интегринам на поверхности опухолевых клеток, $[^{18}\text{F}]\text{-тетрафтороборат}$, меченые антитела и др. Помимо визуализации опухолевых очагов методы радионуклидной визуализации позволяют проводить оценку гистологических и физиологических характеристик опухолей, в том числе в динамике при проведении терапии. Моноклональные антитела, меченные ^{111}In , ^{89}Zr или другими изотопами, используются для *in vivo* оценки в опухолевых тканях уровня экспрессии различных рецепторов, таких как EGFR, HER-2 и др. Исследование гипоксии опухолевых тканей может быть успешно проведено методами радионуклидной визуализации при помощи таких трейсеров, как $[^{64}\text{Cu}]\text{-ATSM}$, $[^{18}\text{F}]\text{-FMISO}$, меченных антител к карбоангидразе IX и др. Позитронная эмиссионная томография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография могут быть использованы для ранней оценки эффективности новых методов противоопухолевой терапии. Радионуклидные методы позволяют оценивать *in vivo* как повреждения ДНК (дву- и одностранные разрывы), так и интенсивность апоптоза в опухолевых и нормальных тканях. Наиболее часто используемым трейсером для оценки апоптоза является $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{-дурамицин}$. Изменение пролиферативной активности в ответ на исследуемое противоопухолевое воздействие может быть оценено при помощи ПЭТ с аналогом тимидина $[^{18}\text{F}]\text{-FLT}$. **Заключение.** Современная радионуклидная визуализация позволяет решать широкий спектр задач экспериментальной онкологии при исследовании и разработке новых противоопухолевых методов. Возможность оценивать многие свойства опухолей до и после терапии в динамике прижизненно повышает эффективность разработки новых методов терапии и диагностики злокачественных опухолей.

Ключевые слова. ПЭТ, ОФЭКТ, РФП, радионуклидные трейсеры, лабораторные животные, опухолевые модели, *in vivo*.

NUCLEAR MEDICINE TECHNIQUES FOR *IN VIVO* ANIMAL IMAGING

Y.A. Finogenova¹, A.A. Lipengolts^{1,2,3}, A.V. Smirnova¹, E.Y. Grigorieva^{1,3}

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia¹
24, Kashirskoe shosse, 115478, Moscow, Russia. E-mail: lipengolts@mail.ru¹
Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia²
46, Zhivopishnaya Street, 123182, Moscow, Russia²
Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Moscow, Russia³
31, Leninsky prospect, 119991, Moscow, Russia³

Abstract

The object of the study was to analyze radionuclide detection techniques for *in vivo* animal imaging. **Material and Methods.** A total of 49 publications available from Scopus, Web of Science, Google Scholar eLIBRARY and Pubmed and published between 2013 and 2019 were reviewed. **Results.** The nuclear medicine techniques, such as positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT) are the most suitable imaging modalities for *in vivo* animal imaging. Besides traditional radiopharmaceuticals, such as [¹⁸F]-FDG and [^{99m}Tc]-MDP, the new radiolabeled tracers, such as [^{99m}Tc]-3PRGD2, [^{99m}Tc]-HisoDGR targeted to integrin, [¹⁸F]-tetrafluoroborate, labeled antibodies and others have been used for the noninvasive detection of tumors and for monitoring their response to treatment in mice and rats. ¹¹¹In and ⁸⁹Zr –labeled monoclonal antibodies are used to evaluate the expression level of many receptors such as EGFR, HER-2 and others in different tumors. PET imaging has demonstrated a good efficacy in tumor hypoxia imaging with [⁶⁴Cu]-ATSM, [¹⁸F]-FMISO. PET and SPECT can also be used for early evaluation of anticancer therapy response. Nuclear imaging techniques may assist *in the vivo* assessment of DNA damage (double- and single-strand brakes) as well as apoptosis intensity in tumor and normal tissues. [^{99m}Tc]-duramycin is the most commonly used tracer for imaging of apoptosis. Changes in tumor cell proliferation in response to anticancer therapy can be assessed by PET imaging with [¹⁸F]-FLT. **Conclusion.** Nuclear medicine offers a unique means to study cancer biology *in vivo* and to optimize cancer therapy.

Key words: PET, SPECT, radiopharmaceuticals, radionuclide tracers, laboratory animals, tumor models, *in vivo*.

В задачи современной экспериментальной онкологии входят поиск, разработка и исследование новых методов лечения и диагностики онкологических заболеваний. Развитие персонализированных методов лечения как с использованием таргетных химио- и радионуклидных препаратов [1], так и различных комбинированных физических методов [2–6] формирует запрос на персонафикацию экспериментальных данных для подтверждения их эффективности и изучения индивидуальных механизмов противоопухолевого действия. Получение интересующей информации о живом объекте исследования (лабораторном животном с опухолевой моделью) неинвазивными *in vivo* методами позволяет оценивать состояние опухоли как до, так и после лечения, снижая влияние индивидуальных особенностей организма на конечные результаты. Возможность наблюдения за лабораторными животными в динамике в процессе проведения эксперимента также позволяет в несколько раз сократить стоимость *in vivo* исследования за счет оптимизации его протокола. Одним из таких неинвазивных методов является радионуклидная визуализация. За счет использования различных радиоактивных трейсеров данный

метод позволяет решать широкий спектр научных задач, поставленных экспериментатором. Современный технический уровень позволяет создавать специализированные системы радионуклидной визуализации для мелких лабораторных животных с пространственным разрешением менее 1 мм. Это дает возможность изучать ряд физиологических процессов прижизненно.

Понятие «радионуклидная визуализация» объединяет позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ). Хотя их конструктивные особенности существенно различаются, их применение в доклинической онкологии можно рассматривать совместно. Достоинством методов является возможность молекулярной визуализации, то есть получение информации не столько об анатомических структурах, сколько о распределении молекулярных маркеров конкретных патологических процессов.

Визуализация опухолевых очагов

Обнаружение опухолевых очагов в организме является одной из основных областей применения методов радионуклидной визуализации как в кли-

нической, так и в экспериментальной онкологии. Используя радионуклидные методы, можно изучать не только подкожные, но и ортотопические опухоли у лабораторных животных, в том числе рассеянные формы опухолей и метастазы. Для визуализации областей опухолевого роста у лабораторных животных часто используются радиофармпрепараты (РФП), уже применяемые в клинической практике. Так, в исследовании M.T. Rosenfeldt et al. [7] препарат $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ использован для подтверждения развития протоковой аденокарциномы поджелудочной железы у мышей при сочетании мутаций в генах *Kras*, *p53* и *Atg5/Atg7*. В другом исследовании при ОФЭКТ с остеотропным препаратом $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{-MDP}$ подтверждено развитие модельных костных метастазов кастрационно-резистентного рака предстательной железы [8].

Помимо ОФЭКТ с $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{-MDP}$, опухоли в костных тканях можно визуализировать при помощи ПЭТ с $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ или $[^{18}\text{F}]\text{-NaF}$. При исследовании физиологии остеосаркомы человека M. Collantes et al. было отмечено, что клеточная линия 531МП давала гетерогенную популяцию опухолей. Некоторые из них интенсивно накапливали $[^{18}\text{F}]\text{-NaF}$, но слабо $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$, а некоторые – наоборот. При сравнении результатов радионуклидной визуализации с результатами гистологического исследования было показано, что $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ захватывают высококлеточные остеолитические опухоли, тогда как $[^{18}\text{F}]\text{-NaF}$ накапливается в области синтезируемого остеоида, то есть в опухолях остеобластического фенотипа, отражая процесс ремоделирования кости [9].

Рост и развитие опухоли в значительной мере зависят от протекающего в ней процесса неоангиогенеза. Важную роль в этом процессе играет интегрин $\alpha\text{v}\beta\text{3}$, нацеливание на который производится путем встраивания в радиофармпрепарат аминокислотной последовательности RGD. Препараты, содержащие RGD-последовательности, можно использовать для обнаружения опухолевых очагов. В работе J. Zheng et al. [10] ксенографт гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 был исследован посредством двух модальностей с $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{-3PRGD}_2$ и $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ (ОФЭКТ и ПЭТ соответственно). Показано, что ОФЭКТ с RGD-препаратом позволяет увидеть опухоль уже на 8-е сут после перевивки. Значительное накопление $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ отмечается только на 16-е сут, которое со временем продолжает постепенно увеличиваться. Начиная с 20-х сут $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ визуализирует опухоль лучше, чем $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{-3PRGD}_2$, так как количество интегрина рецепторов в опухоли снижается за счет некроза. Таким образом, ОФЭКТ с $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{-3PRGD}_2$ целесообразно использовать для ранней диагностики гепатоцеллюлярного рака, а ПЭТ с $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ более чувствительна при поиске уже развившейся опухоли.

Помимо $\alpha\text{v}\beta\text{3}$, возможно использование трейсеров, специфичных и к другим интегринам. $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{-}$

HisoDGR, распознаваемый интегрином $\alpha\text{5}\beta\text{1}$, позволил отчетливо визуализировать интракраниальный ксенографт глиомы человека U87MG [11]. На ортотопической модели немелкоклеточного рака легкого человека A549 исследован препарат, специфичный к интегину $\alpha\text{2}\beta\text{1}$ (содержащий последовательность DGEA). Получено изображение мелких опухолевых узлов, диаметром около 2 мм, не визуализируемых при сканировании с $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ [12].

Поиск рассеянных форм опухолей – более сложная задача, чем изучение единичного очага. A. Ghai et al. [13] исследовалась модель множественной миеломы человека MM1.S. Применение ПЭТ с препаратом $[^{89}\text{Zr}]\text{-DFO-дартумумаб}$ позволило изучить не только подкожную, но и ортотопическую модель миеломы, визуализировав отдельные очаги в костях конечностей и позвонках.

Для поиска метастазов используются различные РФП в зависимости от вида первичной опухоли. В исследовании R. Vandergaast et al. [14] с помощью ПЭТ с $[^{18}\text{F}]\text{-тетрафтороборатом}$ были локализованы метастазы в грудной, брюшной полости и в скелете для трех опухолевых линий, экспрессирующих натрий-йодный симпортер (NIS). В другой работе при создании модели ортотопической карциномы слепой кишки человека WiDR у одной из мышей развилось значительное метастатическое поражение легких [15]. Меченный $^{99\text{m}}\text{Tc}$ препарат на основе IgA к раково-эмбриональному антигену (CEA) активно накапливался в легочной ткани данной мыши, хотя изображения отдельных очагов сливаются между собой и неразличимы.

Исследование уровня экспрессии рецепторов опухолями

В отличие от нормальной ткани, опухолевые клетки гиперэкспрессируют ряд рецепторов и других маркеров. Это является основой многих современных клинических методов диагностики и терапии злокачественных новообразований. Использование РФП, специфичных к определенным видам рецепторов, позволяет осуществлять раннюю диагностику опухолей, а также формировать стратегию лечения для каждого пациента, с использованием таргетных химиотерапевтических препаратов.

Доклинические исследования таргетных химиопрепаратов требуют поиска и подтверждения правильности выбора соответствующих опухолевых моделей. Радионуклидные методы позволяют подтвердить необходимый уровень экспрессии требуемых рецепторов в опухоли при проведении исследований *in vivo*. Для этого можно использовать трейсеры на основе моноклональных антител (MkAT). В качестве радиоактивных меток при этом служат изотопы с длительным (несколько суток) периодом полураспада, что связано с достаточно медленным выведением MkAT из нормальных

тканей. Для ОФЭКТ обычно используют ^{111}In [16] или ^{67}Ga [17], а для ПЭТ – ^{89}Zr [18, 19].

W. Branderhorst et al. [20] было изучено распределение рецептора EGFR в перевитой подкожно опухоли A431 (эпидермоидная карцинома человека). Для этого проведена ОФЭКТ после внутривенного введения [^{111}In]-залутумаба (препарата на основе МкАТ IgG1 к EGFR). Томографические срезы последовательно сравнивались с гистологическими. Иммуногистохимическое исследование подтверждает: зоны слабого сигнала по ОФЭКТ соответствуют зонам низкой экспрессии EGFR или зонам некроза. Часть очагов накопления радиотрейсера, расположенных по периферии опухоли, соответствует участкам с высокой экспрессией рецептора, а часть – скоплениям макрофагов. Результаты, полученные авторами, показывают возможность радионуклидной визуализации распределения маркеров в опухоли с точностью, приближающейся к гистологической. Однако, несмотря на очень высокое разрешение используемого ОФЭКТ сканера (менее 0,5 мм), размеры зон некроза систематически недооценивались – расхождение достигало 40 %.

Уровень экспрессии маркеров обуславливает выбор терапии и позволяет прогнозировать ее эффективность. В работе N. Al-Saden et al. [21] на трех линиях карциномы молочной железы человека была показана корреляция между экспрессией HER-2, способностью опухоли накапливать препарат [^{89}Zr]-ДФО-транстузумаб-DM1 и торможением роста опухоли в ответ на терапию транстузумабом.

Радионуклидные трейсеры на основе МкАТ избирательно и достаточно быстро накапливаются в опухоли, однако их недостатком является медленное выведение из крови и нормальных тканей. Оптимальная контрастность изображения опухоли у мышей достигается через 24–72 ч после внутривенного введения. Это удлиняет время эксперимента и неудобно в повседневной исследовательской практике. Для улучшения фармакокинетических свойств РФП, специфичных к определенным рецепторам, их синтезируют на основе аффибоды [22] или F_{ab} -фрагментов антител [23], которые быстрее выводятся из крови в связи с меньшей молекулярной массой.

Также перспективным направлением является использование искусственных белков с анкириновыми повторами (DARPin). Это адресные молекулы неиммуноглобулиновой природы с небольшой молекулярной массой, высокой аффинностью к антигену и специфичностью. Особым преимуществом является возможность эффективного синтеза белков DARPin в бактериальных клетках. В ходе исследований *in vivo* были изучены в качестве диагностических РФП для ОФЭКТ белки DARPin 9_29 и DARPin G3- H_6 , аффинные к рецептору HER-2, с метками ^{99}Tc и ^{125}I . Было показано, что все препа-

раты активно захватываются HER-2-позитивными опухолями. Но при этом отмечено, что [^{99m}Tc]-G3- H_6 в большом количестве накапливается в почках [24], а [^{99m}Tc]-9_29 – в почках, легких, печени и селезенке [25]. Поэтому авторы рекомендуют ^{125}I в качестве радиоактивной метки, так как РФП с этой меткой, помимо опухоли, определяются только в мочевом пузыре, а значит, их можно использовать в том числе для диагностики метастазов. Также в работе [24] продемонстрирована возможность ПЭТ с DARPin G3- H_6 , меченным ^{124}I .

Для оценки уровня экспрессии рецепторов, помимо МкАТ, можно также использовать меченые лиганды. Например, для изучения распределения рецептора гастрин-высвобождающего пептида (GRPR) методом ОФЭКТ можно применять трейсер на основе бомбезина, меченного ^{177}Lu [26]. Также предложены антагонисты GRPR, в частности [^{177}Lu]-NeoBOMB1 [27] и [^{99m}Tc]-демобезин 4 [28]. Способность антагонистов стабильно связываться с рецептором приводит к длительному удержанию в опухоли, что дает преимущества при использовании в качестве диагностического РФП. Кроме того, применение антагонистов снижает вероятность развития побочных эффектов.

Многие нейроэндокринные опухоли гиперэкспрессируют соматостатиновые рецепторы (SSTR), для их визуализации методом ПЭТ обычно используется [^{68}Ga]-DOTATATE. K. Lisova et al. [29] разработан способ синтеза другого аналога октреотата с более широко используемой меткой [^{18}F]-AMBF3-TATE, по фармакокинетическим свойствам препарат практически аналогичен [^{68}Ga]-DOTATATE. Другой группой авторов [30] исследован методом ОФЭКТ антагонист SSTR, имеющий кодовое название [^{177}Lu]-OPS201. Он накапливается в опухоли в большем количестве, чем [^{177}Lu]-DOTATATE, и удерживается в ней в 2,5 раза дольше. Часть SSTR-негативных нейроэндокринных опухолей экспрессируют рецептор глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIPR), для их визуализации предложен аналог GIP, меченный ^{111}In [31].

Исследование опухолевой гипоксии и васкуляризации

По мере роста солидной опухоли в ее центре формируется зона гипоксии. Гипоксия ассоциирована со склонностью к метастазированию, резистентностью к химио- и лучевой терапии, с неблагоприятным прогнозом. Для изучения этой проблемы предложен ряд радионуклидных трейсеров, обладающих свойством накапливаться именно в гипоксической области, но не встраиваться в некротизированные клетки.

Один из таких препаратов – диацетил-бис(N4-метилтиосемикарбазон), меченный ^{64}Cu ([^{64}Cu]-ATSM). В ходе трехмодального исследования [32] проводилось одновременное ПЭТ/ОФЭКТ/

КТ сканирование, причем в качестве препарата для ОФЭКТ выступал меченный ^{99m}Tc гемоглобин (^{99m}Tc]-HSA). Таким образом удалось одновременно оценить уровень васкуляризации опухоли, распределение сосудов в ней и наличие участков со сниженным потреблением кислорода тканями. На модели ксенографта карциномы толстой кишки человека HT-29 было установлено, что сосуды проходят по периферии опухоли, а ее центральная часть находится в состоянии гипоксемии.

В клетках опухоли, испытывающих дефицит кислорода, активируется индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1), что приводит к наращиванию метастатического потенциала и ростовой активности. HIF-1 запускает процессы адаптации к гипоксии, в том числе экспрессию карбоангидразы CAIX, которую тоже можно использовать как маркер гипоксических областей. Визуализация возможна, например, методом ОФЭКТ с помощью содержащих ^{111}In трейсеров на основе МкАТ к CAIX (в работе F.J. Huizing et al. [33] использован F_{ab} -фрагмент гирентуксимаба), или на основе специфического ингибитора CAIX уреидосульфонида [34]. Однако CAIX недостаточно специфична и экспрессируется не во всех опухолях.

Фракционированная лучевая терапия используется для преодоления резистентности, вызванной гипоксией. R. Ali et al. [35] исследовали влияние числа фракций на эффективность терапии. Для оценки опухолевой гипоксии использовался радиофармпрепарат ^{18}F]-EF5, представляющий собой производное 2-нитроимидазола. Мышей с перевитой подкожно карциномой легкого человека A549 по результатам ПЭТ разделили на группы «EF5+» (гипоксическая зона явно выражена) и «EF5-». Затем была определена динамика роста опухолей. После однократного облучения в дозе 10 Гр обнаружено, что «EF5-» лучше отвечали на терапию, а «EF5+» имели выраженную устойчивость к облучению. Таким образом, было показано, что результат радионуклидной диагностики в этом случае имеет прогностическое значение. При повышении числа фракций до 4 выявленные различия в группах нивелировались, подтверждая, что фракционированная терапия способна преодолевать резистентность гипоксических опухолей.

Наиболее популярным трейсером, тропным к области гипоксии, является ^{18}F]-фтормисонидазол (^{18}F]-FMISO) – другое производное 2-нитроимидазола. Его можно использовать как для визуализации гипоксической зоны при естественном росте опухоли [36], так и в качестве косвенного индикатора эффективности антиангиогенной терапии. Теория «нормализационного окна» [37] утверждает, что антиангиогенная терапия на раннем этапе улучшает перфузию и оксигенацию опухоли, так как излишне проницаемые и патологически извитые сосуды опухоли приобретают нормальную структуру. Поэтому гипоксическая

зона в опухоли уменьшается, и накопление ^{18}F]-FMISO снижается. В работе E. Hernandez-Agudo et al. [38] мышам с подкожной карциномой поджелудочной железы человека Panc286 перорально вводили антиангиогенный препарат довитиниб. ПЭТ с ^{18}F]-FMISO проводилась за 1 сут до начала и на 5-е сут ежедневного применения довитиниба. Накопление гипоксического трейсера в опухоли у леченых животных значительно уменьшено по сравнению с уровнем до начала терапии и с уровнем в контрольной группе.

Как уже отмечалось выше, важную роль в процессе неоангиогенеза играет интегрин $\alpha\text{v}\beta_3$, нацеливание на который производится путем встраивания в радиофармпрепарат аминокислотной последовательности RGD. Таким образом, оценку антиангиогенной терапии можно также проводить и с помощью трейсеров, содержащих RGD-последовательность. Для проверки экспериментального трейсера ^{18}F]-AIF-NOTA-PRGD2 проводилась ПЭТ мышей с перевитой подкожно назофарингеальной карциномой человека CNE-2 [39]. В течение 2 нед мыши получали внутривентральные инъекции антиангиогенного препарата «Эндостар». Было установлено, что накопление RGD-содержащего трейсера снижается уже на 2-е сут после начала терапии. Для сравнения, накопление ^{18}F]-FDG заметно снижается только на 7-е сут. В другой работе [40] ряд трейсеров использовали для оценки результатов терапии противоопухолевым средством сунитиниб. Было выявлено преимущество RGD-содержащего ^{18}F]-Alfatide-II перед ^{18}F]-FMISO, который является лишь косвенным показателем уровня васкуляризации. Кроме того, наблюдалась корреляция между накоплением ^{18}F]-Alfatide-II и торможением роста опухоли на 3, 7, 13-е сут терапии.

Оценка эффективности противоопухолевого воздействия

При проведении любой противоопухолевой терапии существует необходимость в как можно более ранней оценке ее эффективности, чтобы в случае неэффективности лечения максимально быстро изменить его схему. При доклинических исследованиях ответа опухоли на терапию так же, как и при клинических исследованиях, возможно использовать ПЭТ с ^{18}F]-FDG [41, 42], однако этот трейсер является неспецифическим и может накапливаться, в том числе, в зонах воспаления.

Прямым признаком повреждения клеток опухоли является появление разрывов ДНК. Такие повреждения, как двунитевые разрывы, можно исследовать *in vivo* с помощью МкАТ к фосфорилированному гистону γH2AX [43]. В областях с одностранными разрывами накапливаются поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP), необходимые для репарации. Меченый ингибитор PARP

[¹⁸F]-олапариб синтезирован для предсказания ответа на терапию олапарибом, но его накопление в опухоли также повышается после терапевтического облучения [44].

В ответ на терапию опухолевые клетки могут погибать через апоптоз. Для изучения этого процесса используют трейсер [^{99m}Tc]-дурамицин, тропный к фосфатидилэтаноламину [45, 46]. В живых клетках фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин расположены на внутренней стороне липидного бислоя, а при апоптозе выходят на поверхность. Аннексин V, аффинный к фосфатидилсерину и широко используемый для детектирования апоптоза в исследованиях *in vitro*, в настоящее время менее популярен в исследованиях *in vivo*, чем дурамицин, так как медленное выведение Аннексина V из здоровых тканей приводит к низкой контрастности изображения опухоли [47].

Для изучения апоптоза также можно использовать трейсеры, которые связываются с каспазой 3. Ее активация завершает каскад каспаз, запускаемый при апоптозе. К таким трейсерам относится, например, [¹⁸F]-CP18, он содержит аминокислотную последовательность DEVD, распознаваемую активированной каспазой 3 [48]. Другой препарат, [¹⁸F]-ICMT-11, синтезирован на основе ингибитора каспазы 3 – изатин-5-сульфонамида [49]. Такие трейсеры включаются строго в клетки, погибающие путем апоптоза, но не некроза.

Помимо апоптотической гибели, в ответ на терапию опухолевые клетки могут просто прекращать пролиферацию. Аналог тимидина [¹⁸F]-FLT накапливается только в делящихся клетках, и в

случае эффективной терапии его захват опухолью снижается. В работе I. Raccagni et al. [50] на мышцах с аденокарциномой молочной железы человека MDA-MB-468 было показано, что снижение накопления [¹⁸F]-FLT коррелирует с уменьшением размера опухоли на 14-е сут. Но по сравнению с изменением размера, происходящим сравнительно медленно, изменение захвата [¹⁸F]-FLT позволяет увидеть ранний ответ на терапию. В исследовании [51] уже на 2-е сут после инъекции препарата Pan-HER наблюдалось снижение захвата [¹⁸F]-FLT опухолью ВхРС-3 (аденокарцинома поджелудочной железы человека) по сравнению с уровнем за 1 сут до инъекции.

Заключение

Радионуклидная визуализация в экспериментальной онкологии позволяет изучать особенности физиологии растущей опухоли, прогнозировать ответ на терапию, оценивать эффективность терапии в динамике. Часть этих возможностей уже активно используется и в клинической диагностике, а часть только ожидает внедрения в практику. В ряде случаев ПЭТ или ОФЭКТ со специфическими трейсерами приближается по точности молекулярной визуализации к гистологическому исследованию. При этом не требуется выведение мыши из эксперимента, а значит, можно более четко отследить динамику развития процессов *in vivo*. Такая возможность позволяет изучать противоопухолевое действие новых терапевтических технологий и сокращать количество животных, требуемое для проведения исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stukalov Y.V., Grigorieva E.Y., Smirnova A.V., Lipengolts A.A., Kubasova I.Y., Pozdniakova N.V., Lukashina M.I. Experimental study of dendrimer-based nanoparticles with RGD-peptide for anticancer radiolabeled therapy. *Bulletin of RSMU*. 2018; 7(6): 113–9. doi: 10.24075/brsmu.2018.089
2. Шейно И.Н., Ижевский П.В., Липенгольц А.А., Кулаков В.Н., Вагнер А.Р., Сухих Е.С., Варлачев В.А. Разработка бинарных технологий лучевой терапии злокачественных новообразований: состояние и проблемы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16(3): 192–209. [Sheino I.N., Izhevskij P.V., Lipengolts A.A., Kulakov V.N., Wagner A.A., Sukhikh E.S., Varlachev V.A. Development of binary technologies of radiotherapy of malignant neoplasms: condition and problems. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16(3): 192–209. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2017-3-192.
3. Kulakov V.N., Lipengol'ts A.A., Grigor'eva E.Y., Shimanovskii N.L. Pharmaceuticals for binary radiotherapy and their use for treatment of malignancies. *Pharm Chem J*. 2016; 50(6): 388–93. doi: 10.1007/s11094-016-1457-3.
4. Lipengolts A.A., Cherepanov A.A., Kulakov V.N., Grigorieva E.Y., Sheino I.N., Klimanov V.A. Antitumor efficacy of extracellular complexes with gadolinium in Binary radiotherapy. *Appl Radiat Isot*. 2015; 106: 233–6. doi: 10.1016/j.apradiso.2015.07.051.
5. Липенгольц А.А., Воробьева Е.С., Черепанов А.А., Абакумов М.А., Абакумова Т.О., Смирнова А.В., Финогенова Ю.А., Григорьева Е.Ю., Шейно И.Н., Кулаков В.Н. Исследование распределения поглощенной дозы при фотон-захватной терапии с интратуморальным введением дозоповышающего агента в меланоме В16F10. *Вестник РГМУ*. 2018; (5): 70–5. [Lipengolts A.A., Vorobyeva E.S., Cherepanov A.A., Abakumov M.A., Abakumova T.O., Smirnova A.V., Finogenova Yu.A., Grigorieva E.Y., Sheino I.N., Kulakov V.N. Evaluation of absorbed dose distribution in melanoma B16F10 during contrast enhanced radiotherapy with intratumoral administration of dose-enhancing agent. *Bulletin of Russian*

State Medical University. 2018; (5): 70–5. (in Russian)]. doi: 10.24075/vrgmu.2018.062.

6. Lipengol'ts A.A., Cherepanov A.A., Kulakov V.N., Grigor'eva E.Y., Merkulova I.B., Sheino I.N. Comparison of the antitumor efficacy of bismuth and gadolinium as dose-enhancing agents in formulations for photon capture therapy. *Pharm Chem J*. 2017; 51(9): 1–4. doi: 10.1007/s11094-017-1693-1

7. Rosenfeldt M.T., O'Prey J., Morton J.P., Nixon C., MacKay G., Mrowinska A., Au A., Rai T.S., Zheng L., Ridgway R., Adams P.D., Anderson K.I., Gottlieb E., Sansom O.J., Ryan K.M. p53 status determines the role of autophagy in pancreatic tumour development. *Nature*. 2013; 504(7479): 296–300. doi: 10.1038/nature12865.

8. Graham T.J., Box G., Tunariu N., Crespo M., Spinks T.J., Miranda S., Attard G., de Bono J., Eccles S., Davies F.E., Robinson S.P. Preclinical evaluation of imaging biomarkers for prostate cancer bone metastasis and response to cabozantinib. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106(4): 1–10. doi: 10.1093/jnci/dju033.

9. Collantes M., Martinez-Velez N., Zalacain M., Marrocan L., Ecay M., Garcia-Velloso M.J., Alonso M.M., Patino-Garcia A., Penuelas I. Assessment of metabolic patterns and new antitumoral treatment in osteosarcoma xenograft models by [¹⁸F]FDG and sodium [¹⁸F]fluoride PET. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 1–10. doi: 10.1186/s12885-018-5122-y

10. Zheng J., Miao W., Huang C., Lin H. Evaluation of ^{99m}Tc-3PRGD₂ integrin receptor imaging in hepatocellular carcinoma tumour-bearing mice: comparison with ¹⁸F-FDG metabolic imaging. *Ann Nucl Med*. 2017; 31(6): 486–94. doi: 10.1007/s12149-017-1173-4.

11. Zhao H., Gao H., Zhai L., Liu X., Jia B., Shi J., Wang F. ^{99m}Tc-HisoDGR as a potential SPECT probe for orthotopic glioma detection via targeting of integrin α_vβ₃. *Bioconjug Chem*. 2016; 27(5): 1259–66. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00098.

12. Huang C.W., Hsieh W.C., Hsu S.T., Lin Y.W., Chung Y.H., Chang W.C., Chiu H., Lin Y.H., Wu C.P., Yen T.C., Huang F.T. The use of PET imaging for prognostic integrin α_vβ₃ phenotyping to detect non-small

- cell lung cancer and monitor drug resistance responses. *Theranostics*. 2017; 7(16): 4013–28. doi: 10.7150/tno.19304.
13. *Ghai A., Maji D., Cho N., Chanswangphuwana C., Rettig M., Shen D., DiPersio J., Akers W., Dehdashti F., Achilefu S., Vij R., Shokeen M.* Preclinical development of CD38-targeted [⁸⁹Zr]Zr-DFO-daratumumab for imaging multiple myeloma. *J Nucl Med*. 2018; 59(2): 216–22. doi: 10.2967/jnumed.117.196063
 14. *Vandergaast R., Khongwichit S., Jiang H., DeGrado T.R., Peng K.W., Smith D.R., Russell S.J., Suksanpaisan L.* Enhanced noninvasive imaging of oncology models using the NIS reporter gene and bioluminescence imaging. *Cancer Gene Ther*. 2020 Apr; 27(3–4): 179–188. doi: 10.1038/s41417-019-0081-2.
 15. *Carpenet H., Cuvillier A., Perraud A., Martin O., Champier G., Jauberteau M.O., Monteil J., Quelven I.* Radiolabelled polymeric IgA: from biodistribution to a new molecular imaging tool in colorectal cancer lung metastases. *Oncotarget*. 2017; 8(49): 85185–202. doi: 10.18632/oncotarget.19616.
 16. *Hartimath S.V., Alizadeh E., Solomon V.R., Chekol R., Bernhard W., Hill W., Parada A.C., Barreto K., Geyer C.R., Fonge H.* Preclinical Evaluation of ¹¹¹In-Labeled PEGylated Maytansine Nimotuzumab Drug Conjugates in EGFR-Positive Cancer Models. *J Nucl Med*. 2019 Aug; 60(8): 1103–1110. doi: 10.2967/jnumed.118.220095.
 17. *Izquierdo-Sanchez V., Muniz-Hernandez S., Vazquez-Becerra H., Pacheco-Yepes J., Romero-Pina M.E., Arrieta O., Medina L.A.* Biodistribution and tumor uptake of ⁶⁷Ga-nimotuzumab in a malignant pleural mesothelioma xenograft. *Molecules*. 2018; 23(12): 1–12. doi: 10.3390/molecules23123138.
 18. *Chekol R., Solomon V.R., Alizadeh E., Bernhard W., Fisher D., Hill W., Barreto K., DeCoteau J.F., Parada A.C., Geyer C.R., Fonge H.* ⁸⁹Zr-nimotuzumab for immunoPET imaging of epidermal growth factor receptor I. *Oncotarget*. 2018; 9(24): 17117–32. doi: 10.18632/oncotarget.24965
 19. *Knight J.C., Mosley M.J., Kersemans V., Dias G.M., Allen P.D., Smart S., Cornelissen B.* Dual-isotope imaging allows in vivo immunohistochemistry using radiolabelled antibodies in tumours. *Nucl Med Biol*. 2019; 70: 14–22. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2019.01.010.
 20. *Branderhorst W., Blezer E.L.A., Houtkamp M., Ramakers R.M., van den Brakel J.H., Witteveen H., van der Have F., van Andel H.A.G., Vastenhout B., Wu C., Stigter-van Walsum M., van Dongen G.A.M.S., Viergever M.A., Bleeker W.K., Beekman F.J.* Three-dimensional histologic validation of high-resolution spect of antibody distributions within xenografts. *J Nucl Med*. 2014; 55(5): 830–7. doi: 10.2967/jnumed.113.125401.
 21. *Al-Saden N., Cai Z., Reilly R.M.* Tumor uptake and tumor/blood ratios for [⁸⁹Zr]Zr-DFO-trastuzumab-DM1 on microPET/CT images in NOD/SCID mice with human breast cancer xenografts are directly correlated with HER2 expression and response to trastuzumab-DM1. *Nucl Med Biol*. 2018; 67: 43–51. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2018.10.002.
 22. *Mitran B., Andersson K.G., Lindstrom E., Garousi J., Rosstedt M., Tolmachev V., Stahl S., Orlova A., Lofblom J.* Affinity-mediated imaging of EGFR expression in prostate cancer using radiocobalt-labeled DOTA-Z^{EGFR}. *Oncol Rep*. 2019; 41(1): 534–42. doi: 10.3892/or.2018.6792.
 23. *van Dijk L.K., Yin C.B., Franssen G.M., Kaanders J.H.A.M., Rajander J., Solin O., Gronroos T.J., Boerman O.C., Bussink J.* PET of EGFR with ⁶⁴Cu-cetuximab-F(ab)₂ in mice with head and neck squamous cell carcinoma xenografts. *Contrast Media Mol Imaging*. 2016; 11(1): 65–70. doi: 10.1002/cmami.1659.
 24. *Deyev S., Vorobyeva A., Schulga A., Proshkina G., Guler R., Lofblom J., Mitran B., Garousi J., Altai M., Buijs J., Chernov V., Orlova A., Tolmachev V.* Comparative evaluation of two DARPIn variants: effect of affinity, size, and label on tumor targeting properties. *Mol Pharm*. 2019; 16(3): 995–1008. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00922.
 25. *Vorobyeva A., Bragina O., Altai M., Mitran B., Orlova A., Shulga A., Proshkina G., Chernov V., Tolmachev V., Deyev S.* Comparative evaluation of radioiodine and technetium-labeled DARPIn 9_29 for radionuclide molecular imaging of HER2 expression in malignant tumors. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018 Jun 6; 2018: 6930425. doi: 10.1155/2018/6930425.
 26. *Aranda-Lara L., Ferro-Flores G., Azorin-Vega E., Ramirez F. de M., Jimenez-Mancilla N., Ocampo-Garcia B., Santos-Cuevas C., Isaac-Olive K.* Synthesis and evaluation of Lys¹(α,γ-Folate)Lys³(¹⁷⁷Lu-DOTA)-Bombesin(1-14) as a potential theranostic radiopharmaceutical for breast cancer. *Appl Radiat Isot*. 2016; 107: 214–9. doi: 10.1016/j.apradiso.2015.10.030.
 27. *Dalm S.U., Bakker I.L., de Blois E., Doeswijk G.N., Konijnenberg M.W., Orlandi F., Barbato D., Tedesco M., Maina T., Nock B.A., de Jong M.* ⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu-NeoBOMB1, a novel radiolabeled GRPR antagonist for theranostic use in oncology. *J Nucl Med*. 2017; 58(2): 293–9. doi: 10.2967/jnumed.116.176636.
 28. *Nock B.A., Charalambidis D., Sallegger W., Waser B., Mansi R., Nicolas G.P., Ketani E., Nikolopoulou A., Fani M., Reubi J.C., Maina T.* New gastrin releasing peptide receptor-directed [^{99m}Tc]Demobesin I mimics: synthesis and comparative evaluation. *J Med Chem*. 2018; 61(7): 3138–50. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00177.
 29. *Lisova K., Sergeev M., Evans-Axelsson S., Stuparu A.D., Beykan S., Collins J., Jones J., Lassmann M., Herrmann K., Perrin D., Lee J.T., Slavik R., van Dam M.* Microscale radiosynthesis, preclinical imaging and dosimetry study of [¹⁸F]AMBF₃-TATE: a potential PET tracer for clinical imaging of somatostatin receptors. *Nucl Med Biol*. 2018; 61: 36–44. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2018.04.001. Microscale.
 30. *Nicolas G.P., Mansi R., McDougall L., Kaufmann J., Bouterfa H., Wild D., Fani M.* Biodistribution, pharmacokinetics, and dosimetry of ¹⁷⁷Lu-, ⁹⁰Y-, and ¹¹¹In-labeled somatostatin receptor antagonist OPS201 in comparison to the agonist ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the mass effect. *J Nucl Med*. 2017; 58(9): 1435–41. doi: 10.2967/jnumed.117.191684.
 31. *Willekens S.M.A., Joosten L., Boerman O.C., Brom M., Gotthardt M.* Characterization of ¹¹¹In-labeled glucose-dependent insulinotropic polypeptide as a radiotracer for neuroendocrine tumors. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 1–11. doi: 10.1038/s41598-018-21259-3.
 32. *Yoshii Y., Yoshimoto M., Matsumoto H., Furukawa T., Zhang M.-R., Inubushi M., Tsuji A.B., Fujibayashi Y., Higashi T., Saga T.* ⁶⁴Cu-ATSM internal radiotherapy to treat tumors with bevacizumab-induced vascular decrease and hypoxia in human colon carcinoma xenografts. *Oncotarget*. 2017; 8(51): 88815–26. doi: 10.18632/oncotarget.21323.
 33. *Huizing F.J., Hoeven B.A.W., Franssen G.M., Boerman O.C., Heskamp S., Bussink J.* Quantitative imaging of the hypoxia-related marker CAIX in head and neck squamous cell carcinoma xenograft models. *Mol Pharm*. 2019; 16(2): 701–8. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00950.
 34. *Iikuni S., Ono M., Watanabe H., Shimizu Y., Sano K., Saji H.* Cancer radiotheranostics targeting carbonic anhydrase-IX with ¹¹¹In- and ⁹⁰Y-labeled ureidosulfonamide scaffold for SPECT imaging and radionuclide-based therapy. *Theranostics*. 2018; 8(11): 2992–3006. doi: 10.17150/tno.20982.
 35. *Ali R., Apte S., Vilalta M., Subbarayan M., Miao Z., Chin F.T., Graves E.E.* ¹⁸F-EF5 PET is predictive of response to fractionated radiotherapy in preclinical tumor models. *PLoS One*. 2015; 10(10): 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0139425.
 36. *Kilian K., Rogulski Z., Cheda L., Drzal A., Gerszewska M., Cudny M., Elas M.* Imaging of hypoxia in small animals with ¹⁸F fluoromisonidasole. *Nukleonika*. 2016; 61(2): 219–23. doi: 10.1515/nuka-2016-0037.
 37. *Федянин М.Ю., Трякин А.А., Покатаев И.А.* Критический взгляд на развитие онкологии в последние 20 лет (надежды и разочарования) – антиангиогенная терапия. *Практическая онкология*. 2018; 19(3): 200–225. [Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Pokataev I.A. Critical view of efficacy antiangiogenic therapy in oncology. *Practical oncology*. 2018; 19(3): 200–225. (in Russian)]. doi: 10.31917/1903200.
 38. *Hernandez-Agudo E., Mondejar T., Soto-Montenegro M.L., Megias D., Mouron S., Sanchez J., Hidalgo M., Lopez-Casas P.P., Mulero F., Desco M., Quintela-Fandino M.* Monitoring vascular normalization induced by antiangiogenic treatment with ¹⁸F-fluoromisonidasole-PET. *Mol Oncol*. 2016; 10(5): 704–18. doi: 10.1016/j.molonc.2015.12.011.
 39. *Cui Y., Liu H., Liang S., Zhang C., Cheng W., Hai W., Yin B., Wang D.* The feasibility of ¹⁸F-AIF-NOTA-PRGD2 PET/CT for monitoring early response of Endostar antiangiogenic therapy in human nasopharyngeal carcinoma xenograft model compared with ¹⁸F-FDG. *Oncotarget*. 2016; 7(19): 27243–54. doi: 10.18632/oncotarget.8402.
 40. *Bao X., Wang M.W., Luo J.M., Wang S.Y., Zhang Y.P., Zhang Y.J.* Optimization of early response monitoring and prediction of cancer antiangiogenesis therapy via noninvasive PET molecular imaging strategies of multifactorial bioparameters. *Theranostics*. 2016; 6(12): 2084–98. doi: 10.17150/tno.13917.
 41. *Norregaard K., Jorgensen J.T., Simon M., Melander F., Kristensen L.K., Bendix P.M., Andresen T.L., Oddershede L.B., Kjaer A.* ¹⁸F-FDG PET/CT-based early treatment response evaluation of nanoparticle-assisted photothermal cancer therapy. *PLoS One*. 2017; 12(5): 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0177997.
 42. *Zhu Y., Dong M., Yang J., Zhang J.* Evaluation of iodine-125 interstitial brachytherapy using micro-positron emission tomography/computed tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose in hepatocellular carcinoma HepG2 xenografts. *Med Sci Monit*. 2019; 25: 371–80. doi: 10.12659/MSM.912590.
 43. *Knight J.C., Mosley M.J., Bravo L.C., Kersemans V., Allen P.D., Mukherjee S., O'Neill E., Cornelissen B.* ⁸⁹Zr-anti-γH2AX-TAT but not ¹⁸F-FDG allows early monitoring of response to chemotherapy in a mouse model of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(21): 6498–504. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0664.
 44. *Wilson T.C., Xavier M.-A., Knight J., Verhoog S., Baguna Torres J., Mosley M., Hopkins S.L., Wallington S., Allen P.D., Kersemans V., Hueting R., Smart S., Gouverneur V., Cornelissen B.* PET imaging of PARP Expression Using ¹⁸F-Olaparib. *J Nucl Med*. 2019; 60(4): 502–3. doi: 10.2967/jnumed.118.219733.
 45. *Zuo R., Niu L., Qiu F., Fang W., Fu T., Zhao M., Zhang Y.J., Hua Z.C., Li X.F., Wang F.* Monitoring apoptosis of breast cancer xenograft

after paclitaxel treatment with ^{99m}Tc -labeled duramycin SPECT/CT. *Mol Imaging*. 2016; 15: 1–10. doi: 10.1177/1536012115624918.

46. Elvas F, Boddaert J, Vangestel C, Pak K, Gray B, Kumar-Singh S, Staelens S, Stroobants S, Wyffels L. ^{99m}Tc -duramycin SPECT imaging of early tumor response to targeted therapy: a comparison with ^{18}F -FDG PET. *J Nucl Med*. 2017; 58(4): 665–70. doi: 10.2967/jnumed.116.182014.

47. Elvas F, Vangestel C, Pak K, Vermeulen P, Gray B, Stroobants S, Staelens S, Wyffels L. Early prediction of tumor response to treatment: pre-clinical validation of ^{99m}Tc -duramycin. *J Nucl Med*. 2016; 57(5): 805–11. doi: 10.2967/jnumed.115.168344.

48. Rapić S, Vangestel C, Elvas F, Verhaeghe J, den Wyngaert T.V., Wyffels L, Pauwels P, Staelens S, Stroobants S. Evaluation of [^{18}F]CP18 as a substrate-based apoptosis imaging agent for the assessment of early treatment response in oncology. *Mol Imaging Biol*. 2017; 19(4): 560–9. doi: 10.1007/s11307-016-1037-7.

49. Heinzmann K, Nguyen Q.De., Honess D., Smith D.M., Stribbling S., Brickute D., Barnes C., Griffiths J., Aboagye E. Depicting changes in tumor biology in response to cetuximab monotherapy or combination therapy by apoptosis and proliferation imaging using ^{18}F -ICMT-11 and ^{18}F -FLT PET. *J Nucl Med*. 2018; 59(10): 1558–65. doi: 10.2967/jnumed.118.209304.

50. Raccagni I, Belloli S, Valtorta S, Stefano A, Presotto L, Pascali C, Boggi A, Tortoreto M, Zaffaroni N, Daidone M.G., Russo G, Bombardieri E, Moresco R.M. [^{18}F]FDG and [^{18}F]FLT PET for the evaluation of response to neo-adjuvant chemotherapy in a model of triple negative breast cancer. *PLoS One*. 2018; 13(5): 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0197754.

51. Nielsen C.H., Jensen M.M., Kristensen L.K., Dahlman A., Frohlich C., Jacobsen H.J., Poulsen T.T., Lantto J., Horak I.D., Kragh M., Kjaer A. In vivo imaging of therapy response to a novel Pan-HER antibody mixture using FDG and FLT positron emission tomography. *Oncotarget*. 2015; 6(35): 37486–99. doi: 10.18632/oncotarget.6060.

Поступила/Received 11.11.2019

Принята в печать/Accepted 16.12.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Финогенова Юлия Андреевна, лаборант-исследователь лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7597-2604. Researcher ID (WOS): AAD-9449-2019. Author ID (Scopus): 57208255886. ORCID: 0000-0002-5144-1039.

Липенгольц Алексей Андреевич, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; старший научный сотрудник, лаборатория новых методов и технологий лучевой терапии, Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России; старший научный сотрудник лаборатории химии лёгких элементов и кластеров, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН (г. Москва, Россия). E-mail: lipengolts@mail.ru. SPIN-код: 9822-6359. Researcher ID (WOS): A-9639-2017. Author ID (Scopus): 26432049800. ORCID: 0000-0002-5631-9016.

Смирнова Анна Вячеславна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4663-3199. Researcher ID (WOS): AAD-9540-2019. Author ID (Scopus): 55765247100. ORCID: 0000-0003-0386-9732.

Григорьева Елена Юрьевна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории химии лёгких элементов и кластеров, 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

Финогенова Юлия Андреевна: подбор и анализ литературных источников, составление черновика рукописи.

Липенгольц Алексей Андреевич: систематизация данных литературных источников, написание итогового варианта рукописи.

Смирнова Анна Вячеславна: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Григорьева Елена Юрьевна: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Обзор выполнен при финансовой поддержке гранта РФФ 18-13-00459.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Yulia A. Finogenova, Laboratory Research Assistant, Laboratory of Radionuclide and Radiation Technologies in Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAD-9449-2019. Author ID (Scopus): 57208255886. ORCID: 0000-0002-5144-1039.

Alexey A. Lipengolts, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Radionuclide and Radiation Technologies in Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; Senior Researcher, Laboratory of New Methods and Technologies in Radiotherapy, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia; Senior Researcher, Laboratory of Light Elements and clusters Chemistry, Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Science (Moscow, Russia). E-mail: lipengolts@mail.ru. Researcher ID (WOS): A-9639-2017. Author ID (Scopus): 26432049800. ORCID: 0000-0002-5631-9016.

Anna V. Smirnova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Radionuclide and Radiation Technologies in Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAD-9540-2019. Author ID (Scopus): 55765247100. ORCID: 0000-0003-0386-9732.

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

ABOUT THE AUTHORS

Yulia A. Finogenova: data collection and analysis, drafting of the manuscript

Alexey A. Lipengolts: literature data systematic review, writing of the final version of the manuscript

Anna V. Smirnova: critical review of the manuscript for the important intellectual content

Elena Y. Grigorieva: critical review of the manuscript for the important intellectual content

Funding

The study was supported by the Russian Science Foundation (Project ID 18-13-00459).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.