BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-131-137

Возможность *IN VIVO* лучевой визуализации поджелудочной железы лабораторной мыши для экспериментальной онкологии и гастроэнтерологии*

Финогенова Ю. А.[1,2], Смирнова А. В.[1,3], Шпакова К. Е.[1], Варакса П. О.[1], Скрибицкий В. А.[1], Липенгольц А. А.[1], Лагодзинская Ю. С.[1], Трубицына И. Е.[3], Григорьева Е. Ю.[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России), (Каширское шоссе, д. 23, г. Москва, 115522, Россия)

[2] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», (ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия)

[3] ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А. С. Логинова ДЗМ, (шоссе Энтузиастов, 86, г. Москва, 111123, Россия)

Для цитирования: Финогенова Ю. А., Смирнова А. В., Шпакова К. Е., Варакса П. О., Скрибицкий В. А., Липенгольц А. А., Лагодзинская Ю. С., Трубицына И. Е., Григорьева Е. Ю. Возможность IN VIVO лучевой визуализации поджелудочной железы лабораторной мыши для экспериментальной онкологии и гастроэнтерологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;217(9): 131–137. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-131-137

✉ *Для переписки:*
Смирнова Анна Вячеславна
smirn-ova@mail.ru

Финогенова Юлия Андреевна, научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной онкологии; стажер каф. гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института

Смирнова Анна Вячеславна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной онкологии; научный сотрудник лаборатории доклинических исследований

Шпакова Кристина Евгеньевна, лаборант-исследователь лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной онкологии

Варакса Павел Олегович, кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной онкологии

Скрибицкий Всеволод Андреевич, младший научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной онкологии

Липенгольц Алексей Андреевич, кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной онкологии

Лагодзинская Юлия Сергеевна, лаборант-исследователь лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной онкологии

Трубицына Ирина Евгеньевна, доктор биологических наук, заведующий лабораторией доклинических исследований

Григорьева Елена Юрьевна, доктор биологических наук, заведующий лабораторией лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной онкологии

Резюме

Цель исследования. Получить изображение поджелудочной железы лабораторной мыши методом лучевой визуализации с применением рентгеноконтрастных средств различной природы.

Материалы и методы. Для визуализации поджелудочной железы мышей использован метод ПЭТ/КТ с контрастным усилением. В качестве рентгеноконтрастных средств мышам самкам линии C57/Bl6 (22 г) вводили наночастицы золота внутривенно за 48 ч до ПЭТ/КТ-сканирования; крахмальную эмульсию с препаратом «Ультравист-300» орогастрально через зонд за 1 сутки, 2 ч и 15 мин до сканирования; официнальный препарат «Ультравист-300» внутривенно за 10 мин до сканирования. Непосредственно перед исследованием внутривенно вводили РФЛП ^{18}F-БФА и проводили последовательно КТ- и ПЭТ-сканирование с помощью трехмодальной системы лучевой визуализации мелких лабораторных животных MilLabs VECTOR6. При интерпретации томограмм использованы референсные изображения анатомических препаратов лабораторной мыши по Пирогову и атласы лучевой визуализации КТ и МРТ.

* Иллюстрации 3 и 4 к статье – на цветной вклейке в журнал (стр. VIII).

Результаты. Визуализирована поджелудочная железа лабораторной мыши в виде очага накопления РФЛП^{18}F-БФА в брюшной полости. С использованием подхода последовательного исключения из анализируемой области синтопичных органов по КТ с контрастным усилением было доказано, что наблюдаемый очаг гиперфиксации РФЛП соответствует поджелудочной железе, и определены ее границы.

Заключение. Методом ПЭТ/КТ с применением рентгеноконтрастных средств различной природы неинвазивно in vivo получено изображение поджелудочной железы мыши, определены особенности ее расположения в брюшной полости, что позволит проводить доклинические исследования новых лекарственных средств с органотропным действием на более высоком методическом уровне.

Ключевые слова: лучевая визуализация, поджелудочная железа, мыши, рентгеноконтрастные средства, наночастицы золота

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-131-137

IN VIVO imaging of mouse pancreas for experimental oncology and gastroenterology*

Yu. A. Finogenova[1,2], A. V. Smirnova[1,3], K. E. Shpakova[1], P. O. Varaksa[1], V. A. Skribitsky[1], A. A. Lipengolts[1], Yu. S. Lagodzinskaya[1], I. E. Trubitsyna[3], E. Y. Grigorieva[1]

[1] "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, (23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia)

[2] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, (6, Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russia)

[3] Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov, (86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia)

For citation: Finogenova Yu. A., Smirnova A. V., Shpakova K. E., Varaksa P. O., Skribitsky V. A., Lipengolts A. A., Lagodzinskaya Yu. S., Trubitsyna I. E., Grigorieva E. Y. IN VIVO imaging of mouse pancreas for experimental oncology and gastroenterology. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;217(9): 131–137. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-131-137

✉ *Corresponding author:*
Anna V. Smirnova
smirn-ova@mail.ru

Yulia A. Finogenova, researcher of Laboratory of radionuclide and radiological technologies in experimental oncology; trainee; *ORCID: 0000–0002–5144–1039, Researcher ID: AAD-9449–2019, Scopus Author ID: 57208255886*

Anna V. Smirnova, Ph.D. of Biological Sciences, senior researcher of Laboratory of radionuclide and radiological technologies in experimental oncology; researcher of Laboratory of preclinical studies; *ORCID: 0000–0003–0386–9732, Researcher ID: AAD-9540–2019, Scopus Author ID: 55765247100*

Kristina E. Shpakova, assistant-researcher of Laboratory of radionuclide and radiological technologies in experimental oncology; *ORCID: 0000–0003–0246–1794, Scopus Author ID: 58054917400*

Pavel O. Varaksa, Ph.D. of Biological Sciences, senior researcher of Laboratory of radionuclide and radiological technologies in experimental oncology; *ORCID: 0000–0003–0106–8384, Researcher ID: AAL-8316–2020*

Vsevolod A. Skribitsky, junior researcher of Laboratory of radionuclide and radiological technologies in experimental oncology; *ORCID: 0000–0003–2942–7895, Researcher ID: ABG-7801–2020, Scopus Author ID: 57348473100*

Alexey A. Lipengolts, Ph.D. of Physico-mathematical Sciences, leading scientific employee of Laboratory of radionuclide and radiological technologies in experimental oncology; *ORCID: 0000–0002–5631–9016, Researcher ID: A-9639–2017, Scopus Author ID: 26432049800*

Yulia S. Lagodzinskaya, assistant-researcher of Laboratory of radionuclide and radiological technologies in experimental oncology; *ORCID: 0000–0001–6260–0763*

Irina E. Trubitsyna, D. Sc. (Medicine), head of laboratory of preclinical studies; *ORCID: 0000–0002–1688–9866, Scopus Author ID: 6507348954*

Elena Yu. Grigorieva, D. Sc. (Biology), head of Laboratory of radionuclide and radiological technologies in experimental oncology; *ORCID: 0000–0001–7726–7991, Researcher ID: B-7854–2019, Scopus Author ID: 7006520746*

* Illustrations 3&4 to the article are on the colored inset of the Journal (p. VIII).

Summary

Purpose. To obtain an image of the pancreas of a laboratory mouse by radiation imaging with different contrast agents.

Materials and methods. Contrast-enhanced PET/CT was used to visualize the mouse pancreas. Gold nanoparticles were administered intravenously to C57/Bl6 female mice (22 g) as a contrast agent 48 h before PET/CT scanning. Amylum emulsion with "Ultravist-300" was administered through an oral gavage 1 day, 2 hours and 15 minutes before scanning. Official drug "Ultravist-300" was administered intravenously 10 minutes before scanning.^{18}F-BPA was injected intravenously immediately before the study, and sequential CT and PET were performed using the MilLabs VECTOR6 trimodal imaging system for small laboratory animals. For image interpretation, reference images of Pirogov's anatomical preparations of a laboratory mouse and atlases of CT and MRI imaging were used.

Results. The pancreas of a laboratory mouse was visualized as a focus of increased^{18}F-BPA uptake in the abdomen. Using the approach of sequential exclusion of syntopic organs from the analyzed area according to contrast-enhanced CT, it was proved that the observed focus corresponds to the pancreas, and its margins were determined.

Conclusion. Using the PET/CT method with various contrast agents, a non-invasive in vivo image of the mouse pancreas was obtained. Its location in the abdominal cavity was precisely characterized, which will allow preclinical studies of new organotropic pharmaceuticals at a higher methodological level.

Keywords: imaging, pancreas, mice, contrast media, gold nanoparticles

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время существует несколько теорий развития хронического панкреатита. Одной из них является аутоиммунная теория рекуррентного течения хронического панкреатита [1], которая сложна для подтверждения классическими неинвазивными методами *in vivo* исследований. С целью обоснования данной гипотезы целесообразно привлечь активно внедряемые в неклинические исследования методы лучевой диагностики.

При визуализации внутренних органов мелких лабораторных грызунов (мышей) могут использоваться такие модальности, как МРТ, КТ, ПЭТ, ОФЭКТ [2–5]. В случае поджелудочной железы мыши особенно перспективно использование ПЭТ/КТ с применением радиоизотопных трейсеров, в том числе, с векторной частью, специфичной для зоны воспаления [6]. Единственным ограничивающим фактором является анатомическое расположение поджелудочной железы у лабораторных грызунов, затрудняющее ее визуализацию. В связи с этим необходимо развитие данного подхода с применением дополнительных технологий, расширяющих возможности метода [7].

Имеющийся массив данных о нормальной анатомии поджелудочной железы лабораторных грызунов, в том числе и мыши, ограничен небольшим количеством публикаций, которые освещают возможности применения разных вариантов лучевой *in vivo* визуализации.

Одной из наиболее востребованных модальностей является магнитно-резонансная томография, которая также не лишена недостатков. В частности, в публикации Chirayil, S. el al 2021 года опубликовано изображение 3а, где область поджелудочной железы не вполне соответствует ранее опубликованным данным в атласе Kagadis G. C. et al. (2018) [8–9].

Наиболее применимыми методами исследований в панкреатологии и диабетологии является метод лучевой визуализации флуоресцентно-активных клеток поджелудочной железы мыши [10–11]. Однако у данного метода существует ряд ограничений, связанных с тем, что аутофлуоресценция отсутствует только у полностью синтетических кормов. Использование натуральных и полусинтетических кормов мешает визуализировать поджелудочную железу ввиду избыточности регистрируемого сигнала от петель кишечника, заполненного кормовыми массами [12] Полностью синтетические корма не обеспечивают всей полноты физиологических функций поджелудочной железы, кишки и печени [13–14].

Остальные методы исследования поджелудочной железы включают в себя методы ультразвуковой диагностики, либо специфические мультимодальные подходы, которые имеют ограниченное применение, в частности, для оценки функциональной пригодности противоопухолевых, диагностических и тераностических радиофармацевтических лекарственных средств [15–16]. Наиболее активно публикуемыми данными, подтверждающими, что область, определенная методом лучевой визуализации внутренних органов мыши, соответствует поджелудочной железе, до сих пор остаются патологоанатомические подходы, в частности, по Пирогову.

Проанализировав значительный массив данных литературы, было сделано заключение, что существует необходимость модификации существующих лучевых методов визуализации органов

брюшной полости мелких лабораторных грызунов (мышей и крыс до 300 г) с целью определения особенностей как топографического положения, так и особенностей анатомической структуры поджелудочной железы и синтопичных органов.

Отдельной проблемой является недооцененность важности правильного определения границы поджелудочной железы при исследовании новых препаратов, так как нельзя исключать потенциальную возможность соединений проникать в ткани поджелудочной железы. В проанализированных данных литературы практически полностью отсутствуют критерии и параметры определения ее границ, оценки кровоснабжения, возможности межвидового переноса данных лучевой визуализации, проводимой для оценки тропности. Определение этого параметра проводится только *ex vivo*, что создает дополнительные сложности в соблюдении всё более усиливающегося требования 3Rs в условиях давления зоозащитных организаций.

Даже учитывая сложности и несопоставимость многих биологических параметров анатомии и физиологии этого органа у лабораторных грызунов и человека, а также понимая, что направленная доставка лекарственных средств становится всё более востребованным требованием к разработке противоопухолевых, иммуннотропных и противовоспалительных средств, решение вопроса о лучевой визуализации поджелудочной железы остается серой зоной для отечественной научной периодики. Такая ситуация крайне негативно сказывается на углублении и понимания результатов этапов раннего исследования препаратов в режиме внеклинических/доклиничесих исследований, а потому является актуальным и требующим своевременного освещения в специализированной периодике.

Представленная оригинальная работа посвящена разработке метода лучевой визуализации поджелудочной железы лабораторного животного, грызуна – мыши в сфере экспериментальной онкологии.

Материалы и методы

Создание базы анатомических изображений

Для анализа изображений и предлагаемых для их получения методов были проанализированы открытые источники (PubMed) данных литературы за период с 2004 года и до 2023 г. Временные рамки поиска были обусловлены сроком создания первых мини-томографов для лабораторных животных. Анализ полученных данных по поисковому запросу «imaging mice pancreas anatomy visualisation» показал, что из 160 работ, отобранных по данному запросу, только одна хоть по каким-то критериям подходит для изучения анатомии и физиологии поджелудочной железы. Таким образом, был выявлен явный дефицит данных литературы, об анатомии и физиологии поджелудочной железы мышей. Бóльшая часть данных литературы посвящена разработке и изучению лекарственных средств для диагностики и лечения злокачественных новообразований органов пищеварения, у которых есть специфические маркеры, например, рецепторы второго типа к соматостатину и/или методы лучевой визуализации, в которых используют флуоресцентные метки.

Проведение подготовки животных

В исследовании были использованы линейные лабораторные мыши (C57/Bl6) – референс-изображения исторического контроля – 50 шт, 7 особей (5 экспериментальные, 2 контрольные для оценки соответствия анатомических структур и систем. Референс-контролем служили ранее полученные изображения мышей, в том числе и по данным литературы, обобщенной в публикации Baiker M. et al (2010) [17].

На время выполнения экспериментов с использованием радиоактивных изотопов, животные содержались в специально оборудованном помещении лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии. Содержание животных и манипуляции с ними проводились с использованием средств радиологической защиты и дозиметрического контроля. Исследования выполнены в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей [18–20]. Схема исследования представлена на рисунке 1.

Метод визуализации поджелудочной железы мыши

Для контрастного усиления изображения печени и селезенки за 2 суток до начала сканирования, мышам внутривенно вводили 200 мкл раствора наночастиц золота с концентрацией золота 110 мг/мл, специально разработанных для экспериментальной лучевой визуализации. Средний размер наночастиц составлял 9 нм, биосовместимое покрытие – полиэтиленгликоль 2 кДа [21].

Для контрастного усиления изображения всех отделов желудочно-кишечного тракта мышам через зонд вводили приготовленное *ex tempore* йодсодержащее рентгеноконтрастное средство. Для приготовления контрастного средства официнальный препарат «Ультравист 300» разводили водой в соотношении 1:1 так, чтобы концентрация йода в растворе составила 150 мг/мл. На основе полученного раствора изготавливали препарат киселеобразной консистенции на основе крахмала кукурузного с 1% концентрацией по сухому веществу. Приготовленный препарат (далее именуемый Кисель) вводили мышам орогастрально через зонд в следующей дозировке: 100 мкл за 1 сутки, 150 мкл за 2 ч и 60 мкл за 15 мин до начала сканирования. Таким образом, добивались усиления изображения трубчатых органов и исключали из поля видимости оператора петли кишки.

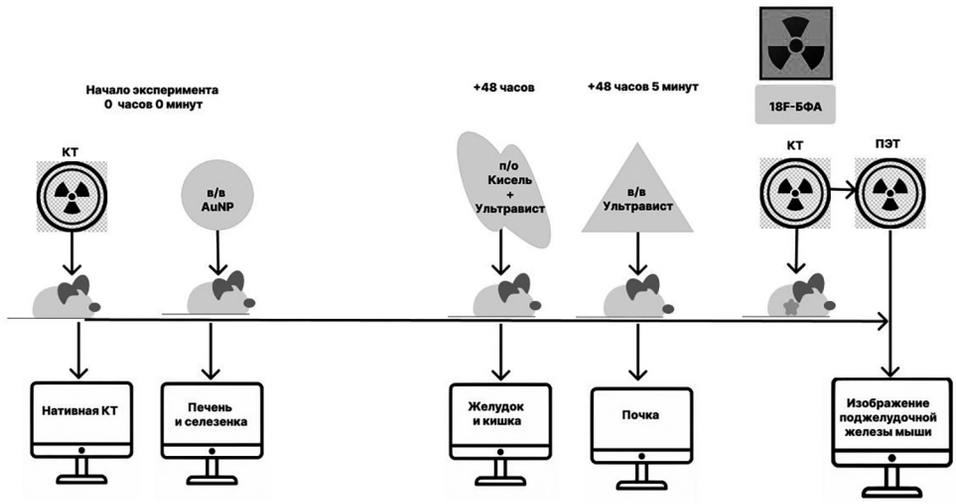

Рисунок 1.
Дизайн эксперимента по лучевой визуализации поджелудочной железы мыши
Figure 1.
Design of the mice visualization in experimental issue

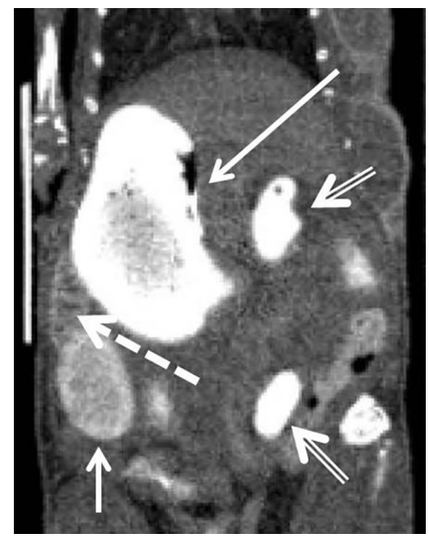

Рисунок 2. КТ-изображение брюшной полости мыши, корональный срез. Длинная сплошная стрелка указывает на желудок. Короткая сплошная стрелка указывает на почку. Пунктирная стрелка указывает на селезенку. Двойные стрелки указывают на петли кишки

Figure 2. CT image of mouse abdomen, coronal slice. Long solid arrow indicates the stomach. Short solid arrow indicates the kidney. Dashed arrow indicates the spleen. Double arrows indicate the intestine

Для контрастного усиления изображения почек за 10 мин до начала сканирования мышам внутривенно вводили 100 мкл официнального рентгеноконтрастного препарата «Ультравист 300». Этот подход позволил сделать изображение почек более контрастным, и исключить их из анализируемой области.

Для выполнения ПЭТ-исследования мышам внутривенно вводили борфенилаланин, меченный фтором-18 (18F-БФА, производство Циклотронная радиохимическая лаборатория отделения ПЭТ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России), в объеме 600 мкл. Введенная активность составляла 16,6 МБк на животное. Данное вещество, по ранее поученным данным литературы может задерживаться в поджелудочной железе по всей ее площади и удерживаться в ей [22].

Проведение визуализации

Лучевую визуализацию органов брюшной полости лабораторной мыши проводили с помощью томографа MiLabs VECTOR 6.

Всё время сканирования животные находились в состоянии наркоза, вызванном воздушной смесью 2% Изофлурана. Контроль состояния животных осуществляли по частоте дыхания при помощи встроенного оборудования и программы BioVet. Область сканирования выбирали по КТ-топограмме так, чтобы выбранная область включала все органы брюшной полости и забрюшинного пространства. Проводили последовательно КТ-сканирование и ПЭТ-сканирование, состоящее из 8 временных фреймов длительностью по 15 мин.

Исследование состояло из двух последовательно выполненных этапов сканирования: (1) микроКТ и (2) ПЭТ-исследование.

Реконструкция ПЭТ и КТ-изображений проводили при помощи программы MiLabs Rec 12.00. Энергетическое окно при реконструкции составляло 511±10% кэВ. Также была использована опция коррекции распада радионуклида на начало исследования. Постобработка и анализ изображений выполнены в программе PMod.

В дальнейшем проводили сравнение данных анатомических секционных материалов и данных атласов лучевой визуализации, анатомических атласов мелких лабораторных животных с полученными изображениями.

Результаты исследования, выполненные с использованием предлагаемого метода представлены на рисунках 2–4.

Результаты

Выявлены неточности в интерпретации данных лучевой визуализаци, даже в наиболее цитируемых статьях последних 7 лет. Достаточно частой ошибкой было некорректное объединение с областью, обозначенной как «поджелудочная железа», участка почки и/или селезенки, крупных сосудов. Частично данная проблема может быть устранена применением метода МРТ, однако в настоящее время лабораторий, которые могли бы себе позволить одновременно и трехмодальные системы лучевой визуализации, и МРТ для мелких лабораторных животных в РФ критически мало.

Второй по порядку, но не по значимости, является проблема переноса животного из одного аппарат в другой, что закономерно изменит картину томограммы. Таким образом, была выявлена методическая проблема сопоставимости и однозначности интерпретации данных лучевой визуализации в эксперименте *in vivo*.

Получено *in vivo* ПЭТ/КТ-изображение поджелудочной железы лабораторной мыши.

По данным КТ с контрастным усилением было уточнено рентгеноанатомическое положение поджелудочной железы в брюшной полости живой мыши. К селезеночной доле поджелудочной железы с краниальной стороны прилежит желудок, с дорсальной – левая почка, с латеральной – селезенка, с вентральной и каудальной – петли тонкой кишки. С осуществлением подхода последовательного исключения из анализируемой области синтопичных органов были определены границы поджелудочной железы, что позволило однозначно доказать принадлежность очага гиперфиксации РФЛП поджелудочной железе.

Также были получены квантификационные параметры: среднее значение SUV (Standardized uptake value, стандартизированный уровень захвата) поджелудочной железы у 3 исследованных мышей составило 2,7±0,1. Линейные размеры органа составляли: длина от 17 до 21 мм, толщина и ширина от 3 до 6 мм.

Обсуждение

При изучении массива доступных данных литературы показан острый дефицит данных о рентгеноанатомии поджелудочной железы лабораторной мыши. Преимущественно данные литературы посвящены констатации накопления в поджелудочной железе специфических РФЛП. Однако специфика получения изображения не всегда позволяет делать этот вывод однозначным. В частности, в область визуализации поджелудочной железы могут попадать участки почки, селезенки, петли кишки. Существующее данные недостаточно точны при работе с изображения и часто не могут быть расценены как полноценные референсы, что значимо усложняет работу исследователей в области патологической физиологии, сравнительной анатомии и доклинических исследованиях.

Обширные возможности применения официнальных контрастных средств для получения более достоверных данных о положении поджелудочной железы являются мало востребованными, ввиду существующего нарушения равновесия знаний об особенностях физиологии и анатомии животных. Зачастую в экспериментальной работе интерпретация изображений лучевой визуализации выполняется специалистами без базового биологического или ветеринарного образования (физики, химики, врачи). Данный факт затрудняет определение истинных параметров биораспределения препаратов вследствие недостаточного понимания анатомии и рентгеноанатомии лабораторных животных.

Накопившиеся с 2004 года неточности причиняют ущерб исследованиям, а существующего корпуса ветеринарных данных, получаемых, в частности на мелких домашних животных с аналогичным анатомическим строением поджелудочной железы в отечественной литературе нет. Разработка новых ренттгеноконтрастных средств, в том числе на основе наночастиц металлов, и их рациональное применение в экспериментальной работе может стать важной вехой в формировании расширенного корпуса данных об анатомии органов, чья лучевая визуализация в настоящее время затруднена.

Исследование было проведено в рамках темы Государственного задания «Обеспечение бор-нейтронозахватной терапии методом количественного определения распределения борфенилаланина в тканях пациента при помощи позитронной эмиссионной томографии с радиофармацевтическим лекарственным препаратом 18F-борфенилаланином» (NUYO-2023–0030) 2023–2024гг, номер государственной регистрации 123021500019–0

Литература | References

1. Trubitsyna I.E, Vinokurova L.V, Tarasova T.V, et al. Autoimmune component in experimental pancreatic necrosis: factor of protection or damage? *Pancreatology*. 2017;17:65. doi: 10.1016/j.pan.2017.05.206.

2. Finogenova Y.A., Lipengolts A. A., Smirnova A. V., et al. Nuclear medicine techniques for in vivo animal imaging. *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(3):137–145. (In Russ.) doi: 10.21294/1814–4861–2020–19–3–137–145.

Финогенова Ю. А., Липенгольц А. А., Смирнова А. В., и соавт. 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.

3. Smirnova A.V., Varaksa P. O., Finogenova Y. A. et al. Feasibility study of magnetic resonance imagining application in experimental radiology for intravital verification of lungs metastases in mice. *Russian Journal of Biotherapy*.

2021;20(2):69–75. (In Russ.) doi: 10.17650/1726–9784–2021–20–2–69–75.

Смирнова А. В., Варакса П. О., Финогенова Ю. А. и соавт. Возможность применения магнитно-резонансной томографии в прижизненной верификации метастатического поражения легких мышей. Российский биотерапевтический журнал. 2021;20(2):69–75. doi: 10.17650/1726–9784–2021–20–2–69–75.

4. Lipengolts A.A., Finogenova Y.A, Skribitsky V. A. et al. CT and MRI Imaging of Theranostic Bimodal Fe3O4@Au NanoParticles in Tumor Bearing Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;24(1):70. doi: 10.3390/ijms24010070.
5. Kulakov V.N., Lipengolts A. A., Grigorieva E. Y. et al. Contrast enhanced MRI of tumors using gadopentetic acid linked to cyclodextrin by an ester bond. *Bulletin of RSMU*. 2016;(4):36–42. (In Russ.)

Кулаков В. Н., Липенгольц А. А., Григорьева Е. Ю., и соавт. МРТ-визуализация опухолей с контрастным усилением гадопентетовой кислотой, соединенной с циклодекстрином сложноэфирной связью. 2022;24(1):70.

6. Zboralski D., Hoehne A., Bredenbeck A. et al. Preclinical evaluation of FAP-2286 for fibroblast activation protein targeted radionuclide imaging and therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(11):3651–3667. doi: 10.1007/s00259–022–05842–5.
7. Ni D., Ehlerding E. B., Cai W. (2019). Multimodality imaging agents with PET as the fundamental pillar. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2019;58(9):2570–2579. doi: 10.1002/anie.201806853.
8. Chirayil S., Jordan V. C., Martins A. F., et al. Manganese (II)-based responsive contrast agent detects glucose-stimulated zinc secretion from the mouse pancreas and prostate by MRI. *Inorg chem*. 2021;60(4):2168–2177. doi: 10.1021/acs.inorgchem.0c02688.
9. Kagadis G.C., Loudos G., Katsanos K. et al. In vivo small animal imaging: current status and future prospects. *Med Phys*. 2010;37(12):6421–6442. doi: 10.1118/1.3515456.
10. Fan X., Wei X., Hu H., et al. Effects of oral administration of polystyrene nanoplastics on plasma glucose metabolism in mice. *Chemosphere*. 2022;288(Pt 3):132607. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.132607.
11. Kang N.Y., Lee J. Y., Lee S. H., et al. Multimodal imaging probe development for pancreatic β cells: from fluorescence to PET. *J Am Chem Soc*. 2020;142(7):3430–3439. doi: 10.1021/jacs.9b11173.
12. Chalov S. E. In vivo optical imaging method «discoveries at the speed of light». Abstracts of the Ninth Conference of Specialists in Laboratory Animals Rus-LASA (In Russ.) doi: 10.29296/2618723X-RusLASA2021–51.

Чалов С. Е. Метод оптической визуализации *in vivo* «открытия со скоростью света». Тезисы Девятой конференции специалистов по лабораторным животным. doi: 10.29296/2618723X-RusLASA2021–51.

13. Lovat M.L., Weiss V. B., Vangeli I. M. et al. [Comparison of the effect of standard laboratory diets and natural feeds on morphological and functional characteristics of mice]. Report at the conference GLP-PLANET III, 30 June – 2 July 2022, Saint-Petersburg. (In Russ.) (Avalale at: https://istina.msu.ru/conferences/presentations/473682170 Accessed: 05.05.2022)

Ловать М. Л., Вайс В. Б., Вангели И. М., и соавт. Сравнение влияния стандартных лабораторных диет и натуральных кормов на морфологические и функциональные характеристики мышей (Устный). Конференция GLP-PLANET III 30 июня – 01 июля 2022 г., Санкт-Петербург. https://istina.msu.ru/conferences/presentations/473682170.

14. Lovat M. L. Investigation of the effect of feed from different manufacturers on the physiological parameters and ultrastructure of mouse hepatocytes. Report at the conference GLP-PLANET IV together with the Association for Laboratory Animals (RUS-Lasa), 28–30 June 2023, Saint-Petersburg (In Russ.) (Avalale at: https://istina.msu.ru/conferences/presentations/588890759/ Accessed: 05.05.2022)

Ловать М. Л. Исследование влияния кормов разных производителей на физиологические параметры и ультраструктуру гепатоцитов мышей (Устный). IV Международная научная конференция GLP-PLANET, совместно с ассоциацией по лабораторным животным (RUS-Lasa), 28–30 июня 2023 г., Санкт-Петербург. https://istina.msu.ru/conferences/presentations/588890759/.

15. Greenwood H.E., Nyitrai Z., Mocsai G., et al. High-throughput PET/CT imaging using a multiple-mouse imaging system. *J Nucl Med*. 2020;61(2):292–297. doi: 10.2967/jnumed.119.228692.
16. Miyaoka R.S., Lehnert A. L. Small animal PET: a review of what we have done and where we are going. *Phys Med Biol*. 2020;65(24):10.1088/1361–6560/ab8f71. doi: 10.1088/1361–6560/ab8f71.
17. Baiker M., Milles J., Dijkstra J., et al. Atlas-based whole-body segmentation of mice from low-contrast Micro-CT data. *Med Image Anal*. 2010;14(6):723–737. doi: 10.1016/j.media.2010.04.008.
18. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. 1986. COETS 1 (18 March 1986).

Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, ЕЭС, Страсбург. 1985. Ланималогия. 1993;1:1–29.

19. Bolshakov O.P., Neznanov N. G., Babakhanyan R. V. Didactic and ethical aspects of conducting research on biomodels and on laboratory animals. *High-Quality Clinical Practice*. 2002;(1):58–61. (In Russ.)

Большаков О. П., Незнанов Н. Г., Бабаханян Р. В. Дидактические и этические аспекты проведения исследований на биомоделях и на лабораторных животных. *Качественная Клиническая Практика*. 2002;(1):58–61.

20. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes Text with EEA relevance.

Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

21. Skribitsky V.A., Pozdnyakova N. V., Lipengolts A. A. et al. A spectrophotometric method for estimating the size and concentration of laser-ablated gold nanoparticles. *Biophysics*. 2022;67(1):30–36 (In Russ.) doi: 10.31857/S0006302922010045.

Скрибицкий В. А., Позднякова Н. В., Липенгольц А. А., и соавт. Спектрофотометрический метод оценки размера и концентрации лазерно-аблированных золотых наночастиц. *Биофизика*. 2022;67(1):30–36. doi: 10.31857/S0006302922010045.

22. Lin Y.C., Hwang J. J., Wang S. J. et al. Macro-and microdistributions of boron drug for boron neutron capture therapy in an animal model. *Anticancer research*. 2012;32(7), 2657–2664. PMID: 22753723.

К статье

Возможность *IN VIVO* лучевой визуализации поджелудочной железы лабораторной мыши для экспериментальной онкологии и гастроэнтерологии (стр. 131–137)

To article

IN VIVO imaging of mouse pancreas for experimental oncology and gastroenterology (p. 131–137)

Рисунок 3. ПЭТ-изображение брюшной полости мыши, корональный срез. Зона гипофиксации РФЛП соответствует желудку. Зона гиперфиксации РФЛП соответствует поджелудочной железе

Figure 3. PET image of mouse abdomen, coronal slice. The zone of low uptake corresponds to the stomach. The zone of high uptake corresponds to the pancreas

Рисунок 4. Совмещенное ПЭТ/КТ-изображение брюшной полости мыши, корональный срез. Черным контуром выделена поджелудочная железа
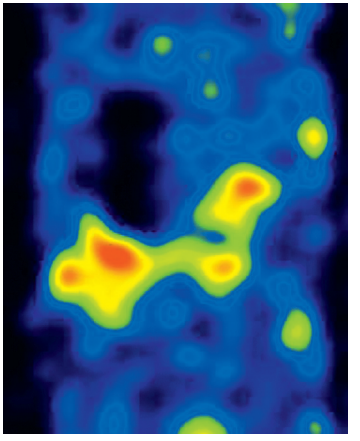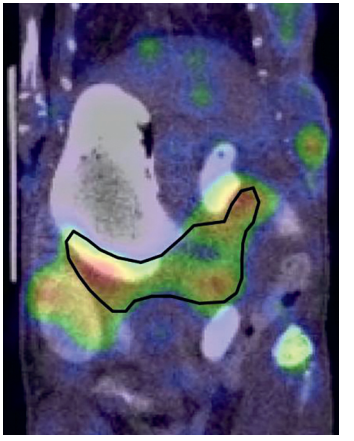
Figure 4. Fused PET/CT image of mouse abdomen, coronal slice. The black line demarcates the pancreas