



Особенности биологической реакции пищеварительной системы в эксперименте по исследованию препарата на основе $^{177}\text{Lu}^*$

Смирнова А. В.^{1,2}, Финогонова Ю. А.¹, Шпакова К. Е.¹, Варакса П. О.¹, Кульбачевская Н. Ю.¹,
Коняева О. И.¹, Скрибичий В. А.¹, Лагодзинская Ю. С.¹, Трубицына И. Е.², 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 ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А. С. Логинова ДЗМ, (шоссе Энтузиастов, 86, г. Москва, 111123, Россия)

Для цитирования: Смирнова А. В., Финогонова Ю. А., Шпакова К. Е., Варакса П. О., Кульбачевская Н. Ю., Коняева О. И., Скрибичий В. А., Лагодзинская Ю. С., Трубицына И. Е., Григорьева Е. Ю. Особенности биологической реакции пищеварительной системы в эксперименте по исследованию препарата на основе ^{177}Lu . Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;225(5): 80–89. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-225-5-80-89

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

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 радиологии; научный сотрудник лаборатории доклинических исследований

Финогонова Юлия Андреевна, научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии

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

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 радиологии

Кульбачевская Наталия Юрьевна, заведующий лабораторией фармакологии и токсикологии, к.м.н.

Коняева Ольга Ивановна, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии и токсикологии, к.м.н.

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

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

Трубицына Ирина Евгеньевна, д.м.н., заведующий лабораторией доклинических исследований

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

* Иллюстрация 3
к статье –
на цветной
вклейке в журнал
(стр. VIII).

EDN: KWMDOU



Резюме

Цель исследования. Сопоставить данные ex vivo-радиометрии и in vivo-визуализации органов пищеварительного тракта крыс после введения ^{177}Lu -DOTA-TATE.

Материалы и методы. Соединение ^{177}Lu -DOTA-TATE синтезировали в циклотронно-радиохимической лаборатории отдела радионуклидной диагностики и терапии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина МЗ РФ. Для визуализации органов

пищеварительного тракта лабораторных крыс использован метод ОФЭКТ/КТ после введения ^{177}Lu -DOTA-TATE. В качестве метода сравнения использовали классическую прямую радиометрию постмортальных биологических образцов. Сканирование *in vivo* выполняли последовательно в динамическом режиме в трехмодальной системе лучевой визуализации мелких лабораторных животных MilLabs VECTOR6. Прямую радиометрию проводили классическим методом, регистрацию сигнала от радиоизотопа осуществляли на гамма-спектрометре «WIZARD 2480». Безопасность соединения оценивали классическими методами токсикологического исследования.

Результаты. Проведена оценка безопасности соединения, получены данные о биологическом распределении и сопоставимости его результатов в зависимости от примененных методов обработки биологического материала.

Заключение. При доклиническом токсикологическом исследовании препарат на основе ^{177}Lu был рекомендован для дальнейшего изучения. Накопление радиоактивного соединения в поджелудочной железе соответствовало данным литературы. Для тонкой и толстой кишки были показаны различия возможности регистрации методами *ex vivo* и *in vivo*. Данный факт необходимо учитывать при планировании аналогичных исследований для злокачественных новообразований пищеварительного тракта.

Ключевые слова: лучевая визуализация, поджелудочная железа, крысы, лютеций, нейроэндокринные опухоли

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biological response of digestive system in experimental study of ^{177}Lu -based compound*

A. V. Smirnova^{1, 2}, Yu. A. Finogenova¹, K. E. Shpakova¹, P. O. Varaksa¹, N. Yu. Kulbachevskaya¹, O. I. Konyaeva¹, V. A. Skribitsky¹, Yu. S. Lagodzinskaya¹, I. E. Trubitsyna², E. Yu. Grigorieva¹

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 Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD, (86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia)

For citation: Smirnova A. V., Finogenova Yu. A., Shpakova K. E., Varaksa P. O., Kulbachevskaya N. Yu., Konyaeva O. I., Skribitsky V. A., Lagodzinskaya Yu. S., Trubitsyna I. E., Grigorieva E. Yu. Biological response of digestive system in experimental study of ^{177}Lu -based compound. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;225(5): 80–89. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-225-5-80-89

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

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

Yulia A. Finogenova, researcher of Laboratory of radionuclide and radiological technologies in experimental oncology "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of Russia; ORCID: 0000-0002-5144-1039, Researcher ID AAD-9449-2019, Scopus Author ID: 57208255886

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

Natalya Yu. Kulbachevskaya, Senior researcher of Laboratory of Pharmacology and Toxicology; Scopus Author ID: 6504697343, ORCID: 0000-0002-3814-5630

Olga I. Konyaeva, senior researcher at the laboratory of pharmacology and toxicology, PhD.

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

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

* Illustration 3 to the article is on the colored inset of the Journal (p. VIII).

Summary

Purpose. To compare information about the condition of the digestive tract obtained by *ex vivo* radiometry and *in vivo* imaging methods after administration of ^{177}Lu -DOTA-TATE to rats.

Materials and methods. The compound ^{177}Lu -DOTA-TATE was synthesized in the cyclotron-radiochemical laboratory of the Department of Radionuclide Diagnostics and Therapy of the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. SPECT/CT method was used to visualize the digestive tract of laboratory rats after administration of ^{177}Lu -DOTA-TATE. Classical direct radiometry of *post mortem* biological samples was used as a comparison method. *In vivo* imaging was performed sequentially in dynamic mode with MilLabs VECTOR6 small animal imaging system. In direct radiometry, signal from the radioisotope was detected with "WIZARD 2480" system. Safety of the compound ^{177}Lu -DOTA-TATE was assessed with standard toxicological methods.

Results. The safety of the compound was assessed. Biodistribution data was obtained with *ex vivo* and *in vivo* methods, the results were compared.

Conclusion. In the preclinical toxicological study, ^{177}Lu -based compound was recommended for further investigation. Pancreas uptake of the radioactive compound was consistent with literature data. For the small and large intestine, differences in feasibility of uptake detection with *ex vivo* and *in vivo* methods were shown. This fact should be taken into account when planning similar experiments for gastrointestinal cancer.

Keywords: imaging, pancreas, rat, lutetium, neuroendocrine cancer

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

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами. Нейроэндокринные клетки имеют определенные секреторные характеристики, обуславливающие развитие синдромов гиперпродукции регуляторных пептидов, что, в свою очередь, может приводить к развитию соответствующих клинических синдромов. НЭО встречаются во всех органах, имеющих нейроэндокринные клетки [1].

Современные возможности диагностики, в том числе методами лучевых технологий [2], позволяют выявить данные опухоли и, что важно, четко локализовать их топографию в теле. С этой целью разработаны линейки новых диагностических радионуклидных препаратов, а также используются давно известные соединения радиоактивного изотопа с векторной частью [3–4]. В частности, одним из перспективных радиоизотопов, пригодных для создания радиофармацевтических лекарственных средств с диагностическим потенциалом является радиоизотоп лютеция-177 (^{177}Lu) [5]. Соединения ^{177}Lu -DOTA-TATE или ^{177}Lu -DOTA0-Tyr3-Octreotate были получены достаточно давно: до создания данного комплекса была проведена длительная научно-исследовательская разработка перспективности применения ингибиторов соматостатиновых рецепторов (1990-е гг. XX в.) для терапии гастроинтестинальных опухолей и опухолей поджелудочной железы [6–10]. Однако внедрение в практику данных радиофармацевтических агентов было затруднено из-за сложности радиометрии в экспериментальных условиях: вопросы радиометрии

на фантомных моделях были разработаны только в 2015 году Brolin G. et al. (2015) [11]. ^{177}Lu -DOTA-TATE был сразу синтезирован в начале 2000-х годов как соединение с направленной доставкой к клеткам, высоко экспрессирующим рецепторы соматостатина, в частности, рецепторы второго типа – SSTR2 [12–16].

SSTR2 является видоспецифичным рецептором, в большей степени характерным для опухолевых клеток человека. Ранее в живых моделях он был очень слабо изучен для использования в экспериментальной онкологии [17]. Диффузная нейроэндокринная система, частью которой является SSTR, в настоящее время известна как нейроэктодермальное производное, чью регуляцию осуществляет центральная нервная система (ЦНС). Ее деятельность и особенности ее регуляции системой ЦНС носят выраженный видоспецифический характер [18]. До сих пор вопросы межвидовой сравнительной анатомии и физиологии данной системы в доступной литературе освещены слабо. Особенно ярко данный факт проявляется при анализе данных о функционировании этой системы в поджелудочной железе и тонкой кишке при патологии: воспалении, аутоиммунных состояниях, опухолях [19].

В работе 2013 года [17] авторы указывали, что для исследования соединений ^{177}Lu в живых моделях существуют все предпосылки, но выход животных, пригодных для анализа данных, весьма ограничен. Авторы проанализировали доступные к 2013 году 7 публикаций, которые позволили узнать особенности биораспределения изучаемого соединения. Этот анализ продемонстрировал, что существуют

Рисунок 1.
Иллюстрация полученных данных анализа особенностей биологического распределения соединения ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE, полученных Forssell-Aronsson et al (2013)
Figure 1.
Illustration of data on the biodistribution of ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE, obtained by Forssell-Aronsson et al. (2013)

Tumour type (animal)	GOT1* (nude mouse)		GOT2* (nude mouse)		NCI-H69** (nude mouse)		AR42J (nude mouse)	CA20948 (rat)		CA20948 (rat)
Study	Kölby et al. 2005 [23, 50]		Dalmo et al. 2012 [36]		Schmitt et al. 2003 [82]		de Araújo et al. 2009 [164]	Lewis et al. 2001 [165]		De Jong et al. 2001 [24]
Injected activity (amount of peptide)	7.5 MBq (0.25 µg)		5 MBq (0.2 µg)		3.3 MBq (0.7 µg)		0.74 MBq (1 µg)	1.3 MBq (0.67 µg)		3 MBq (0.5 µg)
Time after injection	¹⁷⁷ Lu activity concentration, % IA/g									
	1 day		7 days		1 day		7 days		1 day	
Adrenals			0.87	0.43	0.34	0.43	2.1 ^a	0.21	0.11	8.6
Blood	0.35	0.024	0.020	0.0027	0.008	0.001	0.06	0.030	0.010	0.002
Heart			0.054	0.027	0.034	0.011	0.1	0.000	0.070	
Kidneys	4.6	0.78	5.0	0.62	2.2	0.27	4.4	1.7	0.94	1.6
Liver	0.20	0.11	0.14	0.048	0.10	0.068	0.4	0.28	0.18	0.032
Muscle			0.012	0.0024	0.011	0.001	0.03	0.012	0.00	0.002
Pancreas			2.0	0.28	0.41	0.032	1.6	2.3	1.1	3.6
Spleen			0.12	0.058	0.12	0.032	0.3	0.010	0.010	0.023
Tumour	18 (16 ^b)	7.2 (40 ^b)	0.37	0.094	3.7	1.2	0.8	6.1	0.65	2.2
<i>Dosimetry</i>										
D/A, Gy/MBq	1.6–4.0		0.013		0.29				0.097	

выраженные различия параметров биораспределения в зависимости как от вида животного (мышь или крыса), так и от метода моделирования онкологического процесса (рисунок 1). Таким образом, возник вопрос, как лучше формировать исследовательские протоколы для изучения такого перспективного соединения.

Во многом эта проблема актуальна и сейчас в 2023 году. FDA, в частности, вводит возможность регистрации препаратов в клиническую практику по так называемому протоколу «first in human» (после получения данных об их токсикологической безопасности и результатов исследования дозовых нагрузок на органы и ткани у интактных животных в неклинических исследованиях). Дальнейшее неклиническое исследование этих соединений может проходить параллельно при реализации клинического протокола. Эти исследования – очень долговременный проект, который может занимать более 10 лет. Например, в 2018 году впервые в мире зарегистрирован официальный препарат LUTATHERA®, неклинические исследования которого до сих пор продолжаются.

В настоящее время стали доступны новые методы регистрации уровня радиоактивности,

позволяющие наблюдать процесс биологического распределения соединения по организму живой экспериментальной модели [20]. Это открывает новые перспективы исследования особенностей нейроэндокринной системы в режиме сравнительного изучения ее топографии и физиологии. Использование и внедрение данного типа радиофармацевтического соединения, где основным действующим агентом является ¹⁷⁷Lu, а направляющей (векторной) частью DOTA-TATE было актуальным и для Российской Федерации. Представленная работа является частью результатов изучения этого востребованного соединения в режиме неклинических исследований. Её целью стало изучение поведения соединения в пищеварительном тракте животных, сравнение собственных результатов исследований *ex vivo* и *in vivo* с доступными данными литературы и регистрационного досье препарата; сопоставление полученных характеристик распределения соединения (синтез в циклотронной лаборатории НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина МЗ РФ) в режиме прижизненного сканирования на микроОФЭКТ/КТ аппаратуре с современными доступными данными открытых источников информации.

Материалы и методы

Исследованное соединение ¹⁷⁷Lu
¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE синтезировали в циклотронно-радиохимической лаборатории отдела радиону-

клидной диагностики и терапии «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ (рисунок 2).

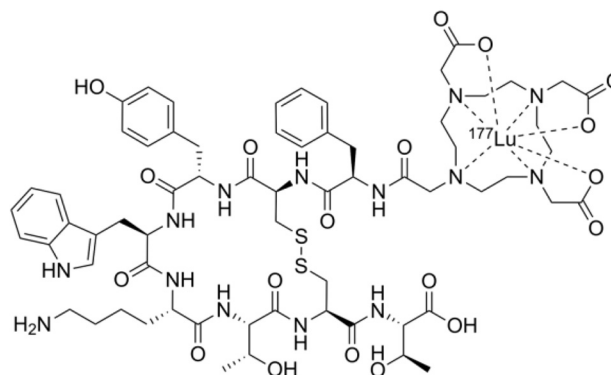
Использованные животные
Крысы-самцы, Wistar (180–200 г), 70 голов (ООО «КролИнфо». Исследования выполнены в соответствии с этическими нормами обращения с животными [21–28].

На время выполнения экспериментов с использованием радиоактивных изотопов, животные содержали в специально оборудованном помещении лаборатории радионуклидных и лучевых

технологий в экспериментальной онкологии, манипуляции с ними проводили с использованием средств радиологической защиты и дозиметрического контроля. Перед проведением экспериментальной работы животных рандомизировали, при этом индивидуальная масса животных в выборке не отличалась более чем на 10% от средней массы (9 групп по 6 особей в каждой).

Рисунок 2.
Структура ^{177}Lu -
DOTA-TATE

Figure 2.
Chemical structure
of ^{177}Lu -DOTA-TATE



Дозы и режим дозирования соединения

Расчет вводимых доз проводили с учетом коэффициентов пересчета человек/экспериментальное животное в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований [29, 30].

Исследование проводили с использованием соединения ^{177}Lu -DOTA-TATE, введенный объем 0,5 мл, введенная активность 45 МБк/кг массы крысы, путь введения – внутривенно в боковую вену хвоста.

Отбор биологического материала для постмортальной радиометрии

Выбор тканей органов, использованных для исследования распределения радиофармацевтического соединения, осуществляли в соответствии с рекомендациями по проведению доклинических исследований фармакокинетики. Крыс группировали по 5 особей на каждую временную точку. Взятие образцов органов и тканей проводили через 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 24; 48; 72 часов после однократного введения ^{177}Lu -DOTA-TATE [31, 32].

Отобрав образцы крови из каудальной полой вены под наркозом, эвтаназию животных проводили методом передозировки эфира с последующей декапитацией. Для анализа была собрана неполная коллекция органов и тканей: кровь и сыворотка крови, поджелудочная железа, тонкая кишка, толстая кишка, мышца. Проведение отбора органов проводили «сухим методом», то есть с минимальным попаданием крови на образец. Образцы взвешивали на весах лабораторных прецизионных, мод. AND DL-120, класс точности II.

Радиометрические измерения *ex vivo*

Распределение соединения ^{177}Lu -DOTA-TATE по органам и тканям животных исследовали с помощью метода прямой радиометрии биологических образцов, выделенных из тушек умерщвленных животных в разные сроки после инъекции. Уровень радиоактивности образцов измеряли на сцинтилляционном автоматическом гамма-спектрометре “WIZARD 2480”, производства компании Perkin Elmer Life and Analytical Sciences.

Радиометрические измерения каждой серии образцов проводились с коррекцией на распад радионуклида и сопровождалось измерением стандарта (эталон введения препарата). Изменения

количества соединения в органах и тканях экспериментальных животных в различные временные интервалы оценивали с учетом стартового времени введения по процентному содержанию от введенного количества препарата в органе (%ID/орг.) и по процентному содержанию от введенного количества препарата в 1 г биологического образца (%ID/г). Результаты измерения от каждой пробы усредняли и оценивали величину среднеквадратичной погрешности среднего значения. Ошибка при расчете среднего значения не превышала 10%. Уровень достоверности полученных результатов был не ниже $p \leq 0,05$.

Анализ фармакокинетических данных *ex vivo*

Расчет фармакокинетических параметров ^{177}Lu -DOTA-TATE проводили по экспериментально определенному временному ряду концентраций $C=C(t)$ в образцах и его аналитической аппроксимации в программе OriginPro 8. Для оценки фармакокинетических свойств изучаемого соединения, в соответствии с рекомендациями [31, 32, 33], использовали следующие параметры:

- площадь под фармакокинетической кривой «концентрация ($C(t)$) – время (t)»;
- показатель тканевой доступности (AUC ткани / AUC крови);
- максимальная концентрация препарата в органе / ткани ($C_{\max}$) и время ее достижения ($T_{\max}$);
- эффективный период полувыведения радиофармацевтического соединения ($T_{\text{эфф}}$);

- среднее время удержания вещества в органе (MRT);
- Оценка биораспределения соединения ^{177}Lu -DOTA-TATE *in vivo*.

Биораспределение соединения ^{177}Lu -DOTA-TATE в организме лабораторных крыс изучали методом ОФЭКТ. Исследование ОФЭКТ/КТ проводили с помощью томографа MiLabs VECTOR 6 (Нидерланды). Наркоз крыс во время сканирования осуществлялся воздушной смесью 2% изофлурана. ^{177}Lu -DOTA-TATE вводили внутривенно, введенный объем 0,5 мл, введенная активность 120–130 МБк/животное.

Протокол исследования состоял из динамической ОФЭКТ крыс (18 фреймов по 5 мин) сразу после инъекции исследуемого соединения,

с последующей КТ. Также выполняли несколько повторных ОФЭКТ/КТ-сканирований в отсроченные временные точки в рамках временного интервала до 72 ч. Отсроченные сканирования включали в себя один фрейм ОФЭКТ длительно-стью 30 мин, с последующей КТ. Для сопоставления с результатами *ex vivo* радиометрии были выбраны томограммы, соответствующие временным точкам *ex vivo* исследования.

После сканирования были реконструированы ОФЭКТ и КТ изображения с помощью программы MiLabs Res 12.00. Энергетическое окно составляло $208 \pm 10\%$ кэВ, также была использована опция коррекции распада на начало исследования.

Постобработка и анализ изображений были выполнены в программе PMod. С помощью

инструмента «произвольный объем» были выделены участки, соответствующие поджелудочной железе, кишечнику и камерам сердца. Для выделенных областей интереса в программе PMod были рассчитаны следующие параметры: концентрация активности (МБк/см³), стандартное отклонение (МБк/см³) и полная накопленная активность в объеме (МБк). После определения удельной активности с коррекцией на распад был вычислен параметр SUV по формуле:

$$SUV = \frac{C_{ROI}}{C_{inj}},$$

где C_{ROI} – средняя концентрация радиоактивности в выделенном объеме; C_{inj} – концентрация радиоактивности во всем теле мыши на начало исследования.

Морфологические исследования

Патоморфологическое исследование материала включало в себя патологоанатомическое вскрытие, морфометрию и гистологическое исследование внутренних органов и тканей. Патологоанатомическое вскрытие выполнялось с неполной коллекцией органов по стандартной методике. Полученные образцы фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине в соотношении 2:1, далее органы подвергали классической гистологической обработке, включавшей промывку в проточной

воде, обезвоживание в спиртах, пропитку в хлороформе и парафине, заливку в парафин, микротомирование парафиновых блоков. Серийные срезы толщиной 5 микрон депарафинизировали и окрашивали гематоксилином и эозином с последующим заключением в канадский бальзам. Световую микроскопию проводили на микроскопе серии MC 300 фирмы Micros (Австрия) при увеличениях 100, 400, 1000.

Статистический анализ данных

Статистический анализ данных был выполнен с помощью программы OriginPro-8, Microsoft Excel 10, используя встроенные функции расчета средней, стандартного отклонения. Достоверность

различий определяли используя методы непараметрической оценки межгрупповых различий для зависимых и независимых выборок (Манн-Уитни или Вилкоксона-тест).

Результаты

Результаты проведенных исследований показали, что соединение ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE в организме крыс-самцов быстро распределяется с кровью по органам пищеварительного тракта (табл. 1).

Фармакокинетические параметры для данных органов были рассчитаны отдельно и показали, что поджелудочная железа обладает специфической тропностью к изучаемому соединению, что соответствует данным литературы. По данным прямой радиометрии *ex vivo* максимум накопления изучаемого соединения приходился на временную точку «1 ч» – 8,092%ID/орг. Для кишечника данные значения к 1 ч существенно отличались и составляли 6,89%ID для тонкой кишки и 20,985%ID для толстой кишки. В кишечнике соединение в максимальном количестве накапливалось к 0,5 ч, значения составляли 7,97%ID/орг. для тонкой кишки и 24,16%ID/орг. для толстой кишки.

К 48 ч показано практически полное выведение соединения из поджелудочной железы – 0,905%ID/орг. В тонкой кишке значение%ID/орг. составляло 1,88, а в толстой – 5,696. При этом из крови препарат к этому времени уже вывелся полностью. При расчете фармакокинетических параметров было установлено, что в поджелудочной железе максимальное накопление (12,07%ID/r) достигается

к 1 ч, а максимальное время удержания препарата в органе – 7,62 ч. (табл. 2).

Учитывая полученные результаты, было проведено динамическое наблюдение за процессом биораспределения соединения в организме живых крыс, с целью уточнения сохранения специфичности его накопления и удержания в ткани поджелудочной железы, тонкой и толстой кишки. Кроме того, было проведено аналитическое сравнение возможности применения эксклюзивно *in vivo* визуализации с *ex vivo* методикой для оценки биораспределения соединения в организме лабораторной крысы.

При анализе ОФЭКТ/КТ-сканов было установлено, что соединение с высокой интенсивностью накапливалось в ткани поджелудочной железы крыс. Максимум накопления достигался через 1 ч после инъекции (SUV = 4,079), с последующим постепенным снижением. Через 72 ч активность в поджелудочной железе сохранялась выше фоновых значений (интактная мышца): SUV = 0,573. Отдельные петли тонкой кишки и участки толстой кишки накапливали изучаемое соединение с низкой интенсивностью и удерживали до 7 ч (SUV = 0,244).

Для поджелудочной железы, как относительно компактного органа, границы которого можно

Таблица 1.
Содержание ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE в органах интактных самцов крыс Wistar после однократного внутривенного введения

Орган, ткань	Процент от введенного / орган (%ID/opr)									
	Время, ч	0,25	0,5	1	2	4	8	24	48	72
Поджелудочная железа		4,398	6,640	8,092	7,817	6,634	3,787	1,527	0,905	0,677
Тонкая кишка – тотально*		7,212	7,974	6,890	6,998	8,773	9,680	3,461	1,876	1,138
Толстая кишка – тотально**		22,665	24,158	20,985	12,875	10,502	10,089	10,215	5,696	4,272
Кровь		15,891	10,839	8,413	5,633	2,565	0,274	0,058	0,000	0,000

Примечание:
* анатомически по отделам различить невозможно, зона разделения не определяется у мелких лабораторных грызунов без применения специальной техники отбора образца
** обязательно со слепой кишкой

Таблица 2.
Фармакокинетические параметры ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE в крови и органах интактных самцов крыс Wistar после однократного внутривенного введения

Орган, ткань	AUC, % ID/г × ч	AUC орган / AUC кровь	MRT, ч	C _{max} , % ID/г	T _{max} , ч	T _{1/2} , ч	T _{эф} , ч
Поджелудочная железа	135,30	56,38	7,62	12,07	1,00	9,25	8,75
Тонкая кишка	16,33	6,80	9,03	0,75	0,50	18,43	16,55
Толстая кишка	16,82	7,01	10,61	1,18	0,50	17,66	15,92
Кровь	2,40	1,00	2,67	1,14	0,25	2,91	2,86
Сыворотка крови	3,46	1,44	2,86	1,52	0,25	2,77	2,72
Мышца	0,52	0,22	6,99	0,16	0,25	5,94	5,73

Таблица 3.
Типичные динамические характеристики биораспределения ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE лабораторных крыс

Орган, ткань	Время, ч	SUV										
		0,25	0,5	0,75	1,0	1,5	3	5	7	24	48	72
Поджелудочная железа		1,563	2,506	3,100	4,079	3,900	3,366	2,731	1,477	0,930	0,829	0,573
Кишечник*		0,335	0,245	0,204	0,203	0,100	0,184	0,138	0,244	0,020	0,013	0,017
Камера сердца**		1,115	0,711	0,401	0,279	0,201	0,019	0,033	0,027	0,007	0,015	0,015

Примечание:
* анатомически по отделам различить невозможно
** регистрация радиоактивного сигнала в кровотоке

достоверно определить по томограммам, параметры накопления ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE были определены двумя методами: *ex vivo* и *in vivo*. Показано, что динамические характеристики накопления и удержания ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE в этом органе совпадают. Однако абсолютные значения измерений, полученных разными методами, сравнивать невозможно, так как для расчета значений используют разные алгоритмы. Аналогичный анализ был проведен и для кишечника. Однако сравнивать результаты оказалось нецелесообразным, так как для *ex vivo* определения активности ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE кишечник разделяли на отделы по анатомическим признакам, а при *in vivo* визуализации эта опция была недоступна ввиду особенностей расположения кишечника в теле животного, поэтому кишечник исследовался как единое целое. Таким образом, был сделан вывод, что современные методы визуализации недостаточно информативны для исследования кишечника крысы, что осложняет изучение

гастроинтестинальных гормонов и их рецепторных систем, которое является крайне востребованным и научно-значимым направлением экспериментальной работы и сложной задачей для лучевой визуализации.
Морфологическая оценка органов крыс показала, что соединение не вызывало никаких необратимых изменений в структуре изученных органов пищеварительного тракта и состоянии клеток. Однако вопрос о проведении уточняющего изучения детальных механизмов регуляции молекулярных характеристик кишки остается открытым. В настоящее время в доступной литературе практически нет данных о том, где и в каком количестве находятся клетки диффузно расположенной нейроэндокринной системы, как влияет на их работу блокирование рецепторов к соматостатину 2 типа и как это потенциально может отразиться на состоянии подопытных животных при проведении многократного лечения соединением ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE.

Обсуждение

Данные литературы говорят о том, что основной характеристикой соединения ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE является высокая гетерогенность степени накопления соединения в органах и тканях как у модельных животных (мыши, крысы, сирийские хомяки), так и у пациентов. Первые исследования фармакокинетики данного соединения были проведены еще в начале 2000-х годов [34], однако подробное изучение на современном технологическом уровне

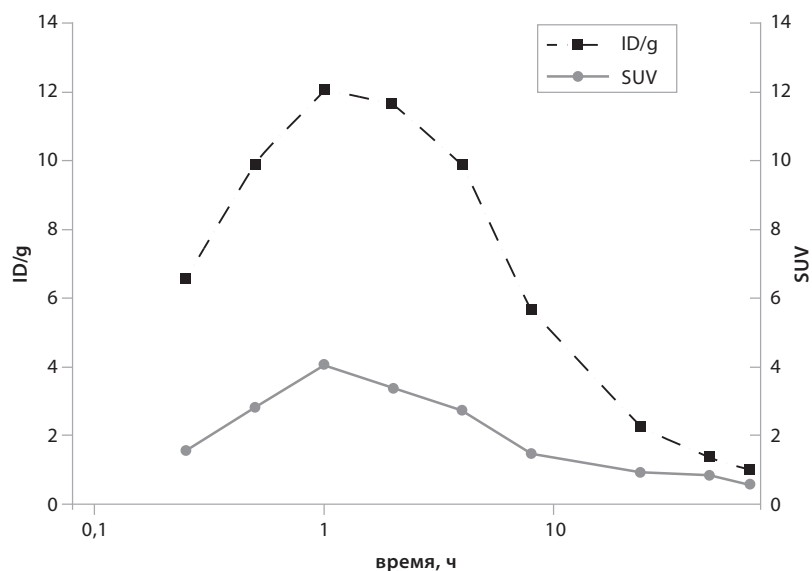
было завершено только в 2021 году [35]. В настоящее время ведутся работы по созданию адекватных фантомных систем для проведения дозиметрии [11] и формулируются задачи для *in silico* моделирования, так как индивидуальные показатели накопления различаются в широких пределах [36]. Органы пищеварительного тракта до сих пор остаются недостаточно исследованными. При этом, для радиофармацевтических препаратов на основе ¹⁷⁷Lu

Рисунок 4.

Типичная картина изменения динамики содержания ^{177}Lu -DOTA-TATE в поджелудочной железе крысы, определенная методом *ex vivo* (пунктирная линия) и *in vivo* (сплошная линия).

Figure 4.

Representative graph of ^{177}Lu -DOTA-TATE dynamic uptake in the rat pancreas, determined by *ex vivo* and *in vivo* methods. Dotted line – *ex vivo*, solid line – *in vivo*



наибольший акцент для *in vivo* исследований как исторически, так и физиологически обоснованно делают на системе выведения – почках [37, 38, 39]. Гетерогенность накопления и удержания почками показана как внутри вида, так и между видами, включая приматов: поглощенная доза при работе с грызунами могла составлять 50% от всей введенной активности [40, 41] у собак, мини-пиггов, а также приматов [40, 41, 42].

Как мы подтвердили в наших исследованиях, уязвимым органом с точки зрения накопления и длительности удержания ^{177}Lu -DOTA-TATE является поджелудочная железа, что согласуется с ранее представленными данными [40]. В настоящий момент вопрос о правильной идентификации самой поджелудочной железы при лучевых методах исследования остается весьма актуальным. В частности, Финогонова Ю. А. и соавт. (2023) [43] показали, что для того, чтобы правильно определить данный орган у грызунов, требуется применение сочетанного контрастирования всей системы органов пищеварения и почек. В противном случае риск дополнительного объема оконтуривания органа возрастает. В нашем исследовании предложенный метод не применяли, однако специфичность самого соединения с высокой степенью достоверности позволяет определить область, соответствующую поджелудочной железе на полученных ОФЭКТ/КТ-сканах и выделить ее, не затрагивая топографически прилежащие петли кишечника.

Наши исследования, проведенные *ex vivo*, показали, что разные отделы кишечника крысы накапливают и удерживают активность по-разному. Эти значения могут быть весьма гетерогенными, в зависимости от методов определения отделов кишечника, и, с учетом специфики анатомии крысы, для *in vivo* исследования могут оставаться полем для активных дискуссий. Японскими исследователями в 2022 году было показано, что до 6% от введенной активности может быть аккумулировано в первой трети тонкого отдела кишечника грызунов [44]. Эти данные легли в основу разработанной

стратегии проведения клинической апробации препарата, так как в этой части кишки находится большое количество рецепторов к соматостатину на нейроэндокринных клетках. Мы считаем, что данное свойство радиофармацевтических соединений с направленной доставкой обязательно нужно учитывать.

Резюмируя полученные данные, нами были сформулированы следующие выводы:

1. Неклинические исследования препаратов на основе ингибиторов диффузной нейроэндокринной системы являются до сих пор актуальной задачей из-за видовой специфичности этой системы и особенностей строения и функционирования органов, в которых представлены ее клетки.
2. Доклинические и неклинические исследования радиофармацевтических соединений с адресной доставкой через систему рецепторов к гормонам могут быть осложнены видовой специфичностью как анатомических систем и структур, так и особенностями физиологии этих систем у животных разного вида, возраста и пола.
3. В доклинической перспективе исследования с сочетанным применением методов прямой радиометрии и *in vivo* визуализации позволят заранее сформулировать задачи для разработки протективных/профилактических мер в отношении потенциально уязвимых органов и систем до начала клинических исследований, что особенно важно, если такими органами являются части системы пищеварения. В частности, очевидной при анализе нашего исследования является потенциальная уязвимость поджелудочной железы и тонкой кишки. В какой степени, и какими механизмами будут реализованы возможные повреждения – вопрос серьезного изучения как со стороны панкреатологов и энтерологов, так и со стороны патологических физиологов и анатомов, специалистов в области токсикологии лекарственных средств и клинических фармакологов, занятых в экспериментальной работе.

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.

The study was conducted within the framework of the theme of the State assignment "Providing boron-neutron capture therapy by the method of quantitative determination of the distribution of borophenylalanine in patient tissues using positron emission tomography with the radiopharmaceutical drug 18F-borphenylalanine" (NUYO-2023–0030) 2023–2024, state registration number 123021500019–0.

Литература | References

1. Clinical recommendations. [Neuroendocrine tumors]. (in Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/610_1.
2. Клинические рекомендации. Нейроэндокринные опухоли. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/610_1.
3. Singh A., Hines J.J., Friedman B. Multimodality imaging of the pancreatic neuroendocrine tumors. *Seminars in Ultrasound, CT and MR*. 2019;40(6):469–482. doi: 10.1053/j.sult.2019.04.005.
4. Pollard J., McNeely P., Menda Y. Nuclear imaging of neuroendocrine tumors. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2020;29(2):209–221. doi: 10.1016/j.soc.2019.11.007.
5. Ilhan H., Lindner S., Todica A. et al. Biodistribution and first clinical results of 18 F-SiFA lin-TATE PET: a novel 18 F-labeled somatostatin analog for imaging of neuroendocrine tumors. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2020;47(4):870–880. doi: 10.1007/s00259-019-04501-6.
6. Camus B., Cottreau A.S., Palmieri L.J. et al. Indications of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in gastroenteropancreatic and pulmonary neuroendocrine tumors: an updated review. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(6):1267. doi: 10.3390/jcm10061267.
7. Kwekkeboom D., Krenning E.P., de Jong M. Peptide receptor imaging and therapy. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2000;41(10):1704–1713.
8. Krenning E.P., Bakker W.H., Kooij P.P. et al. Somatostatin receptor scintigraphy with indium-111-DTPA-D-Phe-1-octreotide in man: metabolism, dosimetry and comparison with iodine-123-Tyr-3-octreotide. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1992;33(5):652–658.
9. Krenning E.P., Kwekkeboom D.J., Bakker W.H. et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *European journal of nuclear medicine*. 1993;20(8):716–731. doi: 10.1007/BF00181765.
10. Krenning E.P., Kooij P.P., Bakker W.H. et al. Radiotherapy with a radiolabeled somatostatin analogue, [111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide. A case history. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994;733:496–506. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb17300.x.
11. Krenning E.P., de Jong M., Kooij P.P. et al. Radiolabelled somatostatin analogue(s) for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1999;10(Suppl 2): S23–29. doi: 10.1093/annonc/10.suppl_2.s23.
12. Brolin G., Gustafsson J., Ljungberg M., Gleisner K.S. Pharmacokinetic digital phantoms for accuracy assessment of image-based dosimetry in 177Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy. *Physics in Medicine & Biology*. 2015;60(15):6131–6149. doi: 10.1088/0031-9155/60/15/6131.
13. Teunissen J.J.M., Kwekkeboom D.J., de Jong M., et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy. Biersack H-J., Freeman L.M. *Clinical Nuclear Medicine*. Springer Berlin, Heidelberg, 2007:443–455. doi: 10.1007/978-3-540-28026-2_24.
14. Kwekkeboom D.J., Bakker W.H., Kooij P.P., et al. [177Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate: comparison with [111In-DTPA0] octreotide in patients. *European journal of nuclear medicine*. 2001;28(9):1319–1325. doi: 10.1007/s002590100574.
15. Kwekkeboom D.J., Bakker W.H., Kam B.L. et al. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [(177) Lu-DOTA(0), Tyr(3)]octreotate. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003;30(3):417–422. doi: 10.1007/s00259-002-1050-8.
16. Kwekkeboom D.J., Bakker W.H., Teunissen J.J.M. et al. Treatment with Lu-177-DOTATyr3-octreotate in patients with neuroendocrine tumors: Interim results. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2003;30(Suppl 2): S231–S232 (abstract). doi: 10.1007/s00259-003-1282-2.
17. Kwekkeboom D.J., Teunissen J.J.M., Bakker W.H., et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(12):2754–2762. doi: 10.1200/JCO.2005.08.066.
18. Forssell-Aronsson E., Spetz J., Ahlman H. Radionuclide therapy via SSTR: future aspects from experimental animal studies. *Neuroendocrinology*. 2013;97(1):86–98. doi: 10.1159/000336086.
19. Schonhoff S.E., Giel-Moloney M., Leiter A.B. Minireview: Development and differentiation of gut endocrine cells. *Endocrinology*. 2004;145(6):2639–2644. doi: 10.1210/en.2004-0051.
20. Ambrosini V., Tomassetti P., Franchi R., Fanti S. Imaging of NETs with PET radiopharmaceuticals. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010;54(1):16.
21. Финогенова Ю.А., Липенгольц А.А., Смирнова А.В., Григорьева Е.Ю. The use of in vivo radionuclide imaging methods in experimental oncology. *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(3):137–145. (In Russ.) doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-137-145.
22. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. EEC, Strasbourg. 1985. Moscow. Lanimalogiya, 1993. 29 p. (in Russ.)
Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, ЕЭС, Страсбург. 1985. – М.: Ланималогия, 1993. – 29 с.
23. Bolshakov O.P., Neznakov 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.
24. 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.
Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.
 25. GOST No. 33215–2014 [Guide to the maintenance and care of laboratory animals. Rules for equipment of premises and organization of procedures]. Moscow. Standardinfo. 2016. 18 p. (in Russ.)
ГОСТ № 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур». – М.: Стандартинформ. 2016. – 18 с.
 26. GOST No. 33216–2014 [Guide to the maintenance and care of laboratory animals. Rules for keeping and caring for laboratory rodents and rabbits]. Moscow. Standardinfo. 2016. 16 p. (in Russ.)
ГОСТ № 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». – М.: Стандартинформ. – 16 с.
 27. [Guidelines for keeping laboratory animals in vivariums of research institutes and educational institutions RD-APK 3.10]. 02.07.2009. Moscow. Ministry of Agriculture of the Russian Federation, 2009. (in Russ.)
Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений РД-АПК 3.10, 07.02–09. – М.: Министерство сельского хозяйства РФ, 2009.
 28. SNiP 23–05–95 [Natural and artificial lighting]. Moscow. 2011. 75 p. (in Russ.)
СНиП 23–05–95 «Естественное и искусственное освещение». – Москва. 2011. – 75 с.
 29. Appendix A of the European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg, 2006.
 30. Mironov A.N. (ed.), Bunatyan N.D., Vasiliev A.N. et al. [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs]. Part one. Moscow. Grif and K., 2012. 944 p. (in Russ.)
Миронов А.Н. (ред.), Бунатян Н.Д., Васильев А.Н., и соавт. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К., 2012. – 944 с.
 31. Khabriev R.U. (ed.), Arzamastsev E.V., Babayan E.A. et al. [Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Moscow. OJSC Publishing House “Medicine”, 2008, 832 p. (in Russ.)
Хабриев Р.У. (ред.), Арзамасцев Е.В., Бабаян Э.А., и соавт. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: ОАО Издательство «Медицина», 2008. – 832 с.
 32. [Methodological recommendations for preclinical studies of the pharmacokinetics of drugs]. Moscow. Pharmacological Committee, 1988, 19 p. (in Russ.)
Методические рекомендации по доклиническому изучению фармакокинетики лекарственных средств. М.: Фармакологический комитет, 1988. – 19 с.
 33. Piotrovskiy V.K. [The method of statistical moments and the integral model-independent parameters of pharmacokinetics]. *Farmakol Toksikol*. 1986 Sep-Oct;49(5):118–27. (in Russ.) PMID: 3533616.
Пиотровский В.К. Метод статистических моментов и интегральные модельно-независимые параметры фармакокинетики. *Фармакология и токсикология*. 1986;49(5):118–127.
34. Gupta S.K., Singla S., Thakral P., Bal C. Dosimetric analyses of kidneys, liver, spleen, pituitary gland, and neuroendocrine tumors of patients treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Clinical nuclear medicine*. 2013;38(3):188–194. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182814ac1.
 35. Lambert M., Dierickx L., Brillouet S. et al. Comparison of Two Types of Amino Acid Solutions on ¹⁷⁷Lu-Dotatate Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients with Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Current Radiopharmaceuticals*. 2022;15(2):164–172. doi: 10.2174/1874471015666211228123525.
 36. Jiménez-Franco L.D., Glatting G., Prasad V., et al. Effect of tumor perfusion and receptor density on tumor control probability in ¹⁷⁷Lu-DOTATATE therapy: an in silico analysis for standard and optimized treatment. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2021;62(1), 92–98. doi: 10.2967/jnumed.120.245068.
 37. Bodei L., Cremonesi M., Ferrari M. et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC and ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2008;35(10):1847–1856. doi: 10.1007/s00259–008–0778–1.
 38. Svensson J., Mölne J., Forsell-Aronsson E. et al. Nephrotoxicity profiles and threshold dose values for [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE in nude mice. *Nuclear medicine and biology*. 2012;39(6):756–762. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2012.02.003.
 39. Kristiansson A., Ahlstedt J., Holmqvist B. et al. Protection of Kidney Function with Human Antioxidation Protein α-Microglobulin in a Mouse ¹⁷⁷Lu-DOTATATE Radiation Therapy Model. *Antioxidants & redox signaling*. 2019;30(14):1746–1759. doi: 10.1089/ars.2018.7517.
 40. Nicolas G.P., Mansi R., McDougall L. et al. Biodistribution, Pharmacokinetics, and Dosimetry of ¹⁷⁷Lu-, ⁹⁰Y-, and ¹¹¹In-Labeled Somatostatin Receptor Antagonist OPS201 in Comparison to the Agonist ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: The Mass Effect. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2017;58(9):1435–1441. doi: 10.2967/jnumed.117.191684.
 41. Dalm S.U., Nonnekens J., Doeswijk G.N. et al. Comparison of the Therapeutic Response to Treatment with a ¹⁷⁷Lu-Labeled Somatostatin Receptor Agonist and Antagonist in Preclinical Models. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016;57(2):260–265. doi: 10.2967/jnumed.115.167007.
 42. Wild D., Fani M., Fischer R. et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2014;55(8):1248–1252. doi: 10.2967/jnumed.114.138834.
 43. Finogenova Yu.A., Smirnova A.V., Shpakova K.E. et al. The possibility of in vivo radiation imaging of the pancreas of a laboratory mouse for experimental oncology and gastroenterology. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2023;217(9):131–137. (In Russ.)
Финогенова Ю.А., Смирнова А.В., Шпакова К.Е., и соавт. Возможность in vivo лучевой визуализации поджелудочной железы лабораторной мыши для экспериментальной онкологии и гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;217(9):131–137.
 44. Kudo A., Tateishi U., Yoshimura R. et al. Safety and response after peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for neuroendocrine tumors in phase 1/2 prospective Japanese trial. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2022;29(4):487–499. doi: 10.1002/jhpb.1101.

К статье

Особенности биологической реакции пищеварительной системы в эксперименте по исследованию препарата на основе ^{177}Lu (стр. 80–89)

To article

Biological response of digestive system in experimental study of ^{177}Lu -based compound (p. 80–89)

Рисунок 3.

Типичные ОФЭКТ/КТ-изображения крыс после введения ^{177}Lu -DOTA-TATE (корональные срезы). Стрелка указывает на доли поджелудочной железы, видимые на срезе. Криволинейной границей обведена область кишечника. Прямоугольником выделено сердце

Figure 3.

Representative SPECT/CT images of rats after injection of ^{177}Lu -DOTA-TATE (coronal slices). Arrow indicates parts of the pancreas, visible in the slice. Curve margins the area of the intestine. Rectangle indicates the heart

