

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-166-171>
УДК 615.01



Оригинальная статья/Research article

Доклиническая оценка RGD-пептида, меченного ⁶⁸Ga, для обнаружения очагов злокачественного ангиогенеза

О. Е. Клементьева¹, А. Б. Брускин^{1*}, А. С. Лунёв¹, М. Г. Рахимов¹, К. А. Лунёва¹, Г. Е. Кодина¹

1 – ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России), 123098, Россия, г. Москва, ул. Живописная, д. 46

*Контактное лицо: Брускин Александр Борисович. E-mail: raphar@mail.ru

ORCID: О. Е. Клементьева – <https://orcid.org/0000-0002-6604-0860>; А. Б. Брускин – <https://orcid.org/0000-0002-0563-9669>; А. С. Лунёв – <https://orcid.org/0000-0002-8392-8343>; М. Г. Рахимов – <https://orcid.org/0000-0002-7521-5976>; К. А. Лунёва – <https://orcid.org/0000-0002-1256-9873>; Г. Е. Кодина – <https://orcid.org/0000-0002-3415-4329>.

Статья поступила: 17.06.2020. Статья принята в печать: 20.07.2020. Статья опубликована: 28.08.2020

Резюме

Введение. Раннее обнаружение опухолевого роста остается одной из важнейших задач диагностической ядерной медицины. Хорошей мишенью для этой цели являются очаги роста сосудистой сети, создаваемые злокачественными новообразованиями. Молекулярные участники этого процесса являются объектом доставки радионуклидов, в том числе галлия-68, для использования в диагностике методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Цель. Целью настоящего исследования является изучение в экспериментах на животных возможности использования комплексного соединения галлия-68 с пептидом, содержащим аминокислотную последовательность RGD, для визуализации опухолевых очагов с различной выраженностью неоваскуляризации.

Материалы и методы. В работе использовался радиофармпрепарат, представляющий собой комплексное соединение Ga-68 с пептидом NODAGA-cRGD2 (предполагаемое наименование, используемое далее по тексту, «Васкуляр, ⁶⁸Ga»). Исследовалась динамика распределения препарата в организме мышей с перевитыми гетеротопическими ксенографтами глиобластомы U-87 MG и аденокарциномы молочной железы Ca-755 после внутривенного введения, а также возможность визуализации опухоли.

Результаты и обсуждение. Динамика распределения радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) «Васкуляр, ⁶⁸Ga» в организме лабораторных животных характерна для поведения пептидов *in vivo*: быстрый клиренс из крови, интенсивная экскреция с мочой. Накопление препарата в области опухолевого очага глиобластомы у мышей в среднем в 2 раза превышает таковое в опухолевых очагах аденокарциномы. Результаты *in vivo* ПЭТ визуализации экспериментальных опухолевых очагов хорошо коррелируют с данными радиометрии *ex vivo*.

Заключение. После внутривенного введения препарат активно накапливается в хорошо васкуляризованных опухолевых очагах, быстро выводится из организма животного через почки без заметного неспецифического накопления в других органах и тканях. Показана возможность визуализации экспериментальных опухолевых очагов методом ПЭТ.

Ключевые слова: ПЭТ, диагностика, опухоль, ангиогенез, галлий-68, Васкуляр, ксенографт, RGD.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. О. Е. Клементьева – планирование и руководство выполненными исследованиями, анализ и описание полученных результатов, А. Б. Брускин и М. Г. Рахимов выполнили радиохимический синтез и анализ препарата, А. С. Лунёв – моделирование опухолевых очагов, выполнение ПЭТ исследований, обработка полученных результатов, К. А. Лунёва – подготовка культур клеток к перевивке, исследование распределения РФЛП «Васкуляр, ⁶⁸Ga» в организме животных, обработка полученных результатов, Г. Е. Кодина участвовала в планировании исследования и обработке полученных данных. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Для цитирования: Клементьева О. Е., Брускин А. Б., Лунёв А. С., Рахимов М. Г., Лунёва К. А., Кодина Г. Е. Доклиническая оценка RGD-пептида, меченного ⁶⁸Ga, для обнаружения очагов злокачественного ангиогенеза. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(3):166–171. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-166-171>

Preclinical Evaluation of ⁶⁸Ga-labeled RGD Peptide for Detection of Malignant Angiogenesis

Olga E. Klementyeva¹, Alexander B. Bruskin^{1*}, Aleksandr S. Lunev¹, Marat G. Rakhimov¹, Kristina A. Luneva¹, Galina E. Codina¹

1 – State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC – FMBC), 46, Zhivopisnaya str., Moscow, 123182, Russia

*Corresponding author: Aleksandr B. Bruskin. E-mail: raphar@mail.ru

ORCID: Olga E. Klementyeva – <https://orcid.org/0000-0002-6604-0860>; Alexander B. Bruskin – <https://orcid.org/0000-0002-0563-9669>; Aleksandr S. Lunev – <https://orcid.org/0000-0002-8392-8343>; Marat G. Rakhimov – <https://orcid.org/0000-0002-7521-5976>; Kristina A. Luneva – <https://orcid.org/0000-0002-1256-9873>; Galina E. Codina – <https://orcid.org/0000-0002-3415-4329>.

Received: 17.06.2020. Revised: 20.07.2020. Published: 28.08.2020

Abstract

Introduction. The early detection of tumor growth remains one of the most important tasks of diagnostic nuclear medicine. The vascular growth being created malignant neoplasms is a good target for the purpose. The molecular participants in the process are gallium-68 labeled vector to the delivery of radionuclides and positron-emission tomography (PET) imaging.

Aim. Possibility researching of using the complex gallium-68 labeled peptide sequence RGD for PET imaging of tumor with different grade of neovascularization.

© Клементьева О. Е., Брускин А. Б., Лунёв А. С., Рахимов М. Г., Лунёва К. А., Кодина Г. Е., 2020

© Klementyev O. E., Bruskin A. B., Lunev A. S., Rakhimov M. G., Luneva K. A., Codina G. E., 2020

Materials and methods. Complex compound of Ga-68 with the peptide NODAGA-cRGD2 (the proposed name used below is «Vascular, ⁶⁸Ga») was used for studying of the distribution in mice with transplanted heterotopic xenografts of glioblastoma U-87 MG and breast adenocarcinoma Ca-755 after intravenous injection, as well as the possibility of visualization the tumor.

Results and discussion. The «Vascular, ⁶⁸Ga» biodistribution in the mice body is usual of laboratory animals is usual of the behavior of peptides *in vivo*: rapid clearance from the blood, intense urinary excretion. The accumulation of the drug in the area of glioblastoma in mice is on average 2 times higher than that in adenocarcinoma. The results of *in vivo* PET imaging of experimental tumor lesions correlate well with *ex vivo* radiometry data.

Conclusion. The «Vascular, ⁶⁸Ga» actively accumulated in well-vascularized tumor foci after intravenous injection and rapidly excreted from the body through the kidneys without noticeable non-specific accumulation in other organs and tissues. The PET imaging possibility of experimental tumor foci was shown.

Keywords: PET, diagnostics, tumor, angiogenesis, gallium-68, «Vascular, ⁶⁸Ga», xenograft, RGD.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Olga E. Klementyev – planning and management of research, analysis and description of the results, Alexander B. Bruskin and Marat G. Rakhimov performed radiochemical synthesis and analysis of the drug, Aleksandr S. Lunev – modeling of tumor lesions, performing PET studies, processing the results, Kristina A. Luneva – preparation of cell cultures for transplantation, study of the distribution of RFLP «Vascular, ⁶⁸Ga» in the animal organism, processing of the results, Galina E. Kodina participated in the planning of the study and the processing of the data. All authors participated in the discussion of the results and the writing of the text of the article.

For citation: Klementyev O. E., Bruskin A. B., Lunev A. S., Rakhimov M. G., Luneva K. A., Codina G. E. Preclinical evaluation of ⁶⁸Ga-labeled RGD peptide for detection of malignant angiogenesis. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(3):166–171. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-166-171>

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания играют лидирующую роль в структуре смертности людей во всем мире. В борьбе с ними одной из важнейших задач является как можно более раннее выявление заболевания. Методы диагностической ядерной медицины обладают уникальными возможностями, связанными со способностью обнаруживать патологические процессы на очень ранних стадиях. Одним из процессов, делающим возможным обнаруживать опухолевый рост на ранней стадии является процесс неоангиогенеза, т. е. образование новых сосудов. При ангиогенезе эндотелиальные клетки выходят из собственного им состояния покоя и начинают делиться (скорость удвоения популяции возрастает почти в 100 раз). В норме у взрослых людей процесс неоангиогенеза наблюдается только в эндометрии в фолликулярной фазе менструального цикла, в плаценте и при заживлении ран. Доброкачественными патологическими состояниями, связанными с ангиогенезом, являются, например, атеросклероз, артрит, псориаз, ретинопатия и некоторые аутоиммунные заболевания [1–2].

Среди семейства интегринов $\alpha\beta_3$ наиболее широко изучен на предмет его роли в ангиогенезе и метастазировании опухолей. Поскольку $\alpha\beta_3$ является рецептором для белков внеклеточного матрикса, он представляет собой удобную мишень для целевой доставки радионуклидов. Также благоприятным фактором для дизайна лекарственного средства является способность этого рецептора селективно связываться с соединениями, содержащими трипептидную последовательность аргинин–глицин–аспарагиновая кислота (RGD) [3–4].

Среди методов визуализации в медицине по своим совокупным свойствам лидирующую позицию занимает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Обычно использование ПЭТ связывают с при-

менением радиофармпрепаратов, содержащих такие радионуклиды как C-11, N-13, O-15 и F-18 [5]. Их использование требует наличия циклотрона непосредственно в клиническом учреждении или на незначительном расстоянии от него. Удобной альтернативой является использование генераторных радионуклидов, которые могут обеспечить клинику радионуклидом в любое время суток и в удаленных от циклотрона территориях. Среди генераторных систем, пригодных для использования в ПЭТ, в настоящее время генератор ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga разрешен к клиническому применению в Европе и в России в составе системы медицинского назначения вместе с модулем синтеза. Материнский изотоп имеет большой период полураспада (271 день), позволяющий использовать генератор до двух лет. Короткий период полураспада дочернего радионуклида ⁶⁸Ga (68 мин) хорошо подходит для мечения небольших пептидных препаратов с быстрой фармакокинетикой *in vivo* [6–7]. ⁶⁸Ga может быть присоединен к векторной молекуле с помощью хелатирующих агентов, таких как DOTA (1,4,7,10-тетраазамакрододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота), NOTA (1,4,7-триазамакрододекан-1,4,7-триуксусная кислота), NODAGA (1,4,7-триазамакрододекан-N-глутаминовая кислота-N',N''-диуксусная кислота) и других [8]. Ещё одним преимуществом генераторных радионуклидов является возможность использования наборов реагентов (лиофилизатов) для получения радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), аналогично тому как используется основной радионуклид ядерной медицины технеций-99м.

Неинвазивная молекулярная ПЭТ визуализация очагов злокачественного неоангиогенеза с использованием радиофармпрепаратов на основе аминокислотной последовательности RGD может быть полезна для отбора пациентов, которые могут отвечать на антиангиогенные методы лечения, для контроля и оп-

тимизации хода лечения, подтверждения успешного нацеливания и оптимизации дозы.

Ранее мы изучили возможность получения некоторых меченных галлием-68 пептидов, содержащих в своем составе аминокислотную последовательность RGD [9]. В результате этих работ в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России разработан радиофармацевтический препарат «Васкуляр, ^{68}Ga » (предполагаемое наименование, использованное далее по тексту), содержащий комплексное соединение радионуклида ^{68}Ga с NODAGA-cRGD₂ (NODAGA-Glu(cyclo[Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys]₂)).

Целью настоящего исследования является изучение в экспериментах на животных возможности использования комплексного соединения галлия-68 с пептидом, содержащим последовательность RGD, для визуализации опухолевых очагов с различной выраженностью неоваскуляризации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Реагенты и реактивы

Натрия ацетат (Ph. Eur., Panreac), NODAGA-RGD₂ (NODAGA-Glu(cyclo[Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys]₂), ABX (Германия), лимонная кислота (ГОСТ 3652-69), раствор соляной кислоты 0,1 моль/л (из фиксанала), пластины для тонкослойной хроматографии типа ITLC-SG (Agilent Technologies, США).

Оборудование

Генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ производства ЗАО «Циклотрон» (г. Обнинск, Россия) (ТУ 95 821-06), дозкалибратор АТОМЛАВ-500 (Biodex Medical Systems, Inc., США), система водоподготовки Adrona Onsite+, сканер радиохроматограмм MiniGita (Elysia-raytest GmbH, Германия), автоматический гамма-счетчик Wizard 2480-0010 PerkinElmer, ПЭТ/КТ томограф для лабораторных животных Genisys 4.

Методы

Получение препарата

Раствор ^{68}Ga получали из генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ производства ЗАО «Циклотрон» (г. Обнинск) путем пропускания через него раствора 0,1 М HCl со скоростью 1–5 мл/мин. Методика получения препарата из жидких реагентов описана в [9]. Для получения препарата «Васкуляр, ^{68}Ga » из лиофилизата во флакон с последним, содержащим 20 мкг пептида NODAGA-RGD₂, добавляли 2 мл элюата генератора и реакционную смесь инкубировали 15 мин при 95 °С. Синтезы проводились как в ручном режиме, так и с использованием автоматизированного модуля синтеза производства ООО НПФ «Позитом-Про» (г. Москва). Для проведения биологических экспериментов препарат доводили до необходимой объемной активности разбавлением рассчитанным количеством стерильного изотонического раствора хлорида натрия.

Контроль качества

После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры радиохимическую чистоту (РХЧ) получаемого препарата определяли методом быстрой тонкослойной хроматографии на пластинах ITLC-SG с двумя различными элюентами: 0,05 М водный раствор лимонной кислоты и 1 М раствор ацетата аммония в смеси метанол–вода 1:1. Распределение активности по хроматографической полоске устанавливали посредством сканера радиохроматограмм.

РХЧ рассчитывали по формуле:

$$\text{РХЧ, \%} = 100 - \text{Pr1} - \text{Pr2},$$

где Pr1 – содержание примесей в % на фронте растворителя в системе 1; Pr2 – содержание примесей в % на старте хроматограммы в системе 2.

Лабораторные животные

Исследование проведено на самках мышей линии BALB/c Nude и C57BL/6 (средняя масса тела $18,2 \pm 0,9$ г). Животные были получены из государственного питомника лабораторных животных «Пушино» филиала ИБХ им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН.

Животных, поступивших из питомника, включали в эксперимент после карантина с последующим ветеринарным осмотром. Все процедуры, связанные с умерщвлением животных, выполняли согласно соответствующим нормативным документам России и Европейской конвенцией по защите животных. Исследования проведены по плану доклинических исследований № 05 2015-2017.

Математические методы исследования фармакокинетики РФЛП и статистической обработки данных

По результатам радиометрии биологических проб, полученных в динамике после внутривенного введения исследованного радиофармпрепарата, проведен расчет доли РФЛП «Васкуляр, ^{68}Ga », аккумулированного в органах по формуле:

$$A_k = \frac{A_{\text{пробы}}}{A_{\text{эталон}} - A_{\text{мв}}} \cdot 100,$$

где $A_{\text{пробы}}$ – активность пробы; $A_{\text{эталон}}$ – активность эталона. Активность эталона корректируют для каждого животного индивидуально, вычитая значение счета пробы «место введения»; $A_{\text{мв}}$ – активность места введения.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием математико-статистических методов обработки данных, используемых в программе Microsoft Office Excel 2003. Для всех количественных данных проведен расчет средних арифметических величин (M) и стандартной ошибки среднего арифметического (m), результаты представлены в

формате $M \pm m$. По полученным результатам динамики распределения определены коэффициенты дифференциального накопления (КДН) КДН₁ – опухоль/кровь и КДН₂ – опухоль/нормальная мышца, представляющие собой соотношения накопления РФЛП в 1 г соответствующих тканей.

Моделирование патологий

Для моделирования опухолевых очагов, характеризующихся различной активностью неоангиогенеза были использованы культуры опухолевых клеток: глиобластомы U-87 MG и аденокарциномы молочной железы человека Ca-755. Культуры клеток были получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC).

Гетеротопические ксенографты глиобластомы U-87 MG и аденокарциномы молочной железы Ca-755 получали путем инокуляции опухолевого материала, взятого от животного-донора. Суспензию клеток в растворе Хэнкса (~1,5 млн на особь) вводили мышам линий BALB/c Nude и C57BL/6 подкожно под лопатку.

Исследование фармакокинетики РФЛП

«Васкуляр, ⁶⁸Ga»

Радиофармацевтический препарат «Васкуляр, ⁶⁸Ga» вводили животным внутривенно в хвостовую вену в объеме 0,1 мл, введенная активность препарата составила примерно 2,30 МБк на одно животное. Через 15, 30, 60, 90, 120 минут после инъекции РФЛП животных умерщвляли частичной декапитацией. Радиометрия проб проведена с использованием автоматического гамма-счетчика Wizard 2480 (PerkinElmer Inc., США).

Визуализация очагов патологии методом ПЭТ

ПЭТ-визуализация патологических очагов выполнена на ПЭТ-томографе Genisys 4 PET/X-Ray для лабораторных животных. Исследования выполнены в ста-

тическом режиме 1 × 1 (1 срез, 1 снимок, 10 минут). Реконструкция и последующая обработка изображений осуществлена с помощью программы VivoQuant версии 1.22 patch 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Создание радиофармацевтического препарата для ПЭТ диагностики на основе RGD-пептида, меченного позитрон-излучающим радионуклидом ⁶⁸Ga и обладающего способностью специфически связываться с опухоль-ассоциированными интегринами, открывает возможность реализовать в клинической ПЭТ-диагностике высокоспецифичный метод оценки присутствия в организме активно растущих новообразований. Структурная формула разрабатываемого препарата представлена на рисунке 1.

Данные о динамике распределения РФЛП «Васкуляр, ⁶⁸Ga» в органах и тканях мышей-опухоленосителей представлены на рисунке 2, а соответствующие значения КДН представлены в таблице 1.

После введения препарат активно распределяется в организме мышей-опухоленосителей глиобластомы U-87 MG и уже в ранние сроки после введения накапливается в крови, печени, почках и кишечнике, что связано с характерными для пептидов путями выведения. Значение КДН опухолевый очаг/кровь изменяется в небольших пределах от среднего значения 1,9 в течение 120 минут. Максимальное соотношение активностей опухолевый очаг/мышца наблюдается через 30 минут после введения РФЛП. Анализ значений КДН позволяет предположить возможность контрастной визуализации очагов активного неоангиогенеза методом ПЭТ на протяжении 120 минут после введения РФЛП. Оптимальным временем ПЭТ исследования животных, судя по данным радиометрии органов, является период от 15 до 30 минут после введения препарата. Аналогичные данные были получены в исследовании [10].

Накопление препарата в очаге аденокарциномы молочной железы меньше, чем в очаге глиобластомы почти в 2 раза. Следует отметить, что размеры

Таблица 1. Динамика значений КДН у мышей-опухоленосителей

Table 1. Tumor to tissue ratio in tumor-bearing mice

Значения КДН UDR value	Время после введения, мин Time after injection, min				
	Мыши с опухолью глиобластома U-87 MG Glioblastoma U-87-bearing mice				
	15	30	60	90	120
Опухоль/кровь Tumor/blood	1,5 ± 0,4	1,7 ± 0,1	2,1 ± 0,2	2,5 ± 0,1	1,8 ± 0,2
Опухоль/мышца Tumor/muscle	6,6 ± 0,3	10,6 ± 3,3	3,0 ± 0,2	2,2 ± 0,1	1,8 ± 0,1
Мыши с аденокарциномой молочной железы Ca-755 Brest adenocarcinoma Ca-755-bearing mice					
Опухоль/кровь Tumor/blood	2,2 ± 0,8	6,1 ± 0,5	1,8 ± 0,2	5,2 ± 0,2	4,6 ± 0,1
Опухоль/мышца Tumor/muscle	9,2 ± 0,2	8,4 ± 0,3	4,5 ± 0,6	9,1 ± 0,3	7,0 ± 0,1

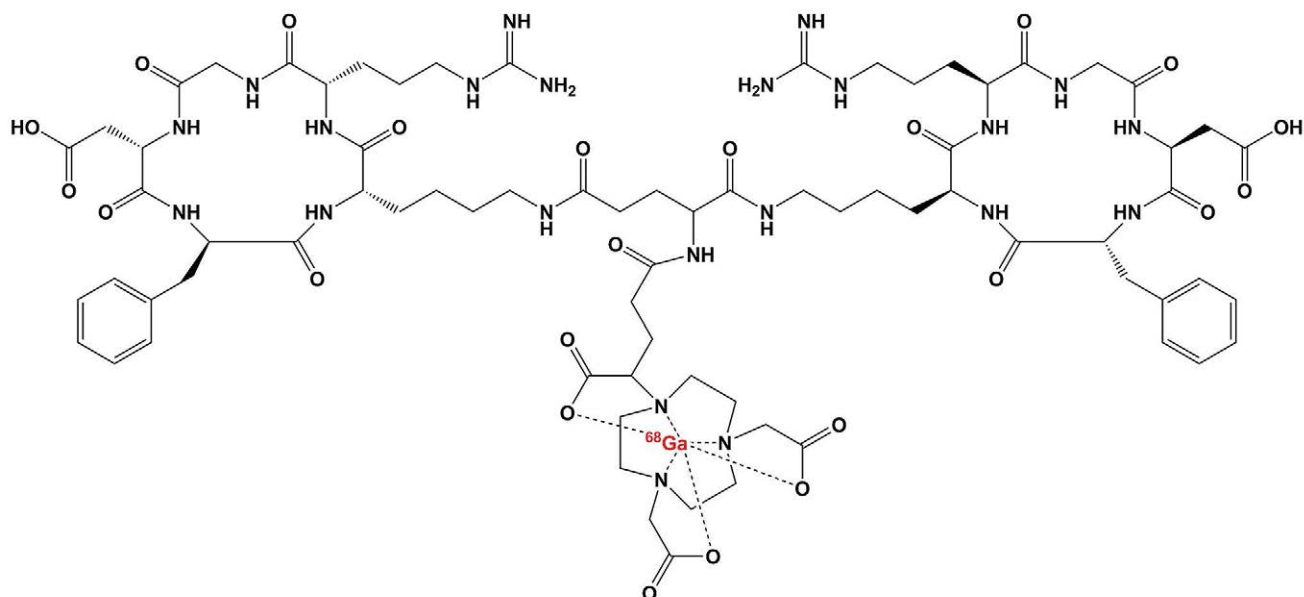


Рисунок 1. Структурная формула ^{68}Ga -RGD пептида

Figure 1. The chemical structure of [^{68}Ga]-RGD-peptide

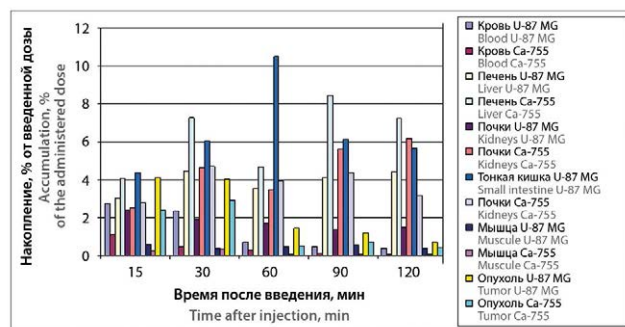


Рисунок 2. Накопление препарата в различных органах/тканях мышей после внутривенного введения РФЛП «Васкуляр, ^{68}Ga »

Figure 2. The accumulation of the radiopharmaceutical «Vascular, ^{68}Ga » in mice after intravenous injection

опухолевых очагов были практически одинаковы, что исключает возможность слишком раннего проведения исследования или зависимости полученных результатов от размера опухоли. Однако соотношения концентраций РФЛП в опухолевом очаге и нетаргетных тканях позволяют ожидать возможность визуализации таких образований при соответствующем подборе введенной активности, протокола ПЭТ сканирования и алгоритма обработки изображений.

Результаты ПЭТ исследования

Визуализация экспериментальных опухолевых очагов методом позитронно-эмиссионной томографии подтвердила результаты радиометрии образцов органов и тканей мышей с глиобласто-

мой U87 MG и аденокарциномой молочной железы Ca-755. Получено контрастное изображение, доказывающее гиперфиксацию препарата в патологическом очаге опухоли глиобластомы, которое позволяет визуализировать опухоль при помощи позитронно-эмиссионного томографа на протяжении как минимум 35 минут после введения РФЛП. Оценив результаты ПЭТ исследования мышей с аденокарциномой молочной железы, мы не обнаружили столь же значительного связывания РФЛП «Васкуляр, ^{68}Ga » с опухолью, что подтверждается результатами биораспределения, полученными методом радиометрии органов и тканей.

На рисунках 3 и 4 показаны изображения всего тела мыши с ксенографтом U 87 MG и Ca-755, полученные через 15 и 35 минут после введения РФЛП «Васкуляр, ^{68}Ga ».

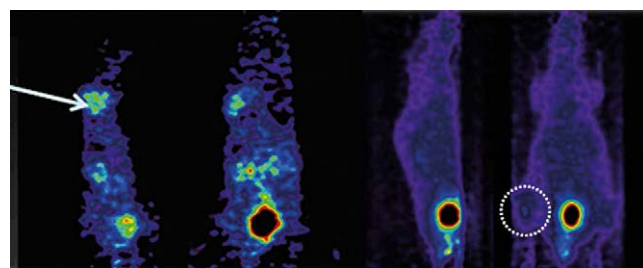


Рисунок 3. ПЭТ-изображение мыши с очагом глиобластомы U-87 MG (опухолевый очаг указан стрелкой) и аденокарциномой молочной железы Ca-755 (зона локализации опухолевого очага обозначена белой штриховой линией) через 15 мин после введения препарата

Figure 3. Small-animal PET studies of U-87 MG and Ca-755 tumor-bearing mice at 15 min post injection. Tumors are indicated by arrows (U-87 MG) and white dashed line (Ca-755)

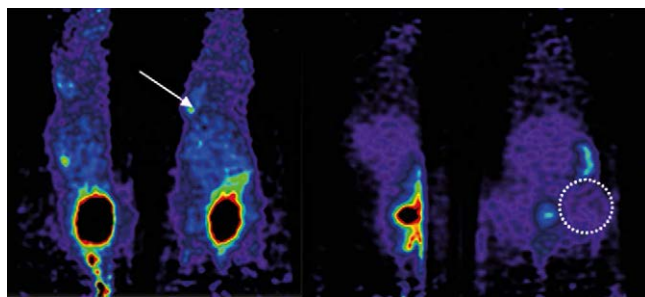


Рисунок 4. ПЭТ-изображение мыши с очагом глиобластомы U-87 MG (опухолевый очаг указан стрелкой) и аденокарциномы молочной железы Ca-755 (зона локализации опухолевого очага обозначена белой штриховой линией) через 35 мин после введения препарата «Васкуляр, ^{68}Ga »

Figure 4. PET image of a mouse with a focus of glioblastoma U-87 MG (the tumor focus is indicated by an arrow) and breast adenocarcinoma Ca-755 (the zone of localization of the tumor focus is indicated by a white dashed line) 35 minutes administration of the radiopharmaceutical «Vascular, ^{68}Ga »

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамика распределения РФЛП «Васкуляр, ^{68}Ga » в организме лабораторных животных характерна для поведения пептидов *in vivo*. Отмечена достоверная гиперфиксация радиофармпрепарата в очагах патологии. Накопление препарата в области опухолевого очага глиобластомы у мышей в среднем в 2 раза превышает таковое в опухолевых очагах аденокарциномы. Результаты *in vivo* ПЭТ визуализации экспериментальных опухолевых очагов хорошо коррелируют с данными радиометрии *ex vivo*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карамышева А. Ф. Механизмы ангиогенеза. *Биохимия*. 2008;73(7): 935–948.
2. Santulli G. Angiogenesis: Insights from a Systematic Overview. *Nova Science Publishers*, 2013. 346 p.
3. Debordeaux F., Chansel-Debordeaux L., Pinaquy J. B., Fernandez P., Schulz J. What about $\alpha_v\beta_3$ integrins in molecular imaging in oncology? *Nucl. Med. Biol.* 2018;62–63:31–46. Doi: 10.1016/j.nucmedbio.2018.04.006.
4. Chen H., Niu G., Wu H., Chen X. Clinical Application of Radiolabeled RGD Peptides for PET Imaging of Integrin $\alpha_v\beta_3$. *Theranostics*. 2016;6(1): 78–92. Doi: 10.7150/thno.13242.
5. Рудас М. С., Насникова И. Ю., Матякин Г. Г. Позитронно-эмиссионная томография в клинической практике. Учебно-методическое пособие. М.: Центральная клиническая больница УДП РФ, 2007. 53 с.
6. Rösch F. (68)Ge/(68)Ga generators: past, present, and future. *Recent Results Cancer Res.* 2013;194:3–16. Doi: 10.1016/j.apradiso.2012.10.012.
7. Ларенков А. А., Кодина Г. Е., Брускин А. Б. Радионуклиды галлия в ядерной медицине: радиофармацевтические препараты на основе изотопа ^{68}Ga . *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2011;56(5):56–73.
8. Spang P., Herrmann C., Roesch F. Bifunctional Gallium – 68 Chelators: Past, Present, and Future. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2016;46(5):373–394. Doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.04.003.
9. Бубенчиков В. Б., Марук А. Я., Брускин А. Б., Кодина Г. Е. Исследование комплексов производных RGD-пептидов с ^{68}Ga . *Радиохимия*. 2016;58(5):437–442.
10. Isal S., Pierson J., Imbert L. et al. PET imaging of ^{68}Ga -NODAGA-RGD, as compared with ^{18}F -fluorodeoxyglucose, in experimental rodent models of engrafted glioblastoma. *EJNMMI Res.* 2018;8(1):51. Doi:10.1186/s13550-018-0405-5.

REFERENCES

1. Karamysheva A. F. The mechanisms of angiogenesis. *Biokhimiya = Biochemistry (Moscow)*. 2008;73(7):935–948. (In Russ.).
2. Gaetano Santulli. Angiogenesis: Insights from a Systematic Overview. *Nova Science Publishers*, 2013. 346 p.
3. Debordeaux F., Chansel-Debordeaux L., Pinaquy J. B., Fernandez P., Schulz J. What about $\alpha_v\beta_3$ integrins in molecular imaging in oncology? *Nucl. Med. Biol.* 2018;62–63:31–46. Doi: 10.1016/j.nucmedbio.2018.04.006.
4. Chen H., Niu G., Wu H., Chen X. Clinical Application of Radiolabeled RGD Peptides for PET Imaging of Integrin $\alpha_v\beta_3$. *Theranostics*. 2016;6(1): 78–92. Doi: 10.7150/thno.13242.
5. Rudas M. S., Nasnikova I. Yu., Matyakin G. G. Positron emission tomography in clinical practice. Educational and methodological guide. Moscow: *Central'naya klinicheskaya bol'nica UDP RF*, 2007. 53 p. (In Russ.).
6. Rösch F. (68)Ge/(68)Ga generators: past, present, and future. *Recent Results Cancer Res.* 2013;194:3–16. Doi: 10.1016/j.apradiso.2012.10.012.
7. Larenkov A. A., Kodina G. E., Bruskin A. B. Gallium radionuclides in nuclear medicine: radiopharmaceuticals based on ^{68}Ga . *Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'*. 2011;56(5):56–73. (In Russ.).
8. Spang P., Herrmann C., Roesch F. Bifunctional Gallium – 68 Chelators: Past, Present, and Future. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2016;46(5):373–394. Doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.04.003.
9. Bubenshchikov V. B., Maruk A. Ya., Bruskin A. B., Kodina G. E. Research of complexes of ^{68}Ga RGD-peptides derivatives. *Radiokhimiya*. 2016;58(5):437–442. (In Russ.).
10. Isal S., Pierson J., Imbert L. et al. PET imaging of ^{68}Ga -NODAGA-RGD, as compared with ^{18}F -fluorodeoxyglucose, in experimental rodent models of engrafted glioblastoma. *EJNMMI Res.* 2018;8(1):51. Doi:10.1186/s13550-018-0405-5.