

УДК 54.062; 615.074; 615.033

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МЕЧЕНОГО ЙОДОМ-123 ПЕПТИДНО-БЕЛКОВОГО ПРЕПАРАТА ЦЕЛЛЕКС У КРЫС

И. Н. Уракова^{1*}, О. Н. Пожарицкая¹, В. Ю. Сухов², М. Н. Макарова¹, А. Н. Шиков¹, В. Г. Макаров¹

Резюме. Целью данной работы было изучение распределения в органах и тканях комплексного пептидно-белкового препарата Целлекс, меченого радиоизотопом ¹²³I, при однократном внутривенном введении лабораторным животным и его накопление. После однократного внутривенного введения препарата Целлекс, меченого ¹²³I, крысам установлено, что препарат характеризуется быстрым поступлением в ткани и органы. Наибольшее содержание Целлекса во всех органах и тканях наблюдалось через 15 мин после введения. Установлено, что Целлекс проникает через гематоэнцефалический барьер. В головном мозге накапливается около 6% от введенного препарата, что составляет 10% от общего количества, обнаруженного во всех органах через 15 мин после введения.

Ключевые слова: белково-пептидный препарат, радиоактивная метка ¹²³I, внутривенное введение, распределение препарата в органах и тканях.

DISTRIBUTION OF THE LABELED [¹²³I] PEPTIDE-PROTEIN DRUG CELLEX IN RATS

I. N. Urakova^{1*}, O. N. Pozharitskaya¹, V. J. Sukhov², M. N. Makarova¹, A. N. Shikov¹, V. G. Makarov¹

Abstract. The aim of this work was to study the distribution of the labeled ¹²³I peptide-protein drug Cellex in organs and tissues of rats after single intravenous injection and accumulation. After a single intravenous injection of radiolabeled [¹²³I]Cellex it was found that the drug is characterized by rapid distribution into tissues and organs. The highest content of the drug in all organs and tissues was observed in 15 minutes after its administration. It was established that the drug penetrates the blood-brain barrier and about 6% of the drug accumulates in the brain, which is 10% of the total amount of the drug found in all organs in 15 minutes after administration.

Keywords: protein-peptide medicine, radioactive label ¹²³I, intravenous administration, distribution in organs and tissues.

1 – ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г.п. Кузьмолловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245

2 – ФГБВОУ ВО «Военно-Медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерство обороны Российской Федерации, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

1 – St.-Petersburg Institute of Pharmacy, 3, Zavodskaya str., Kuzmolovsky settlement, Vsevolozhsky district, Leningrad region, 188663, Russia

2 – S. M. Kirov Military Medical Academy (MMA), 6, Lebedeva str., St.Petersburg, 194044, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: info@doclinika.ru
Тел.: 8 (812) 603 24 32

ВВЕДЕНИЕ

Целлекс – лекарственный препарат, представляющий собой органоспецифический белково-пептидный комплекс, содержащий средне- и низкомолекулярные протеины с молекулярной массой от 5 до 200 кДа, полученный из эмбриональной мозговой ткани свиней. Прямое нейрорепаративное действие Целлекса проявляется в восстановлении регенеративного потенциала клеток мозга (стимуляция экспрессии нейрональных генов, миграция нейрональных стволовых клеток и нейробластов к очагу повреждения, эпигенетическая активация теломераз и увеличение «лимита» Хейфлика) за счет наличия органо- и тканеспецифических сигнальных белков – факторов роста и дифференцировки нервных клеток, сигнальных молекул и регуляторных полипептидов [1]. Целлекс эффективен при коррекции постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта [2].

В настоящее время препарат применяют при острых нарушениях мозгового кровообращения в остром и раннем реабилитационном периоде течения заболевания, в составе комплексной терапии [3].

Экспериментальное изучение фармакокинетических свойств лекарственных препаратов на животных является обязательным этапом для внедрения в медицинскую практику [4].

Сложность изучения фармакокинетики и распределения в органах и тканях препаратов, содержащих нуклеиновые кислоты, белки и пептиды, обусловлена: а) гидролизом компонентов препарата; б) низкой селективностью детекции компонентов вводимого в организм белкового комплекса вследствие наличия собственных белков в организме млекопитающих. Другая проблема связана с тем, что объемная метка (часто флуоресцентная), вводимая в пептид, может существенно изменить его фармакокинетику [5, 6].

Современные достижения молекулярной биологии и развитие высокочувствительных методов положили начало новому направлению – визуализации индивидуальных молекул у экспериментальных животных. Визуализация *in vivo* позволяет в приближенных к физиологическим условиям не инвазивно получить изображение и наблюдать динамику молекулярных событий на уровне целого организма [7–11].

В последние годы произошли существенные изменения в области разработки новых систем микромасштабной визуализации с пространственным разрешением и чувствительностью, которые позволяют работать с мелкими лабораторными животными, такими как мыши и крысы. Интересным и перспективным в доклинической и клинической практике является внедрение методов, детектирующих ионизирующую радиацию, в частности позитронно-эмиссионная томографии (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томографии (ОФЭКТ) для визуализации *in vivo* [8–10].

ПЭТ и ОФЭКТ позволяют обнаруживать и осуществлять непрерывный мониторинг меченых радиоактивными изотопами пептидов, молекул лекарственных веществ и других молекул в дозах, не имеющих фармакологических побочных эффектов.

Доклиническая визуализация играет ключевую роль в разработке молекулярно-таргетной терапии при создании новых лекарственных препаратов и определении безопасности и эффективности лекарственных препаратов. Одна из основных областей применения ОФЭКТ – проверка связывания меченых лекарственных веществ со специфическими мишенями с последующим определением их распределения в организме и фармакокинетики [9, 12–14]. Этот подход также информативен при проверке целевой доставки и специфичности новых терапевтических лекарственных препаратов или радиофармацевтических средств [15].

ОФЭКТ применяли для изучения связывания меченого йодобензамида радионуклидом [^{123}I] с D2-рецептором дофамина в мозге крысы после специфической терапии [16]. При изучении противоопухолевых липосом, меченых технецием $^{99\text{m}}$ показана их перспективность при противоопухолевой локальной терапии [17]. Конъюгаты сополимера гидроксиметаакриламида с D-аспарагиновой кислоты октапептида меченые [^{125}I] при изучении фармакокинетики и биораспределения после внутривенного введения мышам показали высокую эффективность при лечении экспериментального остеопороза и других болезней опорно-двигательного аппарата [18]. Мечение радиоизотопом [^{123}I] использовали в исследованиях по изучению фармакокинетики аналогов натрийуретического пептида предсердий. После внутривенного введения кроликам препаратов с удельной радиоактивностью 15 МБк/кг и проведения

сцинтиграфии всего тела с помощью гамма-камеры установили, что накопление и выделение препаратов осуществляется почками [19]. В работе по изучению распределения меченого [^{125}I] альфа-фетопротеина человека после его внутривенного введения мышам было установлено, что максимальное накопление альфа-фетопротеина в разных тканях и органах животных наблюдается, как правило, через 5 ч после введения. Затем этот белок постепенно выводится из организма. В печени, кишечнике и крови животных [^{125}I]-альфа-фетопротеин сохраняется в течение, по крайней мере, 3 суток [20].

Таким образом, анализ литературных данных показал, что применение ОФЭКТ для изучения фармакокинетики и распределения лекарственных веществ в органах и тканях является апробированным подходом при доклиническом изучении лекарственных веществ белковой природы.

Целью данной работы было изучение фармакокинетики, распределения и накопления в органах и тканях комплексного пептидно-белкового препарата Целлекс, меченого радиоизотопом [^{123}I], при однократном внутривенном введении лабораторным животным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служил препарат Целлекс (с. 003010617, срок годности до 06.2019, производство АО «Фарм-Синтез», г. Москва, Россия).

Оборудование и методы

В работе использовали следующее оборудование: однофотонный эмиссионный компьютерный томограф E. Cam Var Angle (Siemens AG, Германия) и дозкалибратор ATOMLAB-100 (Biodex Medical Systems, Inc., США).

Получение меченого [^{123}I]-Целлекс

Йодирование проводили с использованием йодогена по протоколу Thermo Fisher Scientific. Нейтрализацию осуществляли радиоактивным йодом NaI^{123} в 0,01 М растворе NaOH (АО Радиевый институт им. В. Г. Хлопина, Санкт-Петербург). Не связавшийся йод и окислитель удаляли центрифугированием на микроколонках с сефадексом G-15. Радиохимическую чистоту меченого [^{123}I] Целлекса подтверждали методами тонкослойной хроматографии и электрофореза в полиакриламидном геле с SDS с последующим анализом радиоактивности фракций в сцинтилляционной камере.

Биологический эксперимент

Исследование проведено на 24 аутбредных самцах крыс, полученных из питомника лабораторных животных АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», в возрасте 13–

15 недель и массой к началу исследования 315–385 г. Лабораторные животные содержались в стандартных условиях вивария со световым режимом 12 часов света и 12 часов темноты на полнораціонной сбалансированной по содержанию питательных веществ диете для лабораторных животных (по ГОСТ Р 50258-92). Эксперименты выполнены согласно методическим руководствам и нормативным документам, правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ Р 53434-2009), согласованном с «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» и одобрены на заседании биоэтической комиссии СПб «Института фармации».

¹²³I-Целлекс с активностью от 2,0 до 3,0 МБк вводили голодавшим в течение 8 часов животным однократно в хвостовую вену через флексию. Образцы органов крыс (мозг, легкие, печень, почки, тимус, поджелудочная железа, селезенка) отбирали после эвтаназии животных путем передозировки средства для наркоза с последующей цервикальной дислокацией через 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 4 и 6 часов после введения препарата. Тела животных и свежееотобранные образцы анализировали с использованием статической сцинтиграфии на двухпротекторном томографе E. Cam Var Angle и дозкалибраторе ATOMLAB-100.

Сцинтиграфия всего тела

С целью выявления основных «органов-мишеней» с наибольшим накоплением меченого препарата через 10–15 мин после его введения проводили запись диагностической информации при статическом исследовании методом полипозиционной гамма-сцинтиграфии на томографе в течение 600 секунд с получением планарных изображений, позиционируя детекторы томографа на $0 \pm 10^\circ$ (передняя проекция) и $180 \pm 10^\circ$ (задняя проекция). Использовали матрицу 64x64 пикселей, Zoom=2. На каждую проекцию набирали не менее 100 тыс. импульсов. При обработке полученных данных очерчивали «зоны интереса» над областями интереса всей матрицы изображения, головы, щитовидной железы, средостения (сердца), легкого, печени, почки, селезенки, мочевого пузыря и мягких тканей. На основании полученных данных по каждой зоне вычисляли коэффициенты в абсолютных единицах, отражающие накопление препарата в каждой из «зон интереса» по сравнению с общим счетом матрицы, соответствующим уровню накопления во всем организме животного.

Радиометрия органов и тканей

Свежееотобранные образцы органов и тканей изучали методом радиометрии с получением абсолютного счета в импульсах, в сравнении с результатами радиометрии шприца с препаратом, меченым ¹²³I, перед введением животному.

Радионуклиды, обладающие гамма-излучением, регистрировали по характерным для них линиям гамма-излучения.

Распределение препарата в органах рассчитывали как процент от введенной дозы препарата, меченого ¹²³I, на 1 г органа [21].

$$\% \text{ от введенного} = \frac{I_1}{I_0 \cdot m_1} \cdot 100, \quad (1)$$

где I_1 – абсолютное число импульсов, измеренное в органе; I_0 – общее число импульсов введенного препарата; m_1 – масса органа, г.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007.

Для статистической оценки различий между концентрациями действующего вещества и фармакокинетическими параметрами был применен парный двухвыборочный t-тест для средних (оценку проводили при уровне достоверности 95%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди наиболее распространенных γ -радиоактивных изотопов прежде всего следует отметить изотопы йода (¹³³I, ¹³¹I, ¹²³I, ¹²⁵I). В клинических исследованиях для терапии применяется ¹³¹I [3, 11], поскольку он характеризуется высокоэнергетической γ -эмиссией ($E_{\max} = 0,81$ мэВ) и относительно малым периодом полураспада (семь суток). Гамма-излучение ¹²³I обладает меньшей энергией; его период полураспада составляет 13 часов, вследствие чего он предпочтительнее для радиодиагностики, чем для терапии. Введение в молекулы белков и пептидов радиоизотопов йода (радиойодирование) может осуществляться прямым или непрямым способом. В первом случае объектом йодирования являются ароматические ядра аминокислот, в первую очередь тирозина. Источником частицы I⁺ является раствор йодида натрия, на который воздействуют различные окислители – хлорамин Т, пероксидаза, йодоген, электрический ток и другие. Во втором случае к N-концу исходного полипептида либо присоединяют специально приготовленный аминокислотный остаток, который затем легко йодируется, либо присоединяют заранее меченый фрагмент.

В качестве реактива выбора при йодировании выбрали йодоген, поскольку по сравнению с другими применяемыми для этих целей окислителями (например – с хлорамин Т) йодоген в наименьшей степени вызывает денатурацию белка. Кроме того, йодоген не растворим в воде, и, таким образом, в отличие от других окислителей, не попадает в образец и не тре-

бует дополнительных стадий очистки. Принцип метода заключается в том, что йодоген окисляет I до I⁺, который встраивается в ОН-группу в орто-положении тирозина.

Радиохимическую чистоту меченого ¹²³I Целлекса определяли методом тонкослойной радиохроматографии на пластинах Silica gel с использованием в качестве хроматографической системы смесь 50% водного этанола с ацетонитрилом в соотношении 2:1 с добавкой 0,1% радиоактивного NaI и электрофореза с последующим анализом радиоактивности с помощью сцинтилляционного сканирующего счетчика. Радиохимическая чистота полученного препарата ¹²³I-Целлекс составила не менее 98%.

Раствор ¹²³I-Целлекс для введения лабораторным животным имел следующие характеристики: pH 7,3; удельная радиоактивность 350 МБк в 1,1 мл; концентрация Целлекса 0,95–1,0 мг/мл; концентрация альбумина 0,2 мг/мл.

Распределение меченого препарата в органах и тканях

Изучение тканевой доступности лекарственных средств является важным этапом при проведении фармакокинетических исследований. Основным результатом процессов распределения является транспорт лекарственного средства в зону действия, где оно взаимодействует со структурами, определяющими эффект препарата.

В настоящем исследовании методом радиометрии было изучено распределение меченого препарата Целлекс в головном мозге, печени, почках, лег-

ких, селезенке, тимусе, мочевом пузыре и поджелудочной железе после однократного внутривенного введения.

Распределение препарата Целлекс, меченого ¹²³I, у нормальных здоровых крыс, визуализированное с использованием гамма-камеры, показано на рисунке 1.

Соответствующие значения радиоактивности были определены в «зонах интереса» в проекции (1) головы/головного мозга, (2) щитовидной железы, (3) легкого, (4) средостения/сердца, (5) селезенки, (6) печени, (7) почки, (8) мягких тканей/мышцы конечности и (9) мочевого пузыря.

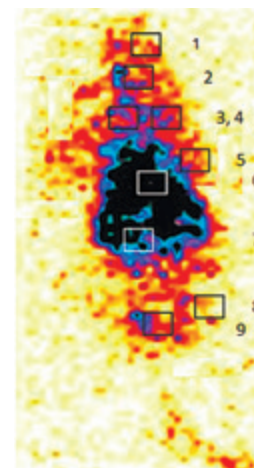


Рисунок 1. Распределение препарата Целлекс, меченого ¹²³I, в органах и тканях крыс через 15 мин после внутривенного введения в хвостовую вену

При проведении фармакокинетических исследований белков, меченных радиоактивной меткой, важно дифференцировать радиоактивность, источником которой является непосредственно меченый белок, и излучение свободных молекул радиоактивного йода, возникающих при распаде меченого белка. Поскольку свободные молекулы йода преимущественно накапливаются в щитовидной железе, тот факт, что в нашем исследовании активность препарата в этом органе составляла не более 2% от введенной дозы, свидетельствует о высокой стабильности меченого белка. Таким образом, полученные при измерении радиоак-

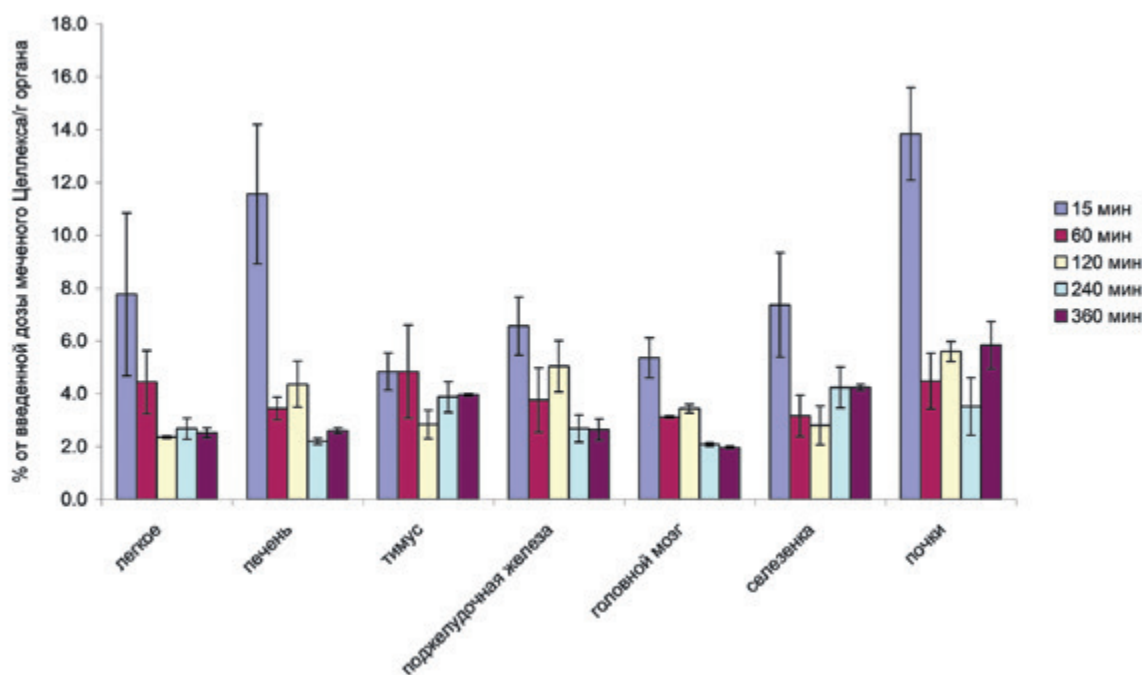


Рисунок 2. Распределение препарата Целлекс, меченого ¹²³I, в органах и тканях после внутривенного введения крысам

тивности данные говорят о распределении в тканях и органах именно препарата.

Картина распределения, наблюдаемая при скинтиграфическом исследовании соответствовала данным, полученным при инвазивной радиометрии после эктаназии крыс в разные временные интервалы (рисунок 2).

Данные, представленные на рисунке 2, демонстрируют наибольшее накопление препарата в органах и тканях через 15 мин после его введения.

Максимальное накопление препарата наблюдалось в почках (14%), что составило около 25% от общего количества препарата, обнаруженного во всех органах через 15 минут после введения. В головном мозге было детектировано около 10% от общего количества препарата, обнаруженного во всех органах через 15 мин после введения (рисунок 2).

Таким образом, после введения исследуемого препарата наблюдается быстрое (в течение 15 мин) его поступление в органы и ткани. После введения препарата его наибольшее количество наблюдается в печени и почках. Затем происходит уменьшение содержания препарата в органах и тканях. Повторное увеличение содержания препарата в некоторых органах и тканях (печень, почки) через 360 мин свидетельствует о появлении в органах его метаболитов.

Радиоактивность в проекции почек и печени появилась вскоре после внутривенного введения препарата, меченого ^{123}I . Значительная активность мочи в мочевом пузыре, визуализированная при помощи гамма-камеры (рисунок 1), позволила предположить, что почки являются главным выделительным путем для препарата. Изучение распределения и скинтиграфическая оценка белково-пептидного комплекса Целлекс, меченого ^{123}I , также показало значительное присутствие в печени, легких и селезенке.

Установлено, что препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и обнаруживается в головном мозге (рисунки 2, 3). Динамика изменения содержания препарата Целлекс, меченого ^{123}I , в головном мозге крыс после однократного введения имеет схожий характер с общей картиной поступления в другие органы и ткани и его последующего выведения (рисунок 3). Препарат быстро поступает в головной мозг. Фармакокинетическая кривая носит двухфазный характер, первый максимум содержания препарата в головном мозге наблюдается через 15 мин после введения и составляет 25 единиц абсолютных значений импульсов/г органа, второй максимум – через 2 ч и составляет около 15 единиц абсолютных значений импульсов/г органа. Далее наблюдается постепенное снижение содержания препарата, что свидетельствует о попадании в мозг вторичных метаболитов Целлекса.

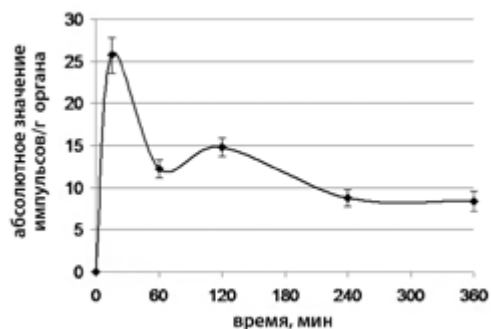


Рисунок 3. Кривая препарата Целлекс, меченого ^{123}I , в зависимости от времени в головном мозге при однократном внутривенном введении крысам ($n=3$, $\bar{X} \pm S\bar{X}$)

Таким образом, на основании скинтиграфического исследования основными органами-мишенями, представляющими «зоны интереса», максимально накапливающими препарат и, соответственно, представляющими клиническую значимость, были: головной мозг, печень, почки, селезенка, легкие, тимус и поджелудочная железа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые изучено распределение в органах и тканях комплексного белково-пептидного препарата Целлекс, меченного радиоизотопом ^{123}I .

После однократного внутривенного введения крысам препарата Целлекс, меченого ^{123}I , установлено, что кинетика препарата характеризуется быстрым поступлением в ткани и органы. Наибольшее содержание препарата во всех органах и тканях наблюдалось через 15 минут после его введения.

Максимальный процент накопления препарата наблюдается в почках – 14% от введенного препарата, что составляет около 25% от общего количества препарата, обнаруженного во всех органах через 15 минут после введения.

В головном мозге накапливается около 6% от введенного препарата, что составляет 10% от общего количества препарата, обнаруженного во всех органах через 15 минут после введения и указывает на его проникновение через ГЭБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пизова Н. В., Соколов М. А., Измайлов И. А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 5. С. 22–26. [Pizova N. V., Sokolov M. A., Izmajlov I. A. Celleks v lechenii bol'nyh s ostrym narusheniem mozgovogo krovoobrashcheniya: rezul'taty rossijskogo mnogocentrovogo sravnitel'nogo otkrytogo klinicheskogo issledovaniya // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. [Cellex in the treatment of patients with acute cerebrovascular

- accident: the results of a Russian multicenter comparative open clinical study // *Journal of Neurology and Psychiatry*. S. Korsakov.] 2014. T. 114. № 5. P. 22–26.]
2. Кулеш А. А., Шестаков В. В. Постинсультные когнитивные нарушения и возможности терапии препаратом целлекс // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2016. Т. 116. № 5. С. 38–42. [Kulesh A. A., Shestakov V. V. Postinsul'tnyye kognitivnye narusheniya i vozmozhnosti terapii preparatom celleks // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S. S. Korsakova*. [Post-stroke cognitive impairment and the possibility of treatment with Cellex // *Journal of Neurology and Psychiatry*. S. S. Korsakov.] 2016. T. 116. № 5. P. 38–42.]
 3. Регистр Лекарственных Средств России РЛС. [Registru Lekarstvennykh Sredstv Rossii RLS.] [Register of Medicinal Products of Russia Radar.] Available at: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_49945.htm (accessed 26.01.2018).
 4. Федеральный закон 361-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010. [Federal'nyy zakon 361-FZ «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv» ot 12.04.2010.] [Federal Law 361-FZ "On Circulation of Medicines" dated April 12, 2010.] Available at: <https://rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html> (accessed 26.01.2018).
 5. Kuil J., Velders A. H., Van Leeuwen F. W. B. Multimodal tumor-targeting peptides functionalized with both a radio- and a fluorescent-label // *Bioconjugate Chem.* 2010. V. 21. P. 1709–1719.
 6. Kuil J., Buckle T., Oldenburg J., Yuan H., Borowsky A. D., Josephson L., Van Leeuwen F. W. Hybrid peptide dendrimers for imaging of chemokine receptor 4 (CXCR4) expression // *Molecular pharmaceutics*. 2011. V. 8. P. 2444–2453.
 7. Кучмий А. А., Ефимов Г. А., Недоспасов С. А. Методы молекулярной визуализации *in vivo* // *Биохимия*. 2012. Т. 77. С. 1603–1620. [Kuchmij A. A., Efimov G. A., Nedospasov S. A. Metody molekulyarnoy vizualizatsii *in vivo* // *Biohimiya*. [Metody molekulyarnoy vizualizatsii *in vivo* // *Biohimiya*.] 2012. T. 77. S. 1603–1620.]
 8. Гранов А. М., Тютин Л. А., Станжевский А. А., Костеников Н. А., Панфиленко А. Ф. Разработка и внедрение в клиническую практику новых туморотропных радиофармпрепаратов – важнейший аспект использования достижений ядерной медицины в онкологической клинике // *Лучевая диагностика и терапия*. 2012. № 4. С. 11–21. [Granov A. M., Tyutin L. A., Stanzhevskij A. A., Kostenikov N. A., Panfilenko A. F. Razrabotka i vnedrenie v klinicheskuyu praktiku novykh tumorotropnykh radiofarmpreparatov – vazhnejshij aspekt ispol'zovaniya dostizhenij yadernoj mediciny v onkologicheskoy klinike // *Luchevaya diagnostika i terapiya*. [The development and introduction of new tumor-tropic radiopharmaceuticals into clinical practice is the most important aspect of using the achievements of nuclear medicine in the oncological clinic. *Radiology and Treatment*.] 2012. № 4. С. 11–21.]
 9. Meikle S. R., Kench P., Kassiou M., Banati R. B. Small animal SPECT and its place in the matrix of molecular imaging technologies // *Physics in medicine and biology*. 2005. V. 50(22). P. R45–R61.
 10. Khalil M. M., Tremoleda J. L., Bayomy T. B., Gsell W. Molecular SPECT Imaging: An Overview // *International journal of molecular imaging*. 2011. V. 2011. P. 15.
 11. Van der Have F., Vastenhout B., Ramakers R. M., Branderhorst W., Kraaij G. J., Staelens S. G., Beekman F. J. U-SPECT-II: An ultra-high-resolution device for molecular small-animal imaging // *Journal of Nuclear Medicine*. 2009. V. 50(4). P. 599–605.
 12. Burvenich I. J., Schoonooghe S., Blanckaert P., Bacher K., Vervoort L., Coene E., Mertens N., De Vos F., Slegers G. Biodistribution and planar gamma camera imaging of (123)I- and (131)I-labeled F(ab')₂ and Fab fragments of monoclonal antibody 14C5 in nude mice bearing an A549 lung tumor // *Journal of Nuclear Medicine*. 2007. V. 34. T. 3. P. 257–265.
 13. Merkel O. M., Librizzi D., Pfestroff A., Schurrat T., Béhé M., Kissel T. *In vivo* SPECT and real-time gamma camera imaging of biodistribution and pharmacokinetics of siRNA delivery using an optimized radiolabeling and purification procedure // *Bioconjugate chemistry*. 2009. V. 20(1). P. 174–182.
 14. Williams S. P. Tissue distribution studies of protein therapeutics using molecular probes: molecular imaging // *AAPS J.* 2012. V. 14. T. 3. P. 389–399.
 15. Refai E., Jonsson C., Andersson M., Jacobsson H., Larsson S., Kogner P., Hassan M. Biodistribution of liposomal 131I-VIP in rat using gamma camera // *Nuclear medicine and biology*. 1999. V. 26(8). P. 931–936.
 16. Nikolaus S., Larisch R., Wirrwar A., Jamdjeu-Nouné M., Antke C., Beu M., Müller H. W. [123I]iodobenzamide binding to the rat dopamine D receptor in competition with haloperidol and endogenous dopamine – an *in vivo* imaging study with a dedicated small animal SPECT // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2005. V. 32 (11). P. 1305–1310.
 17. Bao A., Phillips W. T., Goins B. et al. Potential use of drug carried-liposomes for cancer therapy via direct intratumoral injection // *International Journal of Pharmaceutics*. 2006. V. 316(1-2). P. 162–169.
 18. Wang D., Sima M., Mosley R. L., Davda J. P., Tietze N., Miller S. C., Kopeček J. Pharmacokinetic and biodistribution studies of a bone-targeting drug delivery system based on N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide Copolymers // *Molecular Pharmaceutics*. V. 3(6). P. 717–725.
 19. Wolf H., Marschall F., Scheffold N., Clausen M., Schramm M., Henze E. Iodine-123 labelling of atrial natriuretic peptide and its analogues: initial results // *European journal of nuclear medicine*. 1993. V. 20(4). P. 297–301.
 20. Северин С. Е., Кулаков В. Н., Москалева Е. Ю., Северин Е. С., Слободяник И. И., Климова Т. П. Распределение меченого йодом-125 альфа-фетопротейна в организме животных и его накопление в ткани опухоли // *Вестник РАМН*. 2012. № 4. С. 11–15. [Severin S. E., Kulakov V. N., Moskaleva E. YU., Severin E. S., Slobodyanik I. I., Klimova T. P. Raspređenje mechenogo jodom-125 al'fa-fetoproteina v organizme zhivotnyh i ego nakoplenie v tkani opuholi // *Vestnik RAMN*. [Distribution of iodine-labeled-125 alpha-fetoprotein in the organism of animals and its accumulation in the tumor tissue // *Herald of the Russian Academy of Medical Sciences*.] 2012. № 4. С. 11–15.]
 21. Bayrak E., Lambrecht F. Y., Durkan K., Yilmaz O. *In vitro* evaluation, biodistribution in rats of radiolabeled raloxifene // *Applied radiation and isotopes*. 2010. V. 68(1). P. 33–36.