

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13551-60>

Научная статья

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ И КИНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К ЭЛЕМЕНТАМ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННОЙ СТРОМЫ И ИЗОТОПА ЛЮТЕЦИЯ 177

© А.П. Трашков^{1,2}, Т.Д. Гаглоева^{1,2}, А.И. Будько¹, О.И. Тимаева², М.Ю. Копаева², А.Б. Черепов², Н.В. Цыган^{1,3}, А.А. Станжевский^{1,4}, А.Г. Васильев⁵, М.А. Пахомова⁵, Д.Н. Майстренко⁴, К.А. Сергунова², Д.С. Сысоев⁴, С.В. Шатик⁴, Д.О. Антуганов⁴, А.Л. Коневега^{1,2}

¹ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская обл., г. Гатчина, Россия;

² Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия;

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Трашков А.П., Гаглоева Т.Д., Будько А.И., Тимаева О.И., Копаева М.Ю., Черепов А.Б., Цыган Н.В., Станжевский А.А., Васильев А.Г., Пахомова М.А., Майстренко Д.Н., Сергунова К.А., Сысоев Д.С., Шатик С.В., Антуганов Д.О., Коневега А.Л. Исследование биораспределения и кинетических характеристик радиофармацевтического лекарственного препарата на основе биспецифических антител к элементам опухоль-ассоциированной стромы и изотопа лютеция 177 // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 51–60.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13551-60>

Проведены работы по изучению биораспределения и кинетических характеристик потенциального таргетного биспецифического радиофармацевтического лекарственного препарата для лечения злокачественных новообразований различного гистологического типа и локализации с экспрессией мембранного гликопротеина 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) и мембранного протеина, рецептора группы фактора некроза опухоли (glucocorticoid Induced Tumor Necrosis Factor Receptor) – ¹⁷⁷Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR.

В результате исследования была воспроизведена модель канцерогенеза: аденокарцинома толстой кишки мышей (АКАТОЛ) с экспрессией зеленого флуоресцентного белка (eGFP) – CT26 EGFP и дополнительной экспрессией CTLA4 и GITR путем прямой субкутанной трансплантации клеток новообразования мышам линии BALB/c.

Было показано удовлетворительное накопление в области роста экспериментальной опухоли при проведении прямой радиометрии и быстрое выведение из организма подопытных животных, преимущественно через мочевыделительную систему.

Результаты исследования могут быть внедрены в практику научной работы по разработке лекарственных средств и являются основанием для проведения расширенного углубленного исследования и оценки механизмов таргетного действия исследуемых радиофармацевтических лекарственных препаратов.

Ключевые слова: биспецифическое антитело к CTLA4 и GITR с радионуклидом ¹⁷⁷Lu; экспериментальные исследования; кинетическая характеристика препарата; биораспределение; опухоль; мыши; внутривенное введение.

Поступила: 24.08.2022

Одобрена: 12.09.2022

Принята к печати: 28.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13551-60>

Research Article

BIODISTRIBUTION AND KINETIC CHARACTERS OF RADIOPHARMACEUTICAL MEDICATION BASED ON BIOSPECIFIC ANTIBODIES TO TUMOR-ASSOCIATED STROMA ELEMENTS AND ^{177}Lu TCIUM

© Alexander P. Trashkov^{1,2}, Tamara D. Gagloeva^{1,2}, Alexander I. Budko¹, Olyesya I. Timaeva², Marina Yu. Kopaeva², Anton B. Cherepov², Nikolay V. Tsygan^{1,2}, Andrei A. Stanzhevsky^{1,4}, Andrey G. Vasiliev⁵, Mariya A. Pahomova⁵, Dmitri N. Maistrenko⁴, Christina A. Sergunova², Dmitri S. Sysoev⁴, Sergei V. Shatic⁴, Dmitri O. Antuganov⁴, Andrei L. Konevega^{1,2}

¹ B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Leningrad Region, Gatchina, Russia;

² National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia;

³ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁴ A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia;

⁵ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Trashkov AP, Gagloeva TD, Budko AI, Timaeva OI, Kopaeva MYu, Cherepov AB, Tsygan NV, Stanzhevsky AA, Vasiliev AG, Pahomova MA, Maistrenko DN, Sergunova CA, Sysoev DS, Shatic SV, Antuganov DO, Konevega AL. Biodistribution and kinetic characters of radiopharmaceutical medication based on biospecific antibodies to tumor-associated stroma elements and ^{177}Lu TCIUM. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(5):51-60. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13551-60>

Biodistribution and kinetics were studied of potentially target biospecific radiopharmaceutical medication for the treatment of malignant tumors of various histologic type and location with expression of cytotoxic T-lymphocyte membrane associated glycoprotein 4 and glucocorticoid Induced Tumor Necrosis Factor Receptor) – ^{177}Lu -DOTA-anti-CTLA4-GITR. Colorectal cancer experimental model has been successfully reproduced by means of murine large intestine experimental adenocarcinoma cells (AKATOL) CT26 EGFR) direct transplantation. The model was characteristic of moderate growth rate and practically complete absence of metastatic spread. Immunohistochemical assay of tumor tissue has revealed satisfactory expression level of target antigens for the medication under study, i.e. cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (CTLA4) as well as membrane receptor of tumor necrosis factor group (GITR). This medication ^{177}Lu -DOTA-anti-CTLA4-GITR has been shown to store in the tumor tissue. Its major pathways out of the organism were through urinary system. On the other hand, the medication has also been demonstrated to store in non-target tissues, namely: kidneys, liver, large intestine. The results of this study may be used in preclinical studies of medications and serve as a basis for broader studies of ^{177}Lu -DOTA-anti-CTLA4-GITR and its safety.

Keywords: ^{177}Lu -DOTA-anti-CTLA4-GITR; experimental studies; medication's kinetic character; biodistribution; tumor; mice; intravenous injection.

Received: 24.08.2022

Revised: 12.09.2022

Accepted: 28.10.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на значительные усилия в области организации оказания медицинской помощи пациентам, широкое внедрение диспансеризации, разработку новых, информативных методов и комбинированных подходов к диагностике опухолевого процесса, внедрение высокотехнологичных методов в онкохирургии и лучевой терапии злокачественных новообразований, а также создание инновационных противоопухолевых препаратов, в том числе высокоселективно воздействующих на специфические мишени опухолевых клеток, значительного качественного прорыва в лечении онкологических заболеваний по большинству направлений не произошло, и удельный вес онкологической патологии в общей структуре заболеваемости, смертности и инвалидизации населения остается стабильно высоким [5].

Одним из главных факторов, определяющих наблюдаемую диспропорцию между предпринимаемыми усилиями и результатами терапии злокачественных новообразований, является недостаточное понимание патогенеза заболевания и, в частности, роли микроокружения в развитии опухолей, изменений их инвазивного и метастатического потенциалов, уклонения от действия элиминирующих факторов защитных систем организма [2, 3, 14] или быструю и качественную репарацию нанесенных повреждений и формирование феномена множественной лекарственной устойчивости [1]. Основу микроокружения опухоли, так называемой опухоль-ассоциированной стромы, составляют различные типы клеточных популяций соединительной ткани, кровеносные сосуды и клетки иммунной системы, «рекрутированные» опухолевыми клетками за счет изменения цитокиновой регуляции, прежде всего макрофаги и другие клетки иммунной системы [9, 15]. Работа этих клеток создает необходимые условия для оптимальной метаболической, инвазивной и пролиферативной активности опухолевых клеток. При этом ассоциированные с опухолью клетки полностью или частично не способны вы-

полнять свои основные физиологические функции и имеют отличный от неассоциированных с опухолевым процессом групп клеток качественный и количественный набор продуцируемых соединений и иной уровень экспрессии рецепторов на своей поверхности [10, 12–14].

Подобные фенотипические особенности элементов опухоль-ассоциированной стромы делают их перспективной целью для разработки таргетных соединений различного типа, в том числе радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) для направленного радиационного воздействия на микроокружение новообразования с целью ингибирования работы всей системы жизнеобеспечения опухоли, а также прямого поражения трансформированных клеток. Это направление радиофармакологии относительно молодое с высокими перспективами дальнейшего развития, особенно при терапии опухолей, обладающих множественной лекарственной устойчивостью к традиционным способам лечения.

Наше исследование посвящено ключевому разделу фармацевтической разработки противоопухолевого РФЛП, селективно связывающегося одновременно с двумя консервативными мишенями микроокружения опухоли, — экспериментальной оценке распределения препарата в организме животного и его кинетических особенностей (накопление в нецелевых органах, пути выведения из организма и динамика выведения).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования — радиофармацевтический лекарственный препарат на основе радионуклида ^{177}Lu и биспецифических антител к мембранному гликопротеину 4, ассоциированному с цитотоксическими Т-лимфоцитами (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4; CTLA4) и мембранному протеину, рецептору группы фактора некроза опухоли [glucocorticoid Induced Tumor Necrosis Factor Receptor (GITR или TNFRSF18)] — ^{177}Lu -DOTA-anti-CTLA4-GITR. Состав РФЛП приведен в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

Состав активных и вспомогательных компонентов радиофармацевтического лекарственного препарата ^{177}Lu -DOTA-anti-CTLA4-GITR (на мл)

Composition of active and accessory components in radiopharmacological medication ^{177}Lu -DOTA-anti-CTLA4-GITR (per ml)

Показатель / Parameter	Состав / Composition
Активные компоненты / Active components	^{177}Lu — не менее 1,5 МБк; таргетный носитель — антитело — 0,1 мг / ^{177}Lu — at least 1.5 MBq; target carrier — antibody — 0,1 mg
Вспомогательные компоненты / Accessory components	Натрия хлорид — 9 мг / Sodium Chloride — 9 mg Гентизинат натрия — 5 мг / Sodium Hensionate — 5 mg Вода для инъекций до 1 мл / Water for injections up to 1 ml

В качестве вещества-растворителя использовали 0,9 % раствор натрия хлорида (ООО «Гематек», Россия). Серия: 21250421.

Исследование проводили на 30 самцах лабораторных мышей линии BALB/c, полученных из специализированного питомника Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН. Подопытные животные находились на карантине в течение 14 сут с целью исключения из эксперимента животных с соматической и/или инфекционной патологией. На всем протяжении исследования ежедневно производился осмотр животных с оценкой их состояния: поведение, аппетит, масса тела, состояние шерсти, активность.

Содержание мышей соответствовало общепринятым правилам обращения с лабораторными животными в ходе научных экспериментов [4]. Ограничения в питании и питьевом режиме не вводились. Выведение животных из эксперимента осуществлялось путем введения высоких доз наркоза (Золетил, инъекционно). Все планируемые процедуры и манипуляции с использованием животных были предварительно согласованы с Комиссией по биоэтике НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ, и было получено положительное заключение (№ 04/1-КПБ-21 от 16 апреля 2021 г.).

Для моделирования злокачественного заболевания использовали клон экспериментальной аденокарциномы толстой кишки мышей (CT26 EGFR) из коллекции опухолевого материала НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ. Используемая модель опухолевого процесса является эквивалентной онкологическому заболеванию человека — колоректальному раку — и характеризуется высокой вероятностью успешной трансплантации, удовлетворительными темпами роста первичного опухолевого узла и умеренной активацией иммунной системы организма животного. Опухоль успешно используется в экспериментах по изучению механизмов канцерогенеза и доклиническому исследованию эффективности и безопасности противоопухолевых и антиметастатических лекарственных препаратов различных фармакологических групп [6–8, 11, 16, 17].

Опухолевые клетки CT26 EGFR вводили подопытным животным при помощи шприца в объеме 10^6 кл./мышь, субкутанно в подкожную клетчатку в области перехода правого бока на нижнюю конечность. В основную серию эксперимента были взяты образцы опухолевой ткани от мышей-доноров со второго пассажа, после верификации гистологического типа опухоли. Для этого при помощи иммуногистохимического обследования с применением коммерческих наборов антител было оце-

нено наличие в опухолевой ткани специфических антигенов-мишеней для действия исследуемых радиофармацевтических препаратов. В тканях используемой модели опухолевого процесса был верифицирован удовлетворительный уровень экспрессии целевых антигенов.

С учетом цели исследования была сформирована только одна экспериментальная группа животных, у которых воспроизводили опухолевый процесс и изучали характер и динамику распределения тестируемого препарата в различных органах и тканях. В ходе предварительных исследований оценивали гистологический тип и особенности роста экспериментального новообразования с использованием 10 мышей по следующим показателям:

- длительность латентного периода развития трансплантированной опухоли (сутки до появления первичного опухолевого узла; пальпаторно);
- динамика роста опухолевого узла (мм^3);
- средняя продолжительность жизни (сутки).

Тестируемый препарат разводили до нужного объема 0,9 % раствором натрия хлорида (доза, введенная животным, составляла 0,5 МБк/мышь) и вводили мышам в хвостовую вену. Этот путь как планируемый способ применения препарата в клинической практике позволяет получить объективные данные о его распределении в организме.

Оценку биораспределения и кинетических характеристик ^{177}Lu -DOTA-anti-CTLA4-GITR производили общепринятым способом прямой радиометрии с использованием жидкостного сцинтилляционного радиометра TRI-CARB5110 TR. Анализ производился путем прямого определения содержания и относительного сравнения распределения радиофармацевтического лекарственного препарата в различных органах животных.

Изучалось распределение тестируемого препарата в следующих органах и тканях: кровь, сердце, легкие с трахеей, тимус, печень, поджелудочная железа, селезенка, мочевой пузырь, почки, надпочечники, предстательная железа, головной мозг, глаза, семенники, язык, пищевод, желудок, тонкая кишка, толстая кишка, костный мозг, первичный опухолевый узел и фрагмент хвоста с местом введения (± 5 мм от места инъекции).

Оценка производилась в четырех контрольных точках исследования — через 4–24 и 48–120 ч после введения РФЛП. С учетом пилотного характера эксперимента и данных о периоде полураспада радионуклида в препарате, при изучении его биораспределения и кинетических характеристик оценивались данные, полученные от 5 особей мышей в каждой контрольной точке.

Биологический материал для анализа забирали в контрольных точках исследования в условиях общего наркоза (инъекционный золетиловый наркоз, внутримышечно) при полной аутопсии животного. Отбору органов и тканей животного предшествовало взятие крови, которое производилось в объеме 0,8–0,9 мл в одноразовые шприцевые системы с антикоагулянтом (ЭДТА) мануальным методом путем пункции камер сердца животного, без предварительного ограничения доступа животных к корму и воде. После окончания процедуры взятия крови животное подвергалось эвтаназии путем получения дополнительной дозы наркоза; факт гибели животного дополнительно подтверждался разрушением структур центральной нервной системы. Органы и ткани были взвешены, размещены в стерильных пробирках и подвергнуты радиологическому анализу.

Математический анализ полученных результатов производился при помощи пакета программ SPSS Statistics. Данные приведены в виде медианы (*Me*), квартилей [*Q*₁; *Q*₃] и 95 % доверительного интервала. Проверку характера распределения данных проводили по критерию Колмогорова – Смирнова. Сравнение средних данных независимых выборок производилось при помощи *U*-критерия Манна – Уитни, так как распределение вариантов в выборочных совокупностях было отличным от нормального. Взаимосвязь оцениваемых показателей анализировали при помощи двустороннего критерия корреляции Пирсона (*r*). Достоверным уровнем отличий считали вероятность не менее 95 % (*p* < 0,05), что является стандартом в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Субкутанная трансплантация злокачественных клеток CT26 EGFR мышам линии BALB/c приводила к развитию новообразования у всех лабораторных животных. Опухоль характеризовалась относительно стабильным латентным периодом удовлетворительной продолжительности (медиана

на составляла 19 [16; 21] сут), предшествующим моменту обнаружения первичного пальпируемого опухолевого узла (~2–3 мм³), что позволяло оценить все показатели опухолевого процесса в динамике. Общая средняя продолжительность жизни подопытных животных при этом находилась в прямой зависимости от предыдущего показателя интенсивности развития новообразования (*r* = 0,989; *p* = 0,001) и составляла в среднем 28 [24; 29] сут.

Первичный опухолевый узел CT26 EGFR развивался без особенностей (табл. 2); прогрессивное развитие опухоли приводило к быстрому ухудшению состояния животных и их гибели. У некоторых особей объем опухолевого узла в области трансплантации достигал значительных размеров, вызывал сильный и быстро нарастающий отек тканей конечности животных, что отрицательно сказывалось на качестве жизни. Случаев самоизлечения отмечено не было.

При аутопсии подопытных мышей метастазирование CT26 EGFR было выявлено только у одной особи (mts в паховые лимфоузлы). Это свидетельствует либо о низкой метастатической активности используемого в рамках исследования клона опухолевых клеток, либо о высокой напряженности к нему противоопухолевого иммунитета мышей. Полученные результаты указывают на существенное отличие CT 26 EGFR от классического клона CT 26, характеризующегося высокой метастатической активностью и по лимфогенному, и по гематогенному путям [7]. Именно этот факт делает применяемую модель опухолевого процесса наиболее релевантной задачам исследования, так как в случае массивного метастазирования оценить целевой, системный характер распределения таргетного РФЛП в организме животного было бы невозможно.

Сравнительные результаты прямой радиометрии, указывающей на кинетические характеристики и распределение исследуемого радиофармацевтического препарата ¹⁻⁸Lu-GITR/CTLA-4 в организме

Таблица 2 / Table 2

Динамика роста опухолевого узла у мышей линии BALB/c с трансплантированной аденокарциномой толстой кишки мышей линии BALB/c CT26 EGFR, *Me* [*Q*₁; *Q*₃]
Tumor node growth dynamics in BALB/c CT26 EGFR mice with transplanted colonic tumor, *Me* [*Q*₁; *Q*₃]

Период наблюдений, сут / Period of the studies (days)	Объем первичного опухолевого узла, мм ³ / Primary tumor volume, mm ³
20	12 [7–15]
22	24 [12–45]
24	108 [96–144]
26	216 [180–324]
28	765 [594–936]

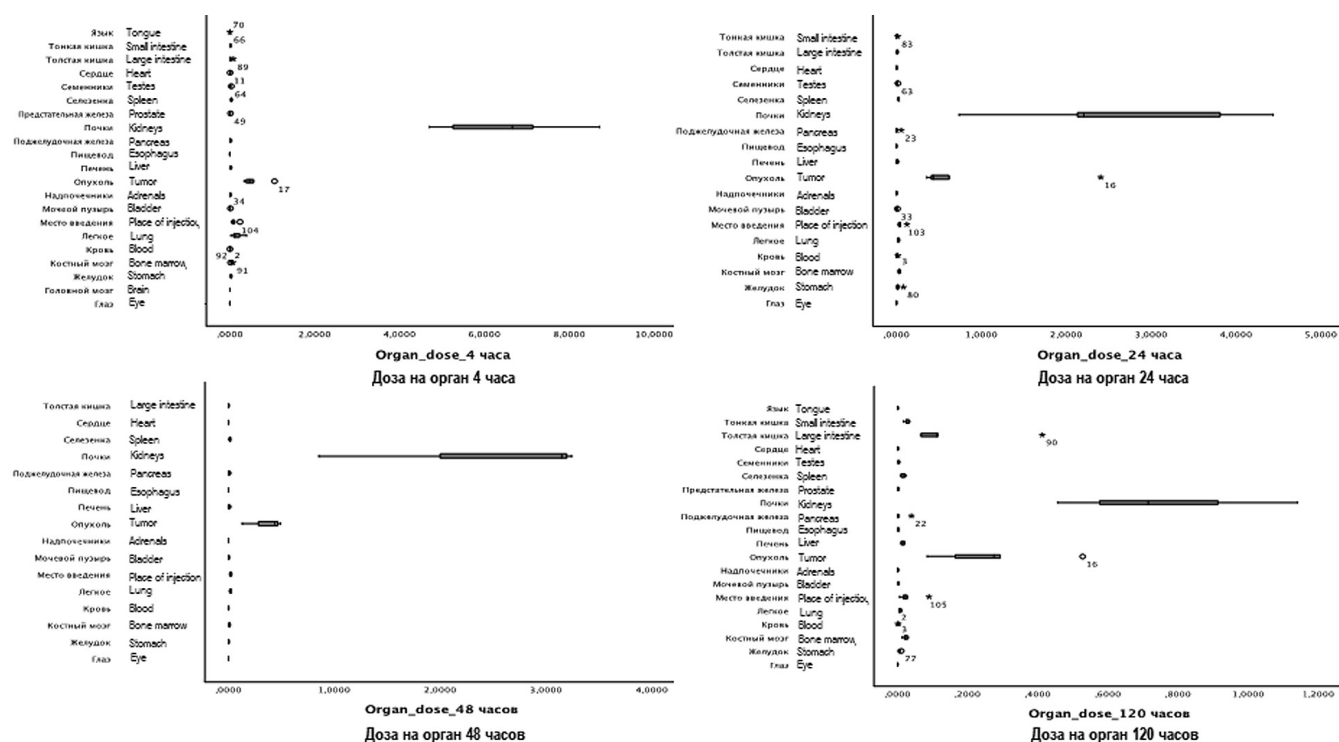


Рис. 1. Распределение радиофармацевтического лекарственного препарата ^{177}Lu -DOTA-anti-CTLA4-GITR в организме животного с трансплантированной опухолью. Доля введенной общей дозы животному, зарегистрированная в отдельном органе (Organ_dose)

Fig. 1. Distribution of ^{177}Lu -DOTA-anti-CTLA4-GITR radiopharmaceutical medication in the tumor target animal organism. The portion of the total dose introduced into the animal registered in a separate organ (Organ_dose)

животного с трансплантированной опухолью, приведены на рис. 1. Данные представлены в виде оценки доли от общей введенной животному дозы, зарегистрированной в каждом органе или ткани.

В ходе проведенного исследования было показано удовлетворительное накопление разрабатываемого препарата ^{177}Lu -DOTA-anti-CTLA4-GITR в области роста экспериментальной опухоли при проведении прямой радиометрии, отчетливо прослеживаемое во всех контрольных точках.

Основной путь выведения препарата из организма — мочевыделительная система. При этом на всем протяжении периода наблюдений отмечалось максимальное содержание ^{177}Lu -DOTA-anti-CTLA4-GITR в тканях почек мышей. При этом содержание препарата в крови животных было сравнительно низким.

Помимо накопления тестируемого препарата в почках, анализ результатов прямой радиометрии указывает на выраженную тенденцию к накоплению ^{177}Lu -DOTA-anti-CTLA4-GITR и в некоторых других, нецелевых для терапии органах — печени и кишечнике. Оценка степени токсического воздействия на эти органы не являлась задачей нашего исследования, но должна быть обязательной целью изучения безопасности разрабатываемого

радиофармацевтического лекарственного препарата. В остальных оцениваемых органах и тканях накопление препарата имело умеренный и, большей частью, транзитный характер или практически не происходило (например, в головном мозге).

ВЫВОДЫ

1. Путем прямой трансплантации злокачественных клеток экспериментальной аденокарциномы толстой кишки мышей (AKATOL; CT 26 EGFR) воспроизведена модель опухолевого процесса — колоректального рака. Модель характеризовалась умеренным темпом роста первичного опухолевого узла и практически полным отсутствием метастазирования. Иммуногистохимический анализ тканей опухоли выявил удовлетворительный уровень экспрессии целевых антигенов для тестируемого препарата — мембранного гликопротеина 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA4), и мембранного протеина, рецептора группы фактора некроза опухоли (GITR).

2. Тестируемый препарат ^{177}Lu -DOTA-anti-CTLA4-GITR удовлетворительно накапливается в опухолевой ткани; основной путь выведения препарата из организма — мочевыделительная система.

- Eur J Cancer Care (Engl). 2017. Vol. 26, No. 5. ID e12446. DOI: 10.1111/ecc.12446
15. Pan Y, Yu Y, Wang X, Zhang T. Tumor-associated macrophages in tumor immunity // *Front Immunol*. 2020. Vol. 11. ID 583084. DOI: 10.3389/fimmu.2020.583084
 16. Panchenko A.V., Popovich I.G., Trashkov A.P., et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice // *Biogerontology*. 2016. Vol. 17, No. 2. P. 317–324. DOI: 10.1007/s10522-015-9611-y
 17. Taniura T, Iida Y, Kotani H, et al. Immunogenic chemotherapy in two mouse colon cancer models // *Cancer Sci*. 2020. Vol. 111, No. 10. P. 3527–3539. DOI: 10.1111/cas.14624
- ### REFERENCES
1. Ataei A, Solovyeva VV, Rizvanov AA, Arab SSH. Tumor microenvironment: A key contributor to cancer progression, invasion, and drug resistance. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*. 2020;162(4):507–528. (In Russ.) DOI: 10.26907/2542-064X.2020.4.507-528
 2. Zibirov RF, Mozerov SA. Characterization of the tumor cell microenvironment. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2018;7(2):67–72. (In Russ.) DOI: 10.17116/onkolog20187267-72
 3. Lyzhko NA. Molecular-genetic mechanisms of initiation, promotion and progression of tumors. *Russian Journal of Biotherapy*. 2017;16(4):7–17. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-4-7-17
 4. Belozertseva IV, Blinov DV, Krasil'shchikova MS, editors. *Rukovodstvo po sodержaniyu i ispol'zovaniyu laboratornykh zhivotnykh. 8-e edition*. Moscow: IRBIS, 2017. 336 p. (In Russ.)
 5. Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO, editors. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2021 godu*. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.)
 6. Trashkov AP, Vasiliev AG, Tsygan NV, et al. Antithrombotic therapy in oncology: contemporary concepts and pending problems. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2012;3(2):3–19. (In Russ.)
 7. Trashkov AP, Muzhikyan AA, Tsygan NV, et al. Comparative analysis of acridineacetate-containing compounds' radio-sensitizing effect during malignant tumor experimental radiotherapy in a metastatic colorectal cancer model in BALB/C mice. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(6):45–53. DOI: 10.17816/PED11645-53
 8. Trashkov AP, Panchenko AV, Kayukova ES, et al. Leikemiya R-388 u myshei linii CDF₁ kak test-sistema opukhol'-assotsirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2014;158(10):500–502. (In Russ.)
 9. Cook J, Hagemann T. Tumour-associated macrophages and cancer. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(4):595–601. DOI: 10.1016/j.coph.2013.05.017
 10. Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):105–113. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.7370
 11. Gong JE, Jin YJ, Kim JE, et al. Comparison of cisplatin-induced anti-tumor response in CT26 syngeneic tumors of three BALB/c substrains. *Lab Anim Res*. 2021;37(1):33. DOI: 10.1186/s42826-021-00110-3
 12. Gordon SR, Maute RL, Dulken BW, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity. *Nature*. 2017;545(7655):495–499. DOI: 10.1038/nature22396
 13. Loeuillard E, Yang J, Buckarma E, et al. Targeting tumor-associated macrophages and granulocytic myeloid-derived suppressor cells augments PD-1 blockade in cholangiocarcinoma. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5380–5396. DOI: 10.1172/JCI137110
 14. Liu C-C, Yang H, Zhang R, et al. Tumour-associated antigens and their anti-cancer applications. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(5): e12446. DOI: 10.1111/ecc.12446
 15. Pan Y, Yu Y, Wang X, Zhang T. Tumor-associated macrophages in tumor immunity. *Front Immunol*. 2020;11:583084. DOI: 10.3389/fimmu.2020.583084
 16. Panchenko AV, Popovich IG, Trashkov AP, et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology*. 2016;17(2):317–324. DOI: 10.1007/s10522-015-9611-y
 17. Taniura T, Iida Y, Kotani H, et al. Immunogenic chemotherapy in two mouse colon cancer models. *Cancer Sci*. 2020;111(10):3527–3539. DOI: 10.1111/cas.14624

◆ Информация об авторах

*Александр Петрович Трашков — канд. мед. наук, заведующий, Центр доклинических и клинических исследований. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская обл., Гатчина, Россия. eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: alexander.trashkov@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

*Alexander P. Trashkov — MD, PhD, Head, Center of Preclinical and Clinical Research. B.P. Konstantinov St. Petersburg Institute of Nuclear Physics, Leningrad Region, Gatchina, Russia. eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: alexander.trashkov@gmail.com

◆ Информация об авторах

Тамара Давидовна Гяглоева — мл. научн. сотр., Центр доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»», Ленинградская обл., Гатчина, Россия; мл. научн. сотр., Ресурсный центр нейроркогнитивных исследований, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»», Москва, Россия. eLibrary SPIN: 1056-5503; e-mail: gagloeva_td@pnpi.nrcki.ru

Александр Игоревич Будько — лаборант-исследователь, Центр доклинических и клинических исследований. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»», Ленинградская область, Гатчина, Россия. E-mail: budko_ai@pnpi.nrcki.ru

Олеся Иршатовна Тимаева — канд. хим. наук, ученый секретарь, Курчатовский комплекс НБИКС-природоподобных технологий. ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»», Москва, Россия. E-mail: timaeva_oi@nrcki.ru

Марина Юрьевна Копеева — научный сотрудник, Ресурсный центр нейроркогнитивных исследований. ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»», Москва, Россия. E-mail: kopaeva_mu@nrcki.ru

Антон Борисович Черепов — ведущий инженер, Ресурсный центр нейроркогнитивных исследований. ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»», Москва, Россия. E-mail: cherepov_ab@nrcki.ru

Николай Васильевич Цыган — д-р мед. наук, доцент, вед. научн. сотр., Центр доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»», Ленинградская область, г. Гатчина, Россия; заместитель начальника, кафедра нервных болезней, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: tsygan_nv@pnpi.nrcki.ru

Андрей Алексеевич Станжевский — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Центр доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»», Ленинградская область, г. Гатчина, Россия; заместитель директора по научной работе, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: stanzhevsky_aa@pnpi.nrcki.ru

Андрей Глебович Васильев — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ФБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: avas7@mail.ru

Мария Александровна Пахомова — ст. научн. сотр., Научно-исследовательский центр. ФБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru

◆ Information about the authors

Tamara D. Gagloeva — Junior Research Associate, Center of Preclinical and Clinical Research, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC "Kurchatov Institute", Leningrad Region, Gatchina, Russia; Junior Research Associate, Neorocognitive Research Resource Center, National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, Russia. eLibrary SPIN: 1056-5503; e-mail: gagloeva_td@pnpi.nrcki.ru

Alexander I. Budko — MD, PhD, Laboratory Researcher, Center of Preclinical and Clinical Research. B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC "Kurchatov Institute", Leningrad Region, Gatchina, Russia. E-mail: budko_ai@pnpi.nrcki.ru

Olyesya I. Timaeva — PhD, Academic Secretary. Kurchatov Complex of Nano-, Bio-, Informational, Cognitive and Socio-Humanitarian nature-like technologies. National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, Russia. E-mail: timaeva_oi@nrcki.ru

Marina Yu. Kopaeva — Researcher, Resource Center of Neurocognitive Technologies. National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, Russia. E-mail: kopaeva_mu@nrcki.ru

Anton B. Cherepov — Leading Engineer, Resource Center of Neurocognitive Technologies. National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, Russia. E-mail: cherepov_ab@nrcki.ru

Nikolay V. Tsygan — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Research Associate, Center of Preclinical and Clinical Research, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC "Kurchatov Institute", Leningrad Region, Gatchina, Russia; Vice-Head, Department of the Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tsygan_nv@pnpi.nrcki.ru

Andrei A. Stanzhevsky — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Research Associate, Center of Preclinical and Clinical Research, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC "Kurchatov Institute", Leningrad Region, Gatchina, Russia; Vice-Director Research, A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: stanzhevsky_aa@pnpi.nrcki.ru

Andrey G. Vasiliev — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathologic Physiology with Courses Immunopathology and Medical Informatics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avas7@mail.ru

Mariya A. Pahomova — Senior Research Associate, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru

◆ Информация об авторах

Дмитрий Николаевич Майстренко — д-р мед. наук, профессор, директор. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: info@rrcrst.ru

Кристина Анатольевна Сергунова — канд. тех. наук, главный ученый секретарь. ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия. E-mail: sergunova_ka@nrcki.ru

Дмитрий Сергеевич Сысоев — канд. физ.-мат. наук, руководитель группы разработки и производства приборов для ядерной медицины. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: info@rrcrst.ru

Сергей Васильевич Шатик — канд. биол. наук, руководитель отделения циклотронных радиофармпрепаратов. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: s_shatik@hotmail.com

Дмитрий Олегович Антуганов — научный сотрудник, лаборатория радиофармацевтических технологий. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: info@rrcrst.ru

Андрей Леонидович Конева — канд. физ.-мат. наук, руководитель молекулярной и радиационной биофизики, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская область, г. Гатчина; начальник отдела биомедицинских технологий, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия. E-mail: konevega_al@pnpi.nrcki.ru

◆ Information about the authors

Dmitri N. Maistrenko — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director. A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: info@rrcrst.ru

Christina A. Sergunova — PhD, Head Academic Secretary. National Research Centre «Kurchatov Institute», Moscow, Russia. E-mail: sergunova_ka@nrcki.ru

Dmitri S. Sysoev — PhD, Head, Group for research and production of equipment for nuclear medicine. A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: info@rrcrst.ru

Sergei V. Shatic — PhD, Head Department Cyclotron Radiochemical Medications. A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: s_shatik@hotmail.com

Dmitri O. Antuganov — Research Associate, Laboratory of Radiopharmaceutical Technologies. A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: info@rrcrst.ru

Andrei L. Konevega — PhD, Head of the Department Molecular and Radiological Biophysics, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC «Kurchatov Institute», Leningrad Region, Gatchina, Russia; Head of the Department Biomedical Technologies, National Research Centre «Kurchatov Institute», Moscow, Russia. E-mail: konevega_al@pnpi.nrcki.ru