

ВОЗМОЖНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПРИ ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ У МЕЛКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

© В.А. Печатникова¹, А.П. Трашков¹, М.А. Зелененко², Н.А. Верлов¹, Г.А. Чиж¹, М.Г. Хотин³,
А.Г. Васильев⁴

¹ ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова», Гатчина, Ленинградская область;

² ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург;

³ ФГБУН «Институт цитологии» Российской академии наук, Санкт-Петербург;

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Печатникова В.А., Трашков А.П., Зелененко М.А., и др. Возможности визуализации при воспроизведении экспериментальных онкологических моделей у мелких лабораторных животных // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 4. – С. 105–112. doi: 10.17816/PED94105-112

Поступила в редакцию: 20.06.2018

Принята к печати: 03.08.2018

До последнего времени неинвазивные методы визуализации были недоступны в доклинических исследованиях, и с их появлением установленные границы расширились и стало возможным найти новые подходы к решению фундаментальных задач в соответствии с запросами клинической практики. Современные методы визуализации представляют собой важнейший компонент доклинических и трансляционных биомедицинских исследований и позволяют быстро и не выводя животное из эксперимента расширить представление о структурной организации, функциональных характеристиках и распространенности патологического процесса *in vivo*. С помощью методов лучевой диагностики и ядерного магнитного резонанса можно оценить состояние костей скелета, мягких тканей, внутренних органов, кровеносных сосудов и периферических нервных волокон у различных животных, включая рыб, земноводных, рептилий, млекопитающих и насекомых. Мультипараметрические исследования позволяют однозначно локализовать любую анатомическую структуру или патологический процесс.

Ключевые слова: доклиническая визуализация; магнитно-резонансная томография; онкология.

VISUALIZATION CAPABILITIES OF EXPERIMENTAL ONCOLOGICAL MODELS IN SMALL LABORATORY ANIMALS

© V.A. Pechatnikova¹, A.P. Trashkov¹, M.A. Zelenenko², N.A. Verlov¹, G.A. Chizh¹, M.G. Khotin³,
A.G. Vasiliev⁴

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

² I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;

³ St. Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia;

⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Pechatnikova VA, Trashkov AP, Zelenenko MA, et al. Visualization capabilities of experimental oncological models in small laboratory animals. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):105-112. doi: 10.17816/PED94105-112

Received: 20.06.2018

Accepted: 03.08.2018

For a long time non-invasive imaging methods have been inaccessible in preclinical practice; their introduction lately has broadened the boundaries of relevant studies and facilitated new approaches to solving fundamental problems. Up-to-date imaging methods constitute an essential component of preclinical and translational biomedical research allowing quick and non-invasive extended representation of structural organization and functional characteristics of pathological processes *in vivo*. Methods of radiation diagnosis and nuclear magnetic resonance allow to assess the state of bones, soft tissues, internal organs, blood vessels and peripheral nerve fibers in various animals, not only

mammals, but also fish, amphibians, reptiles and insects. Multiparametric studies can uniquely localize any anatomical structure or pathological process. However, not all existing techniques are applicable to various oncological models of small laboratory animals.

Keywords: preclinical imaging; magnetic resonance imaging; oncology.

Научно-исследовательские институты и организации различного профиля, а также промышленные учреждения фармацевтической отрасли применяют технологии доклинической визуализации, чтобы обеспечить свои новейшие исследования в области биологических наук и максимально приблизить их к стандартам клинической медицины [5, 19].

В хронических фундаментальных и прикладных экспериментальных исследованиях чрезвычайно важны нелетальные и неинвазивные методы контроля состояния лабораторных животных для мониторинга патогенеза различных патологических процессов и/или интенсивности ответа на проводимую терапию [19].

В настоящее время созданы и активно внедряются в практику специализированные системы различных производителей для визуализации малых лабораторных животных, отличающиеся разнообразными техническими характеристиками, модальностями применяемых технологий, чувствительностью и специфичностью методов. Так, в качестве прикладных технологий для доклинической визуализации на сегодняшний день в мире используются все клинические методы, такие как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), диффузная флуоресцентная томография, ультразвуковое исследование и доплерография, что позволяет качественно экстраполировать результаты визуализации в доклинической сфере на максимальное количество клинических исследований.

Методы визуализации можно разделить на две категории: структурные и функциональные. Структурные модальности, с помощью которых удается визуализировать в первую очередь анатомическое строение исследуемого объекта с достаточным пространственным разрешением, включают в себя рентгеновские методы исследования, КТ, МРТ и ультразвуковое исследование. К функциональным модальностям относятся методы визуализации, дающие возможность неинвазивно оценить параметры метаболизма и биохимических процессов; они включают в себя магнитно-резонансную спектроскопию, функциональную МРТ, скintiграфию, ОФЭКТ, ПЭТ и оптическую флуоресцентную томографию. Однако на фоне непрерывно развива-

ющихся технологий косвенного неинвазивного мониторинга молекулярных и клеточных процессов границы между категориями стираются [14].

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Компьютерная томография (КТ) — это метод визуализации, в основе которого лежит математический алгоритм вычисления относительного затухания рентгеновских лучей различными тканями с последующей реконструкцией многоплоскостных «карт». Реконструированные КТ-изображения представлены массивом вокселей с различным значением коэффициента абсорбции тканей, выраженного в единицах Хаунсфилда (HUs). По значениям коэффициента абсорбции в единицах Хаунсфилда можно дифференцировать различные среды и ткани: вода имеет значение 0, воздух -1000 , костная ткань около $+1000$. Значения HU для большинства мягких тканей находятся в узком диапазоне от -100 до $+100$.

Рентгеновская тормозная способность тканей определяется ее электронной плотностью (числом электронов на кубический сантиметр). В результате ткани с различающейся электронной плотностью, такие как костная ткань, легочная ткань, жировая ткань и кровь, можно легко дифференцировать между собой. Ткани со схожими плотностными характеристиками, такие как головной мозг, органы брюшной полости и лимфатические узлы, обладают недостаточной мягкотканной контрастностью, и для временного увеличения электронной плотности этих тканей при КТ-исследованиях внутривенно вводят йодсодержащие контрастные агенты. В доклинических исследованиях ввиду малого объекта сканирования и невысокой скорости исследования обычные рентгеноконтрастные агенты не подходят для достоверной визуализации многофазного контрастирования мелких лабораторных животных из-за малого объема циркулирующей крови и высокой скорости перфузии. Поэтому были разработаны альтернативные контрастные средства на основе наночастиц, насыщенных различными металлами. Данные агенты сохраняются в циркулирующей крови в течение нескольких минут и позволяют провести качественное исследование при невысокой скорости сканирования [4].

При этом используемые в клинической практике компьютерные томографы оказались практически

невосприимчивы для достоверной визуализации патологии у малых лабораторных животных ввиду ограниченной матрицы сканирования. Это привело к направленной разработке микро-КТ-аппаратов, с помощью которых в высоком разрешении можно визуализировать небольшие объекты. За последние три десятилетия технологии микро-КТ-визуализации уверенно развивались за счет повышения пространственного разрешения, внедрения алгоритмов реконструкции коэффициентов торможения рентгеновских лучей и увеличения доступности специализированных сканеров для неинвазивного исследования мелких животных.

В настоящее время микро-КТ-визуализация позволяет оценить структурную анатомию всех органов и систем, кроме сердечно-сосудистой. Исследование сердца и сосудов у мелких лабораторных животных *in vivo* остается значимой и трудно решаемой задачей за счет высокой частоты сердечных сокращений. Однако использование специальных перспективных алгоритмов мониторинга сердечного цикла возможно в основном за счет увеличения степени визуальных отличий между сосудами, миокардом и окружающими тканями [8]. При однократном исследовании превышение лучевой нагрузки незначительно, в то время как при длительных доклинических исследованиях доза облучения может многократно увеличиваться, что неизбежно отразится на результатах исследования.

ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ/ ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮ- ТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), как инструмент для доклинических исследований малых лабораторных животных, представляет собой метод радионуклидной диагностики, основанный на использовании ультракороткоживущих позитронных излучателей или любого радиофармпрепарата в качестве метки. Радиоактивные метки, используемые в ПЭТ, служат изотопами химических элементов, участвующих в обменных процессах исследуемого объекта. Они включаются в физиологически активные субстанции, практически не меняя (что важно!) их биологических свойств.

Структурная визуализация *in vivo* позволяет получить ценные данные в клинических и доклинических исследованиях, но для более полной характеристики изменяющихся физиологических и патофизиологических механизмов во времени необходимо объединить морфологические данные с молекулярной визуализацией *in vivo*. Из всех методов томографической молекулярной визуализации ПЭТ, благодаря сочетанию чувствительности и количественной точности, является одним из незаменимых неинвазивных методов функциональной визуализации, который путем инъекции радиоактивных соединений (радиоизотопов), измерения радиоизлучения, а также реконструкции распределения радиоактивного излучения дает возможность напрямую делать выводы о метаболических процессах в нормальных и патологических тканях. ПЭТ-визуализация наиболее часто применяется для оценки распространенности опухолевого процесса, а также при специфических неврологических и сердечно-сосудистых поражениях [1, 19].

И при ПЭТ, и при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) используют радиофармпрепараты, которые взаимодействуют со специфической клеточной мишенью. Массив изображений формируется путем обнаружения гамма-лучей, рентгеновских лучей или аннигиляционных квантов. Если используются однофотонные излучатели, направление вылета определяется геометрической коллимацией. При ПЭТ аннигиляция позитронов приводит к тому, что в один момент два высокоэнергетических фотона попадают на детекторное кольцо. В большинстве случаев ПЭТ/ОФЭКТ-аппараты для мелких животных состоят из сцинтилляционных кристаллов для преобразования энергии фотонов в видимый свет, подходящих световых датчиков, считывающей электроники и блоков обработки изображений. В зависимости от поставленных задач ПЭТ и ОФЭКТ имеют свои преимущества и недостатки. ОФЭКТ более чувствительна при оценке медленно накапливающихся радиоизотопов, а ПЭТ позволяет оценивать метаболизм на изотопах с коротким периодом полураспада.

Большой спектр изучаемых патологий и различных экспериментальных моделей предполагает использование комплекса ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ в доклинической визуализации, что не только дает возможность анатомически оценить состояние различных органов и структур, но и обеспечивает экспертный уровень визуализации для функциональной оценки опухолевого роста, неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний даже у малых лабораторных животных в соответствии с точной анатомической локализацией.

Магнитно-резонансная томография позволяет в короткие сроки провести доклинические испытания контрастных веществ на достаточно большой выборке животных. Исключительная контрастность тканей изучаемого биологического объекта

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Магнитно-резонансная томография позволяет в короткие сроки провести доклинические испытания контрастных веществ на достаточно большой выборке животных. Исключительная контрастность тканей изучаемого биологического объекта

при МРТ и возможность получения новых молекулярных и функциональных данных делает этот инструмент незаменимым при работе с различными экспериментальными моделями у животных. Одной из широко распространенных методик повышения информативности МРТ для доклинических исследований является контрастное усиление изображения, с помощью которого удается однозначно определить границы и размеры патологического очага, оценить степень васкуляризации, выявить особенности соотношения с неизменными тканями, сделать предположение о гистологической принадлежности изучаемого объекта.

На сегодняшний день наиболее хорошо изучены несколько типов контрастных агентов, которые используют для контрастирования в онкологических моделях при доклинических исследованиях. Первый класс препаратов представляет собой парамагнитные ионы металлов, содержащие большое количество неспаренных электронов и являющиеся позитивными T1-контрастными агентами. Благодаря низкой молекулярной массе контрастные вещества легко проникают через сосудистую стенку и накапливаются в экстраваскулярном пространстве опухолевой ткани. Механизм контрастирующего эффекта заключается в том, что гадолиниевый ион укорачивает время T1-релаксации возбужденных ядер атомов соседних тканей, увеличивая интенсивность сигнала и повышая контрастность изображения [13].

Ко второму классу относятся T2-контрастные агенты, представленные магнитными наночастицами оксида железа, стабилизированные различными биосовместимыми покрытиями [16]. Однако в ряде случаев такое контрастное усиление изображения может давать неоднозначную или ложноотрицательную информацию о структуре опухоли и активности ангиогенеза в опухолевой ткани, особенно на ранних стадиях неопластического процесса. Кроме этого, стандартные протоколы МР-визуализации с использованием T2- и усиленных гадолинием T1-взвешенных последовательностей имеют недостаточную чувствительность и специфичность для дифференциации продолженного роста опухоли от области лучевого некроза или часто демонстрируют ложноположительную картину, обусловленную накоплением контрастного препарата в области отека.

Экспертные протоколы DWI, DCE, DTI, MRS позволят проводить исследования в соответствии с международной практикой для использования данных последовательностей с целью достоверной экстраполяции исследований. Исследования, выполненные при помощи DTI, дают возможность

оценить нарушения нервной проводимости, изменения скорости нервной проводимости, параневральные тяжи опухолевой инвазии, дегенеративные и токсические изменения в нервной ткани.

Применяя диффузионно-взвешенную визуализацию (DWI), можно оценить однородность тканевого строения нервных волокон путем использования T2-взвешенного МР-изображения или с помощью измерения степени молекулярной диффузии свободной воды. В зависимости от целостности клеточных мембран и объема внутриклеточной жидкости удастся выявить очаги с пониженной скоростью диффузии, характерные для патологических очагов и новообразований. DWI широко используют в дифференциальной диагностике острого периода инсульта, некроза опухоли и абсцесса головного мозга. В исследованиях опухоли DWI может служить ранним опосредованным маркером терапевтического эффекта, оценивая клеточную плотность в тех участках, где нарушена свободная диффузия воды. Снижение значений этого коэффициента диффузии может свидетельствовать о высокой дифференциации клеточного состава опухоли [10]. Это соотношение, однако, не является линейным, так как очаги опухолевых клеток неоднородны по своему составу, изменение значений коэффициентов диффузии может быть неоднозначным.

Магнитно-резонансная спектроскопия (MRS) — уникальный метод неинвазивной оценки метаболических процессов в исследуемых тканях *in vivo*. Вещества, участвующие в клеточном метаболизме и обнаруживаемые с помощью магнитного резонанса, крайне разнообразны и сильно варьируют в зависимости от исследуемой ткани. Так, в тканях головного мозга можно детектировать сигналы от N-ацетиласпартата (NAA), суммарный сигнал от креатина и фосфокреатина (предшественник и продукт в обратимой реакции креатинкиназы, в норме относительно постоянная величина), миоизонита, холина, фосфохолина, таурина, глутамата и глутамина, а также от некоторых нейротрансмиттеров (например, ГАМК). Несмотря на то что для получения сигнала от некоторых из перечисленных веществ требуются достаточно высокие поля (до 14 Тл), данный выше список далеко не полон.

В базах данных представлено несколько десятков клинических и доклинических исследований, выполненных при помощи MRS, посвященных изучению роли фосфохолина и глицерофосфохолина в патогенезе опухолевого процесса. Например, при лейкозе Френда напрямую наблюдали увеличение уровня фосфохолина на фоне повышения дифференцировки клеток, что имеет огромное значение

для определения стратегии противоопухолевого лечения и прогнозирования исхода заболевания [2].

Спектроскопическое изображение позволяет с высокой точностью визуализировать концентрации различных метаболитов и их локализацию в очагах поражения. Соотношение таких метаболитов, как холин/креатин, можно использовать для оценки клеточной пролиферации [18]. N-ацетил аспартат (NAA) преимущественно вырабатывается в нормальных нейронах, снижение сигнала NAA происходит в результате замещения нормальной ткани опухолевыми клетками. Увеличение показателей холина может свидетельствовать о повреждении клеточных мембран вследствие инвазивного опухолевого роста и разрушения нормальных клеток. В результате неполного метаболизма глюкозы в опухолевых клетках увеличивается уровень лактата. Анализ уровней других метаболитов также может помочь в верификации первичных новообразований. Высокодифференцированные новообразования, как правило, имеют повышенный уровень липидов, в то время как для низкодифференцированных глиом и глиоматоза головного мозга характерно повышение миоинозитола [20]. Существуют и другие методики определения метаболической активности тканей в области развития различных патологических процессов, однако современный уровень научных знаний не позволяет полностью полагаться на данный метод лучевой диагностики. К сожалению, нет однозначных показателей соотношения метаболитов, которые могут достоверно отличить опухолевое образование от неопухолевого. Опубликованные спектроскопические результаты показали чувствительность 79 % и специфичность 77 % для коэффициента холин/NAA в качестве индикатора опухолевого процесса [15].

При помощи МРС также можно обнаружить очаги микронокроза, оценивая накопление в них характерных метаболитов, даже если эти очаги не очевидны на T1-взвешенных изображениях. Анаэробный гликолиз и разрушение плазматической мембраны клеток в условиях гипоксии могут быть выявлены с помощью графика увеличения липидов на основании изменения лактатного графика [20].

Несмотря на то что МРТ и МРС основаны на физических принципах ядерного магнитного резонанса, обработка и представление полученных данных у этих методов различаются. В МРТ собранные данные анализируются мгновенно, чтобы учесть время релаксации ядер. При этом используется двумерное преобразование Фурье (2DFT), при помощи которого данные из временной обла-

сти (k-space) переводятся в пространство частот-координат. В МРС применяют Фурье-спектрографию для разложения функции сигнала свободной индукции по отклику временной области. Эта информация дает возможность установить распределение химических веществ вместо получения анатомического изображения [9]. Вышеописанные отличия необходимо учитывать при планировании доклинических исследований и интерпретации и экстраполяции их результатов.

Методы протонной спектроскопии широко применяют в доклинических исследованиях. Для проведения исследования в интересующем объеме ткани используют следующие методики: метод локальной спектроскопии (Point Resolved Spectroscopy, PRESS) [6], метод стимулированного эха (STimulated Echo Acquisition Mode, STEAM) или метод подавления внешнего объема (outer volume suppression), позволяющие подавить сигнал из областей, находящихся вне области интереса (например, вне опухоли). PRESS и STEAM возбуждают в трех ортогональных сечениях исследуемой ткани посредством радиочастотных импульсов в заданной частотной полосе в сочетании с градиентом магнитного поля. Только спины частиц, находящихся внутри вокселя, дают вклад в спин-эхо (PRESS) или в стимулированное-эхо (STEAM), и только они формируют МР-спектр. Эти методы позволяют достичь высочайшей точности локализации порядка десятых долей миллиметра, что имеет большое значение при проведении экспериментов на лабораторных животных.

Протонная спектроскопия в большинстве случаев может быть выполнена с использованием стандартного оборудования, что обуславливает ее широкую распространенность. Тем не менее при реализации метода у исследователя может возникнуть ряд относительно типовых проблем. Вещества, содержащие протоны и детектируемые в клетке, как правило, находятся в миллимолярных концентрациях. Низкая концентрация обуславливает низкую чувствительность, что, в свою очередь, диктует необходимость регулировки тестируемых настроек относительно стандартных: в таких измерениях приходится жертвовать разрешением получаемого изображения и прибегать к процедуре усреднения получаемого сигнала, что приводит к увеличению времени сканирования и накладывает дополнительные ограничения на исследуемый объект. Совместное использование «грубого» разрешения и усреднения по нескольким сканированиям позволяет в конечном счете получать изображения с достаточно высоким соотношением сигнал — шум.

Так как уровень лактата напрямую связан с метаболизмом в опухолевых клетках и является одним из промежуточных звеньев и продуктов гликолиза, что экспериментально доказано еще в прошлом веке, его идентификация крайне важна и информативна при онкологических исследованиях. Методы спектральной корректировки при определении молочной кислоты основаны на том, что между протонами есть диполь-дипольное взаимодействие. Это позволяет детектировать ее даже в присутствии липидов [17].

Один и тот же метод может быть использован для диагностики новообразований у человека и в доклинических исследованиях, проводимых на животных, в исследованиях онкогенеза на мышинных моделях, исследованиях изменения ответа опухоли на различные виды терапии и многое другое. Особенную важность исследованиям придает то, что некоторые новые вещества действуют цитостатически, то есть не приводят к изменениям в объеме опухоли, но влияют на ее метаболизм. В настоящее время множество исследований проводят на малых лабораторных животных с помощью протонной спектроскопии: исследование влияния облучения на метаболизм опухоли, контроль таргетной противоопухолевой терапии [3], контроль развития опухоли.

Углерод и его соединения являются неотъемлемой частью всего живого, и, естественно, он мог бы быть прекрасным кандидатом для применения в МР-спектроскопии. Но, к сожалению, ^{12}C имеет целочисленный спин и «прозрачен» для магнитного резонанса. Изотоп ^{13}C лучше подходит для МР-исследований, но его доля в природных соединениях едва превышает 1 %, и МР-чувствительность для него также невелика (примерно 25 % от ^1H). Все это существенно ограничивает его использование в биомедицинских исследованиях, хотя некоторые открытия были сделаны с помощью ^{13}C -меченых органических соединений [7].

Увеличение напряженности магнитных полей привело к существенному улучшению отношения сигнал — шум, что позволяет измерять небольшие опухоли и повышает временную, пространственную и спектральную разрешающую способность МР-спектроскопии. Ежегодно улучшающиеся методы локализации исследуемого объема, в том числе трехмерной спектроскопической локализации, привели к появлению локализованной ^3P МР-спектроскопии. Так, применение методов локализации сигнала при спектроскопии дает возможность исключить вклад от кожи и мышц тела исследуемого объекта [11, 12].

В последние годы усовершенствование методов визуализации в сочетании с развитием клеточных

технологий произвели революцию в сфере доклинических исследований. Принципиально важно, что один и тот же метод может быть использован для диагностики новообразований у человека и в доклинических исследованиях, проводимых на крупных животных, в исследованиях канцерогенеза на моделях с использованием мелких грызунов, исследованиях изменения ответа опухоли на различные виды терапии и многое другое, что позволяет напрямую экстраполировать результаты доклинических испытаний в клиническую практику с высокой, неслыханной ранее точностью. Особенную важность исследованиям придает тот факт, что некоторые новые вещества действуют цитостатически, то есть влияют на метаболизм опухоли, но не приводят к изменениям ее объема. В настоящее время большое количество исследований проводят на малых лабораторных животных с помощью протонной спектроскопии: исследование влияния облучения на метаболизм опухоли, контроль эффективности таргетной и конвенциональной противоопухолевой терапии. Разрабатываются усложненные методы магнитно-резонансной визуализации, которые основаны на свойствах оксида железа и изотопа фтора (^{19}F). Эти технологии могут быть полезны для визуализации витальной функции клеток иммунной системы, контроля воспаления, оценки клеточной физиологии и экспрессии генов. МРТ как способ слежения за клетками *in vivo* применяют для оценки эффективности иммунотерапии.

Доклиническая визуализация *in vivo* на любом уровне строения организма чрезвычайно эффективна, так как многократно повышает качество исследований, позволяет минимизировать количество используемых подопытных животных и контролировать состояние исследуемых тест-систем на всех этапах патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П., и др. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 2. – С. 71–77. [Khaytsev NV, Vasiliev AG, Trashkov AP, et al. The Influence of Sex and Age upon Response of White Rats to Hypoxic Hypoxia. *Pediatr (St. Petersburg)*. 2015;6(2):71-77. (In Russ.). doi: 17816/PED6271-77.]
2. Agris PF. C.I.D. Proton Nuclear Magnetic Resonance of Intact Friend Leukemia Cells: Phosphorylcholine Increase During Differentiation. *Science*. 1982;216(4552):1325-7. doi: 10.1126/science.7079765.
3. Al-Saffar NMS. Noninvasive Magnetic Resonance Spectroscopic Pharmacodynamic Markers of the Choline

- Kinase Inhibitor MN58b in Human Carcinoma Models. *Cancer Res.* 2006;66(1):427-434. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1338.
4. Au JT, Craig G, Longo V, Zanzonico P. Gold Nanoparticles Provide Bright Long-Lasting Vascular Contrast for CT Imaging. *American Journal of Roentgenology.* 2013;200:1347-1351. doi: 10.2214/AJR.12.8933.
 5. Bilgen M. Feasibility and Merits of Performing Pre-clinical Imaging on Clinical Radiology and Nuclear Medicine Systems. *International Journal of Molecular Imaging.* 2013;923823. doi: 10.1155/2013/923823.
 6. Bottomley PA. Selective Volume Method for Performing Localized NMR Spectroscopy. 1984.
 7. Chase JR, Rothman DL, S.R. Flux Control in the Rat Gastrocnemius Glycogen Synthesis Pathway by *in vivo* ¹³C/³¹P NMR Spectroscopy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280(4):E598-E607.
 8. Dinkel J, Bartling SH, Kuntz J, et al. Intrinsic Gating for Small-Animal Computed Tomography: A Robust ECG-Less Paradigm for Deriving Cardiac Phase Information and Functional Imaging. *Circulation: Cardiovascular Imaging.* 2008;1(3):235-243. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.784702.
 9. Hagga JR, Dogra VS, Forsting M, et al. CT and MRI of the Whole Body. 5th ed. Mosby; 2008.
 10. Higano S, Yun XKT, Kumabe T, et al. Malignant Astrocytic Tumors: Clinical Importance of Apparent Diffusion Coefficient in Prediction of Grade and Prognosis. *Radiology.* 2006;241(3):839-846. doi: 10.1148/radiol.2413051276.
 11. Howe FA. An Assessment of Artefacts in Localized and Non-Localized ³¹P MRS Studies of Phosphate Metabolites and Ph in Rat Tumours. *NMR Biomed.* 1993;6(1):43-52. doi: 10.1002/nbm.1940060108.
 12. Kiessling F, Pichler BJ. Small Animal Imaging. Ed by F. Kiessling, B.J. Pichler. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011.
 13. Knopp MV, Bourne MW, Sardanelli F. Gadobenate Dimeglumine-Enhanced MRI of the Breast: Analysis of Dose Response and Comparison with Gadopentetate Dimeglumine. *AJR.* 2003;181:663-676. doi: 10.2214/ajr.181.3.1810663.
 14. Mankoff DA. A Definition of Molecular Imaging. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine.* 2007;48(6):18N, 21N.
 15. Mcknight TR, Lamborn KR, Love TD, Berger MS. Correlation of Magnetic Resonance Spectroscopic and Growth Characteristics within Grades II and III Gliomas. *Journal of Neurosurgery.* 2007;106(4):660-666. doi: 10.3171/jns.2007.106.4.660.
 16. Runge V, Clanton JA, Lukehart CM, Partain CL. Paramagnetic Agents for Contrast-Enhanced NMR Imaging: A Review. *American Journal of Roentgenology.* 1983;141(6):1209-1215. doi: 10.2214/ajr.141.6.1209.
 17. Smith MA, Koutcher JA, Zakian KL. J-Difference Lactate Editing at 3.0 Tesla in the Presence of Strong Lipids. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28(6):1492-1498. doi: 10.1002/jmri.21584.
 18. Tamiya T, Kinoshita K, Ono Y, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Reflects Cellular Proliferative Activity in Astrocytomas. *Neuroradiology.* 2000;42(5):333-338. doi: 10.1007/s002340050894.
 19. Vaquero JJ, Kinahan P. Positron Emission Tomography: Current Challenges and Opportunities for Technological Advances in Clinical and Preclinical Imaging Systems. *Annual Review of Biomedical Engineering.* 2015;(17):385-414. doi: 10.1146/annurev-bioeng-071114-040723.
 20. Yang S, Wang H, Wang H, et al. Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging. *Am J Neuroradiol.* 2003;24(10):1989-1998.

◆ Информация об авторах

Валерия Антоновна Печатникова — научный сотрудник, Испытательный центр радиофармпрепаратов. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“», Гатчина. E-mail: floluttrell@gmail.com.

Александр Петрович Трашков — канд. мед. наук, заведующий, Испытательный центр радиофармпрепаратов. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“», Гатчина. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

◆ Information about the authors

Valeria A. Pechatnikova — Researcher, Trials Center of Radiopharmaceutical, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia. E-mail: floluttrell@gmail.com.

Alexander P. Trashkov — MD, PhD, Head, Trials Center of Radiopharmaceutical, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

◆ Информация об авторах

Мария Александровна Зелененко – научный сотрудник, отдел экспериментальной фармакологии. ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург. E-mail: magu56110@gmail.com.

Николай Александрович Верлов – канд. биол. наук, старший научный сотрудник, Испытательный центр радиофармпрепаратов. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“», Гатчина. E-mail: virlov@gmail.com.

Григорий Алексеевич Чиж – младший научный сотрудник, отделение молекулярной и радиационной биофизики. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“», Гатчина. E-mail: ya.grisha234@yandex.ru.

Михаил Георгиевич Хотин – канд. биол. наук, доцент, заведующий, Центр клеточных технологий. Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург. E-mail: h_mg@mail.ru.

Андрей Глебович Васильев – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: avas7@mail.ru.

◆ Information about the authors

Maria A. Zelenenko – MD, Researcher, Experimental Pharmacology Department. Sechenov Institute of Ephisiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences. Saint Petersburg, Russia. E-mail: magu56110@gmail.com.

Nikolay A. Verlov – PhD, Senior researcher, Trials Center of Radiopharmaceutical, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia. E-mail: virlov@gmail.com.

Grigorii A. Chizh – Junior Researcher, Molecular and Radiation Biophysics Division, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia. E-mail: ya.grisha234@yandex.ru.

Michael G. Khotin – PhD, Associate Professor, Head, Cell Technology Center. Institute of Cytology RAS, Saint Petersburg, Russia. E-mail: h_mg@mail.ru.

Andrei G. Vasiliev – MD, PhD, Dr. Med. Sci., Head, Pathophysiology Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.