

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13635-44>

Научная статья

## АНАЛИЗ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К ЭЛЕМЕНТАМ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННОЙ СТРОМЫ И ИЗОТОПА ЛЮТЕЦИЯ 177

© А.П. Трашков<sup>1,2</sup>, Т.Д. Гаглоева<sup>1,2</sup>, А.И. Будько<sup>1</sup>, А.Н. Петровский<sup>1</sup>, О.И. Тимаева<sup>2</sup>, Н.В. Цыган<sup>1,3</sup>, А.А. Станжевский<sup>1,4</sup>, А.Г. Васильев<sup>5</sup>, Д.Н. Майстренко<sup>4</sup>, К.А. Сергунова<sup>2</sup>, Д.С. Сысоев<sup>4</sup>, С.В. Шатик<sup>4</sup>, Д.О. Антуганов<sup>4</sup>, А.Л. Коневега<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия;

<sup>3</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

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

<sup>5</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

*Для цитирования:* Трашков А.П., Гаглоева Т.Д., Будько А.И., Петровский А.Н., Тимаева О.И., Цыган Н.В., Станжевский А.А., Васильев А.Г., Майстренко Д.Н., Сергунова К.А., Сысоев Д.С., Шатик С.В., Антуганов Д.О., Коневега А.Л. Анализ противоопухолевой активности радиофармацевтического лекарственного препарата на основе биспецифических антител к элементам опухоль-ассоциированной стромы и изотопа лютеция 177 // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 6. – С. 35–44. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13635-44>

**Цель** – провести исследование по оценке потенциальной противоопухолевой активности таргетного радиофармацевтического лекарственного препарата <sup>177</sup>Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR при двух курсах введения: однократно и два раза со значительным интервалом.

**Материалы и методы.** В качестве модели опухолевого процесса использовали субкутанно трансплантированную самцам мышей линии BALB/c экспериментальную аденокарциному толстой кишки (АКАТОЛ; клеточная линия – СТ26 EGFP) с высокой экспрессией зеленого флуоресцентного белка (eGFP) и дополнительной экспрессией целевых молекул-мишеней опухоль-ассоциированной стромы – CTLA4 и GITR.

**Результаты.** Показано, что тестируемый радиофармацевтический лекарственный препарат обладает высокой фармакологической эффективностью в отношении оцениваемого новообразования. Это проявлялось в достоверном увеличении средней продолжительности жизни подопытных животных, ингибировании латентного периода развития опухоли и клинически значимом торможении ее роста.

**Заключение.** Курсовое применение <sup>177</sup>Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR в сравнительном аспекте оказалось более эффективным. При этом статистически значимых отличий по уровню безопасности использования между оцениваемыми курсами применения препарата не установлено.

**Ключевые слова:** биспецифическое антитело к CTLA4 и GITR с радионуклидом <sup>177</sup>Lu; экспериментальные исследования; опухоль; аденокарцинома толстой кишки; колоректальный рак; СТ26; опухоль-ассоциированная строма; мыши.

Поступила: 17.10.2022

Одобрена: 24.11.2022

Принята к печати: 30.12.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13635-44>

Research Article

## ANTI-TUMOR ACTIVITY OF RADIOPHARMACEUTICAL MEDICATION BASED ON BIOSPECIFIC ANTIBODIES TO TUMOR-ASSOCIATED STROMA ELEMENTS AND <sup>177</sup>LUTECIUM

© Alexander P. Trashkov<sup>1,2</sup>, Tamara D. Gagloeva<sup>1,2</sup>, Alexander I. Budko<sup>1</sup>, Andrey N. Petrovskiy<sup>1</sup>, Olyesya I. Timaeva<sup>2</sup>, Nikolay V. Tsygan<sup>1,3</sup>, Andrei A. Stanzhevsky<sup>1,4</sup>, Andrey G. Vasiliev<sup>5</sup>, Dmitri N. Maistrenko<sup>4</sup>, Christina A. Sergunova<sup>2</sup>, Dmitri S. Sysoev<sup>4</sup>, Sergei V. Shatic<sup>4</sup>, Dmitri O. Antuganov<sup>4</sup>, Andrei L. Konevega<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

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

<sup>5</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

*For citation:* Trashkov AP, Gagloeva TD, Budko AI, Petrovskiy AN, Timaeva OI, Tsygan NV, Stanzhevsky AA, Vasiliev AG, Maistrenko DN, Sergunova ChA, Sysoev DS, Shatic SV, Antuganov DO, Konevega AL. Anti-tumor activity of radiopharmaceutical medication based on biospecific antibodies to tumor-associated stroma elements and <sup>177</sup>lutecium. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(6):35–44. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13635-44>

Radiopharmaceutical targeted medication based on biospecific antibodies to tumor-associated stroma elements and <sup>177</sup>lutecium (<sup>177</sup>Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR) potential anti-tumor activity was studied in two courses: one-time administration and two injections with a considerable lag. Subcutaneously transplanted experimental colonic carcinoma (AKATOL; cell line – CT26 EGFP) with high expression of green fluorescent protein (eGFP) and additional expression of target tumor-associated stroma molecules – CTLA4 and GITR was used as a model in BALB/c male mice. The experimental radiopharmaceutical targeted medication proved to possess high pharmacologic activity against the tumor under study. It was apparent in valid increase of experimental animals' mean lifespan, tumor debut latent period inhibition and clinically valid tumor growth rate slowdown. Double administration of <sup>177</sup>Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR proved to be more effective than one-time one, however neither of them managed to yield statistically valid difference in safety levels.

**Keywords:** biospecific antibodies to CTLA4 and GITR with <sup>177</sup>Lu radionuclide; colonic adenocarcinoma; colorectal cancer; CT26; tumor-associated stroma; mice.

Received: 17.10.2022

Revised: 24.11.2022

Accepted: 30.12.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Интенсивное развитие иммунологии, структурной биологии и радиохимии, создание эффективных биотехнологических и радиофармацевтических производств по стандартам GMP, сформировали необходимые предпосылки для разработки и внедрения в клиническую практику принципиально новых классов радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) на основе высокоселективных нацеливающих молекул, как правило, иммунобиологической природы, и радионуклидов с различным спектром излучения [18, 19]. Применение таргетных РФЛП, особенно препаратов на основе радионуклидов — источников  $\alpha$ - или  $\beta$ -излучения, открывает широкие перспективы для терапии злокачественных новообразований, маловосприимчивых к традиционным видам противоопухолевого лечения, прежде всего за счет очень избирательной локализации в области опухолевого процесса большого количества радиоактивных элементов, обладающих неселективным цитопатологическим действием [6, 10, 13, 15]. Это в значительной степени увеличивает вариативность тактики лечения и ее эффективность. Таргетный характер механизма действия РФЛП также имеет и косвенное защитное значение для интактных органов и тканей организма, уменьшая системное токсическое действие препарата [3, 9, 11].

Различные иммунобиологические лекарственные препараты с таргетным действием давно и успешно применяются в терапии большого количества заболеваний, в том числе, онкологических [2, 4, 5, 14, 16, 18]. При этом арсенал РФЛП с каждым годом становится обширнее, совершенствуются технологии разработки и производства препаратов и их компонентов (молекул-носителей, радионуклидов, хелатирующих комплексов, вспомогательных соединений).

*Цель* — экспериментальная оценка противоопухолевой активности нового РФЛП на основе изотопа  $^{177}\text{Lu}$  и комплексного таргетного носителя — биспецифического антитела, объединяющего мембранный гликопротеин 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA4) и мембранный протеин, рецептор группы фактора некроза опухоли (GITR). Уникальность разработки определяется именно свойствами антитела, способного селективно связываться с консервативными (не подверженными опухолевой прогрессии) молекулами-мишенями микроокружения новообразования. Способность РФЛП взаимодействовать именно с мишенями стромы опухоли, теоретически, позволяет рассматривать препарат в качестве терапевтического агента против злокачественных опухолей различного исходного гистологического типа и локализации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на 15 самцах лабораторных мышей линии BALB/c, полученных из специализированного питомника лабораторных животных ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН). Карантинный период для поступивших мышей составлял 14 сут, после чего животные поступали в основное отделение вивария. Содержание мышей, кормление, поддержание микроклимата в помещениях вивария соответствовали правилам, действующим в мировой и отечественной практике [1]. Проведение эксперимента было согласовано Комиссией по биоэтике НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ (заключение № 04/1-КПБ-21 от 16 апреля 2021 г.).

Тестируемый РФЛП —  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-anti-CTLA4-GITR — был разработан ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России. Препарат представлял собой прозрачный раствор, 1 мл которого содержал 0,1 мг таргетного антитела; активность  $^{177}\text{Lu}$  составляла не менее 1,5 МБк.

Для моделирования опухолевого процесса использовали клон экспериментальной аденокарциномы толстой кишки мышей (клеточная линия — CT26 EGFR) из коллекции НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ. Патогенез оцениваемой в ходе исследования опухоли максимально близок к клинической картине целевого заболевания — колоректального рака у человека. Опухоль обладает высокими темпами роста, значительным инвазивным потенциалом, удовлетворительной интенсивностью метастазирования как по лимфогенному (основной способ), так и по гематогенному (преимущественно в печень) механизмам и широко применяется в фундаментальных и доклинических экспериментах [7, 12, 20, 21]. Трансплантацию злокачественных клеток подопытным животным производили в дозе  $10^6$  клеток/особь путем инъекции в подкожную клетчатку правого бока. В исследование был взят опухолевой материал от животных-доноров со второго пассажа новообразования, после патоморфологической и иммуногистохимической оценки опухоли. Было показано, что в опухолевой ткани содержится удовлетворительный уровень целевых молекул-мишеней для терапии. Ранее, в ходе предварительных исследований, нами было показано, что тестируемый препарат  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-anti-CTLA4-GITR способен удовлетворительно накапливается в ткани оцениваемого новообразования [8, 17].

Были сформированы три экспериментальные группы:

- группа 1 ( $n = 5$ ) — оценка основных показателей роста и развития новообразования у мышей с трансплантированной опухолью;
- группа 2 ( $n = 5$ ) — оценка противоопухолевой активности (функциональной пригодности) тестируемого препарата при однократном введении;
- группа 3 ( $n = 5$ ) — оценка противоопухолевой активности (функциональной пригодности) тестируемого препарата при двукратном введении (интервал 7 сут).

С учетом темпов развития экспериментальной аденокарциномы толстой кишки у мышей терапию осуществляли по двум схемам:

1. Однократное применение тестируемого препарата через 48 ч после трансплантации новообразования в дозе 5 МБк/мышь (группа 2).

2. Двукратное (курсовое) применение тестируемого препарата через 48 и 216 ч после трансплантации новообразования в дозе 5 МБк/мышь (суммарная доза — 10 МБк/мышь; группа 3).

Раннее назначение терапии (до появления отчетливо различимого и пальпируемого первичного опухолевого узла), на наш взгляд, является оправданным с точки зрения возможной оценки влияния препарата на формирование микроокружения опухоли и длительность латентного периода развития, а также с точки зрения оценки возможности подавления лечения при помощи  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-anti-CTLA4-GITR микрометастазов опухоли.

Оценку эффективности тестируемого препарата производили общепринятым способом. Анализировали следующие показатели:

- длительность латентного периода развития трансплантированной опухоли (сутки до появления первичного опухолевого узла, пальпаторно);
- динамика роста опухолевого узла с расчетом показателей торможения опухолевого роста ( $\text{мм}^3$ , %);
- средняя продолжительность жизни с расчетом показателя увеличения продолжительности жизни (сутки, %).

Величину первичного опухолевого узла оценивали методом измерения в трех взаимоперпендикулярных размерах; влияние отека тканей в перитуморальной области не учитывалось.

Торможение роста опухоли (ТРО) рассчитывали по формуле:

$$\text{ТРО} (\%) = [(V_{\text{контроль}} - V_{\text{эксперимент}}) / V_{\text{контроль}}] \cdot 100 \%,$$

где  $V$  — объем опухоли в первой и опытной группах соответственно. Клинически значимый уровень отличий — не менее 50 %.

Увеличение продолжительности жизни (УПЖ) рассчитывали по формуле:

$$\text{УПЖ} (\%) = [\text{СПЖ}_{\text{эксперимент}} - \text{СПЖ}_{\text{контроль}}] / \text{СПЖ}_{\text{контроль}} \cdot 100 \%,$$

где СПЖ — средняя продолжительность жизни животных в первой и опытной группах соответственно. Клинически значимый уровень — не менее 25 %.

Статистический анализ результатов исследования осуществляли при помощи программы SPSS (США). Полученные данные приведены в виде  $Me [Q_1-Q_3]$  (медиана и квартильный размах). Проверку характера распределения вариантов в группах производили методом Колмогорова – Смирнова. Сравнение данных выборок — при помощи  $U$ -критерия Манна – Уитни, так как распределение вариантов в выборочных совокупностях было отличным от нормального. Достоверным уровнем отличий считали вероятность не менее 95 % ( $p < 0,05$ ), что является стандартом в медико-биологических исследованиях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация опухолевых клеток экспериментальной аденокарциномы толстой кишки мышам линии BALB/c была успешной во всех обследованных случаях.

Результаты влияния терапии СТ26 EGFR тестируемым препаратом на длительность латентного периода развития новообразования, регистрируемую в тесте «определение времени появления первичного опухолевого узла», приведены в табл. 1.

Согласно вышеприведенным данным, применяемая радионуклидная терапия оказывала значительное влияние на ранние этапы формирования новообразования, ингибируя рост опухоли. При этом существенных отличий во времени регистрации первичного опухолевого узла аденокарциномы толстой кишки между группами мышей, получавших препарат однократно или два раза, не выявлено ( $p > 0,05$ ), хотя и отмечалось более выраженное подавление опухоли в латентном периоде при курсовом введении исследуемого препарата. Оцениваемый показатель в группе 3 статистически значимо превышал аналогичные значения группы 1 в среднем на 5 дней (табл. 1;  $p = 0,015$ ).

Анализ результатов влияния тестируемого препарата на динамику роста первичного опухолевого узла представлен в табл. 2 и на рис. 1 и 2.

Ингибирование латентного периода развития новообразования при применении тестируемого препарата закономерно достоверно способствовало более позднему и более медленному приросту массы опухолевого узла. Торможение роста опу-

Таблица 1 / Table 1

Влияние препарата  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-anti-CTLA4-GITR на время появления первичного пальпируемого опухолевого узла у мышей линии BALB/c с трансплантированной CT26 EGFR (сутки от момента трансплантации новообразования;  $Me [Q_1-Q_3]$ )  
The effect of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-anti-CTLA4-GITR upon the time of primary palpable tumor node emergence in BALB/c mice with transplanted CT26 EGFR (days since the moment of tumor transplantation;  $Me [Q_1-Q_3]$ )

Обследуемые группы / Experimental groups		
Группа 1 (Контроль) / Group 1 (Control)	Группа 2 / Group 2	Группа 3 / Group 3
19 [16–21]	24 [18–25]	24 [24–27]*

\*Отличие от средних показателей группы 1 достоверно на принятом уровне значимости,  $p < 0,05$ . \*Difference from mean values in group 1 are valid,  $p < 0,05$ .

Таблица 2 / Table 2

Влияние препарата  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-anti-CTLA4-GITR на динамику роста опухолевого узла у мышей линии BALB/c с трансплантированной CT26 EGFR,  $\text{мм}^3$ ,  $Me [Q_1-Q_3]$   
The effect of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-anti-CTLA4-GITR upon the dynamics of primary tumor node growth in BALB/c mice with transplanted CT26 EGFR,  $\text{мм}^3$ ,  $Me [Q_1-Q_3]$

Сутки / Day	Обследуемые группа / Experimental groups			TPO / TGI
	Группа 1 / Group 1	Группа 2 / Group 2	Группа 3 / Group 3	
20	12 [7–15]	3 [3–3]*	–	Группа 2 / Group 2 — 75 %
22	24 [12–45]	11 [4–18]	–	Группа 2 / Group 2 — 54 %
24	108 [96–144]	30 [17–45]*	6 [4–9]*	Группа 2 / Group 2 — 72 % Группа 3 / Group 3 — 94 %
26	216 [180–324]	84 [44–150]*	24 [18–30]*	Группа 2 / Group 2 — 61 % Группа 3 / Group 3 — 89 %
28	765 [594–936]	216 [140–360]*	51 [18–90]*	Группа 2 / Group 2 — 72 % Группа 3 / Group 3 — 93 %
30	–	432 [342–513]	138 [39–252]	–
32	–	693 [610–756]	396 [180–516]	–
34	–	898 [756–1040]	732 [336–1040]	–
36	–	–	1248 [1033–1632]	–

Примечание. TPO — торможение роста опухоли; клинически значимый уровень отличий,  $>50\%$ . \*Отличие от показателей контрольной группы достоверны на принятом уровне значимости,  $p < 0,05$ . Note. TGI — tumor growth inhibition; clinically significant level,  $>50\%$ . \*Difference from mean values in control group are valid,  $p < 0,05$ .

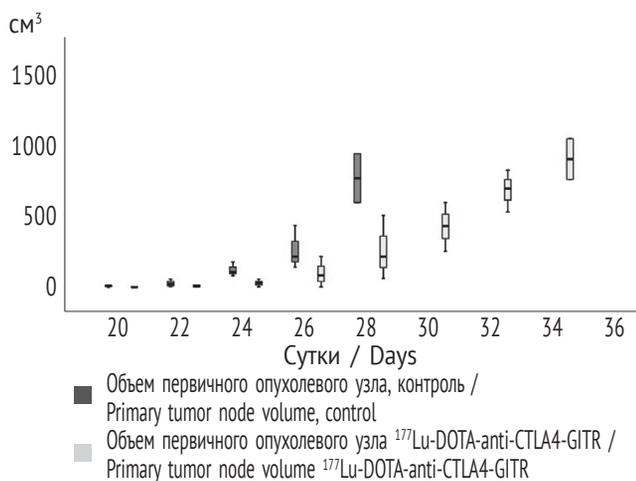


Рис. 1. Влияние однократного применения  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-anti-CTLA4-GITR на динамику роста опухолевого узла у мышей линии BALB/c с трансплантированной CT26 EGFR  
Fig. 1. The effect of one-time introduction of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-anti-CTLA4-GITR upon the dynamics of primary tumor node growth in BALB/c mice with transplanted CT26 EGFR

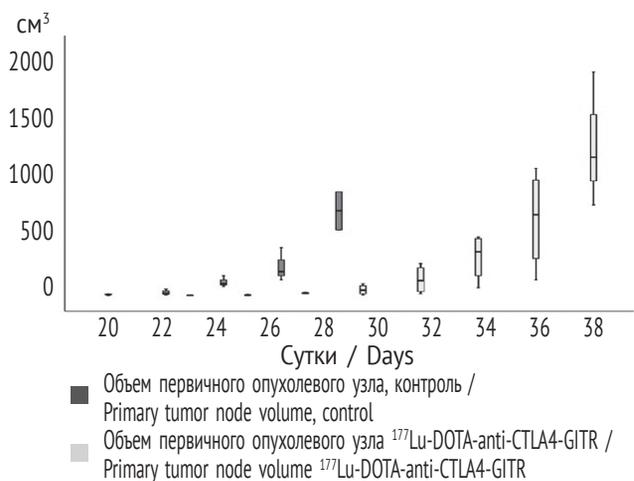


Рис. 2. Влияние курсового применения  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-anti-CTLA4-GITR на динамику роста опухолевого узла у мышей линии BALB/c с трансплантированной CT26 EGFR  
Fig. 2. The effect of course introduction of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-anti-CTLA4-GITR upon the dynamics of primary tumor node growth in BALB/c mice with transplanted CT26 EGFR

Таблица 3 / Table 3

Влияние препарата  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-anti-CTLA4-GITR на среднюю продолжительность жизни мышей линии BALB/c с трансплантированной CT26 EGFR, сутки, Me [ $Q_1$ - $Q_3$ ]  
 The effects of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-anti-CTLA4-GITR radiopreparation upon mean lifespan of BALB/c male mice with с трансплантированной CT26 EGFR, day, Me [ $Q_1$ - $Q_3$ ]

Обследуемые группа / Experimental groups			УПЖ, %/ LSI, %
Группа 1 / Group 1	Группа 2 / Group 2	Группа 3 / Group 3	
28 [24–29]	34 [25–36]	38 [36–38]*	Группа 2 / Group 2 21 % Группа 3 / Group 3 36 %

*Примечание.* УПЖ — увеличение продолжительности жизни; клинически значимый уровень отличий, >25 %. \*Отличие от показателей контрольной группы достоверны на принятом уровне значимости,  $p < 0,05$ . *Note.* LSI — lifespan increment, clinically valid level of difference, >25%. \*Difference from control group values are valid,  $p < 0.05$ .

холи было более выраженным на фоне курсового применения  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-anti-CTLA4-GITR по сравнению с его однократным введением подопытным животным.

Ингибирование латентной стадии опухолевого процесса и клинически значимое торможение опухолевого узла при терапии экспериментальной аденокарциномы толстой кишки у мышей тестируемым препаратом приводило к увеличению средних показателей продолжительности жизни мышей с трансплантированной аденокарциномой толстой кишки. Результаты анализа этого показателя приведены в табл. 3.

Наибольшее увеличение продолжительности жизни наблюдалось при курсовом применении тестируемого препарата, в среднем на 10 сут, по сравнению с группой мышей, не получавших лечение ( $p = 0,047$ ). При этом был достигнут клинически значимый уровень. Продолжительность жизни мышей группы 2 (однократное применение тестируемого препарата) достоверно не отличалась ни от контрольных показателей, ни от значений, полученных в группе животных, получавших тестируемый препарат дважды (табл. 3).

## ВЫВОДЫ

1. Терапевтический таргетный радиофармацевтический лекарственный препарат  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-anti-CTLA4-GITR обладал высокой фармакологической эффективностью в отношении оцениваемого новообразования — трансплантированной аденокарциномы толстой кишки мышей (клеточная линия — CT26 EGFR). Это проявлялось в значительном увеличении средней продолжительности жизни подопытных животных, ингибировании латентного периода развития опухоли и клинически значимом торможении ее роста.

2. Курсовое применение  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-anti-CTLA4-GITR в сравнительном плане было более эффективным по отношению к однократному введению подопытным животным.

3. Результаты исследования противоопухолевой активности  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-anti-CTLA4-GITR указывают на необходимость проведения доклинических и перспективность последующих клинических исследований этого лекарственного препарата в онкологии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Работа выполнена за счет финансирования в рамках государственного задания Минздрава России на научные исследования и разработки «Разработка радиофармпрепаратов на основе моноклональных антител для иммуно-ПЭТ диагностики и терапии ЗНО» (2019–2021 гг.) и при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект 075-15-2021-1360).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** The work was funded within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation for research and development “Development of radiopharmaceuticals based on monoclonal antibodies for immuno-PET diagnostics and therapy of ZNO” (2019–2021) and with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project 075-15-2021-1360).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белозерцева И.В., Блинов Д.В., Красильщикова М.С., ред. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. 8-е изд. Москва: ИРБИС, 2017. 336 с.
2. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусав С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2009. № 4(33). С. 183–186.
3. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни // Профилактическая и клиническая медицина. 2012. Т. 4, № 45. С. 30–33.
4. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г., и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол // Педиатр. 2017. Т. 8, № 4. С. 78–85. DOI: 10.17816/PED8478-85
5. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78, № 3. С. 17–21. DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-3-17-21
6. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В., и др. Антиромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Педиатр. 2012. Т. 3, № 2. С. 3–19.
7. Трашков А.П., Мужикян А.А., Цыган Н.В., и др. Сравнительный анализ радиосенсибилизирующего действия соединений, содержащих акридонуксусную кислоту, при проведении экспериментальной лучевой терапии злокачественных новообразований на модели метастатического колоректального рака у мышей линии BALB/C // Педиатр. 2020; Т. 11, № 6. С. 45–53.
8. Трашков А.П., Гаглоева Т.Д., Будько А.И., и др. Исследование биораспределения и кинетических характеристик радиофармацевтического лекарственного препарата на основе биспецифических антител к элементам опухоли-ассоциированной стромы и изотопа лютеция 177 // Педиатр. 2022. Т. 13, № 5. С. 51–60. DOI: 10.17816/PED13551-60
9. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., и др. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неопластического ангиогенеза и гиперкоагуляции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 158, № 10. С. 500–502.
10. 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. DOI: 10.17816/PED6271-77
11. Шеремета М.С., Трухин А.А., Корчагина М.О. Применение радиоактивных веществ в медицине – история и перспективы развития // Проблемы эндокринологии. 2021. Т. 67, № 6. С. 59–67. DOI: 10.14341/probl12824
12. Gong J.E., Jin Y.J., Kim J.E., et al. Comparison of cisplatin-induced anti-tumor response in CT26 syngeneic tumors of three BALB/c substrains // Lab Anim Res. 2021. Vol. 37, No. 1. P. 33. DOI:10.1186/s42826-021-00110-3
13. Klingler M., Hörmann A.A., Guggenberg E.V. Cholecystokinin-2 receptor targeting with radiolabeled peptides: current status and future directions // Curr Med Chem. 2020. Vol. 27, No. 41. P. 7112–7132. DOI: 10.2174/0929867327666200625143035
14. Ma X., Ding Y., Li W., et al. Diagnosis and management of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms by nuclear medicine: Update and future perspective // Front Oncol. 2022. Vol. 12. P. 1061065. DOI: 10.3389/fonc.2022.1061065
15. Morgenstern A., Apostolidis C., Kratochwil C., et al. An overview of targeted alpha therapy with <sup>225</sup>Actinium and <sup>213</sup>Bismuth // Curr Radiopharm. 2018. Vol. 11, No. 3. P. 200–208. DOI: 10.2174/1874471011666180502104524
16. Pigarev S.E., Panchenko A.V., Yurova M.N., et al. Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic potential of lignin-derivative BP-C2 in the comet assay *in vivo* // Environmental Research. 2021. Vol. 192. P. 110321. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110321
17. Panchenko A.V., Popovich I.G., Egormin P.A., 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
18. Sgouros G. Radiopharmaceutical therapy // Health Phys. 2019. Vol. 116, No. 2. P. 175–178. DOI: 10.1097/HP.0000000000001000
19. St James S., Bednarz B., Benedict S., et al. Current status of radiopharmaceutical therapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021. Vol. 109, No. 4. P. 891–901. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.08.035
20. 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
21. Tsygan N.V., Trashkov A.P., Litvinenko I.V., et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role

of blood-brain barrier: the dark side or the light one? // *Frontiers of Medicine*. 2019. Vol. 13, No. 4. P. 420–426.

## REFERENCES

1. Belozertseva IV, Blinov DV, Krasilshchikova MS, ed. *Rukovodstvo po sodержaniyu i ispolzovaniyu laboratornykh zhivotnykh*. 8<sup>th</sup> ed. Moscow: IRBIS; 2017. 336 p. (In Russ.)
2. Vasil'ev AG, Komyakov BK, Tagirov NS, Musaev SA. Percutaneous nephrolithripsy in the treatment of coral calculus nephrolithiasis. *Bulletin of The Saint Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov*. 2009;4(33):183–186. (In Russ.)
3. Tagirov NS, Nazarov TH, Vasil'ev AG, et al. The experience of using percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis. *Preventive and Clinical Medicine*. 2012;4(45):30–33. (In Russ.)
4. Trashkov AP, Brus TV, Vasil'ev AG, et al. Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of various gravity and its correction with Remaxol. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(4):78–85. (In Russ.)
5. Trashkov AP, Vasil'ev AG, Kovalenko AL, Tagirov NS. Metabolic therapy of nephrolithiasis in two different rat models of kidney disease. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2015;78(3):17–21. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-3-17-21
6. Trashkov AP, Vasil'ev AG, Cygan 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. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED11645-53
8. Trashkov AP, Gagloeva TD, Budko AI, et al. Biodistribution and kinetic characters of radiopharmaceutical medication based on biospecific antibodies to tumor-associated stroma elements and 177 lutcium. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(5):51–60. DOI: 10.17816/PED13551-60
9. Trashkov AP, Panchenko AV, Kayukova ES, et al. Leikemiya P-388 u myshei linii CDF1 kak test-sistema opukhol-assotsirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii. *Byulleten' Ekspierimental'noj Biologii i Mediciny*. 2014;158(10):500–502.
10. Khaytsev NV, Vasiliev AG, Trashkov AP, et al. The influence of sex and age upon response of white rats to hypoxic hypoxia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(2):71–77. DOI: 10.17816/PED6271-77
11. Sheremeta MS, Trukhin AA, Korchagina MO. The use of radioactive substances in medicine – history and development prospects. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(6):59–67. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl12824
12. 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
13. Klingler M, Hörmann AA, Guggenberg EV. Cholecystokinin-2 receptor targeting with radiolabeled peptides: current status and future directions. *Curr Med Chem*. 2020;27(41):7112–7132. DOI: 10.2174/0929867327666200625143035
14. Ma X, Ding Y, Li W, et al. Diagnosis and management of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms by nuclear medicine: Update and future perspective. *Front Oncol*. 2022;12:1061065. DOI: 10.3389/fonc.2022.1061065
15. Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, et al. An overview of targeted alpha therapy with <sup>225</sup>Actinium and <sup>213</sup>Bismuth. *Curr Radiopharm*. 2018;11(3):200–208. DOI: 10.2174/1874471011666180502104524
16. Pigarev SE, Panchenko AV, Yurova MN, et al. Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic potential of lignin-derivative BP-C2 in the comet assay *in vivo*. *Environmental Research*. 2021;192:110321. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110321
17. Panchenko AV, Popovich IG, Egormin PA, 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
18. Sgouros G. Radiopharmaceutical Therapy. *Health Phys*. 2019;116(2):175–178. DOI: 10.1097/HP.0000000000001000
19. St James S, Bednarz B, Benedict S, et al. Current Status of Radiopharmaceutical Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109(4):891–901. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.08.035
20. 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
21. Tsygan NV, Trashkov AP, Litvinenko IV, et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? *Frontiers of Medicine*. 2019;13(4):420–426.

## ◆ 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“», Гатчина, Ленинградская обл., Россия. eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: alexander.trashkov@gmail.com

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 нейрочувствительных 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“», Гатчина, Ленинградская область, Россия. E-mail: budko\_ai@pnpi.nrcki.ru

Андрей Николаевич Петровский – канд. мед. наук, доцент, ст. научн. сотр., Центр доклинических и клинических исследований. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“», Гатчина, Ленинградская область, Россия. E-mail: petrovskiy\_an@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

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“», Гатчина, Ленинградская область, 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“», Гатчина, Ленинградская область, 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

## ◆ 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 NRC “Kurchatov Institute”, Gatchina, Leningrad Region, Russia. eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: alexander.trashkov@gmail.com

Tamara D. Gagloeva – Junior Research Associate, Center of Preclinical and Clinical Research, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC “Kurchatov Institute”, Gatchina, Leningrad Region, Russia; Junior Research Associate, Neocognitive Research Resource Center, National Research Centre “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia. eLibrary SPIN: 1056-5503; e-mail: gagloeva\_td@pnpi.nrcki.ru

Alexander I. Budko – Laboratory Researcher, Center of Preclinical and Clinical Research. B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC “Kurchatov Institute”, Gatchina, Leningrad Region, Russia. E-mail: budko\_ai@pnpi.nrcki.ru

Andrey N. Petrovskiy – MD, PhD, Senior Research Associate, Center of Preclinical and Clinical Research, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC “Kurchatov Institute”, Gatchina, Leningrad Region, Russia. E-mail: petrovskiy\_an@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

Nikolay V. Tsygan – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Leading Research Associate, Center of Preclinical and Clinical Research, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC “Kurchatov Institute”, Gatchina, Leningrad Region, 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.), Professor, Leading Research Associate, Center of Preclinical and Clinical Research, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC “Kurchatov Institute”, Gatchina, Leningrad Region, 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

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ◆ Информация об авторах

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

*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 Коневага* – канд. физ.-мат. наук, руководитель молекулярной и радиационной биофизики, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра “Курчатовский институт”», Гатчина, Ленинградская область, Россия; начальник отдела биомедицинских технологий, ФГБУ «Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”», Москва, Россия. E-mail: konevega\_al@pnpi.nrcki.ru

## ◆ Information about the authors

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

*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”, Gatchina, Leningrad Region, Russia; Head of the Department Biomedical Technologies, National Research Centre “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia. E-mail: konevega\_al@pnpi.nrcki.ru