

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ БОР-ФЕНИЛАЛАНИНА В ТКАНЯХ ПАЦИЕНТА ДЛЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

К.Е. Шпакова^{1,2,3}, А.А. Липенгольц^{1,2,3}, Ю.А. Финогенова^{1,3}, В.А. Скрибичский^{1,2,3},
А.А. Касьянов^{1,2}, А.В. Смирнова^{1,4}, Е.Ю. Григорьева^{1,3}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

² Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Москва

³ Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва

⁴ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ,
Москва

MODERN APPROACHES TO BORON-PHENYLALANINE QUANTIFICATION IN PATIENT TISSUES FOR BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY

K.E. Shpakova^{1,2,3}, A.A. Lipengolts^{1,2,3}, Y.A. Finogenova^{1,3}, V.A. Skribitsky^{1,2,3}, A.A. Kasianov^{1,2},
A.V. Smirnova^{1,4}, E.Y. Grigorieva^{1,3}

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Moscow Engineering Physics Institute National Research Nuclear University, Moscow, Russia

³ Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Moscow, Russia

⁴ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Содержание

Введение

МРТ

ПЭТ

Выводы

Ключевые слова: бор-нейтронозахватная терапия, ¹⁸F-бор-фенилаланин, ПЭТ, МРТ, доклинические исследования, борсодержащие препараты, определение бора, ИСП-АЭС, ИСП-МС, глиобластома, меланома

Contents

Introduction

MRI

PET

Conclusions

Key words: boron neutron capture therapy, ¹⁸F-boronophenylalanine, PET, MRI, preclinical studies, boron-containing drugs, boron quantification, ICP-AES, ICP-MS, glioblastoma, melanoma

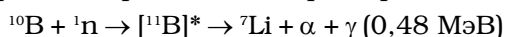
E-mail: shpakova.k.e@gmail.com

<https://doi.org/10.52775/1810-200X-2025-108-4-78-88>

Введение

Нейтронзахватная терапия (НЗТ) – метод бинарной лучевой терапии злокачественных новообразований, основанный на селективном поглощении опухолевыми клетками препарата, содержащего дозоповышающий агент (ДПА), – атомы изотопа с большим сечением захвата тепловых нейтронов (например, ^{10}B , ^{157}Gd , ^6Li), и последующем их облучении эпитепловыми нейтронами [1]. Таким образом, для успешной реализации НЗТ необходим источник эпитепловых нейтронов и препарат, содержащий ДПА.

В бор-нейтронзахватной терапии (БНЗТ) в качестве ДПА используется стабильный изотоп ^{10}B . Взаимодействие ^{10}B с эпитепловыми нейтронами приводит к ядерной реакции:



Образовавшиеся в результате реакции частицы – α -частица и ядро ^7Li – имеют пробег не более 10 мкм, что сопоставимо с размерами опухолевой клетки. Таким образом, БНЗТ позволяет селективно уничтожать опухолевые клетки, в которых накопился борсодержащий препарат, оставляя неповрежденными здоровые ткани [2].

В настоящее время единственным лекарственным препаратом для БНЗТ, разрешенным для клинического применения, является лекарственный препарат Steboronine™, зарегистрированный в Японии и представляющий собой инфузионный комплекс борфенилаланина (БФА) с D-сорбитом [3]. БНЗТ с БФА имеет в Японии статус штатной медицинской процедуры, а в Китае, Корее и России находится на стадии клинических исследований. Чаще всего БНЗТ с БФА применяется для лечения злокачественных опухолей головного мозга, опухолей головы и шеи, реже – меланом кожи [4–6].

Большая часть дозы, получаемая пациентом при проведении БНЗТ, связана с ядерной реакцией $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ (“борная доза”) (рис. 1). “Борная доза” пропорциональна произведению концентрации ^{10}B в ткани или органе на поток нейтронов в этой точке. На “борную дозу” приходится от 80 % до 95 % всей поглощенной дозы в зависимости от концентрации ДПА [7, 8], поэтому для дозиметрического планирования БНЗТ необходимо знать количественное распределение ^{10}B в организме.

Избирательность и эффективность накопления БФА в опухоли может существенно варьироваться у разных пациентов. Так как

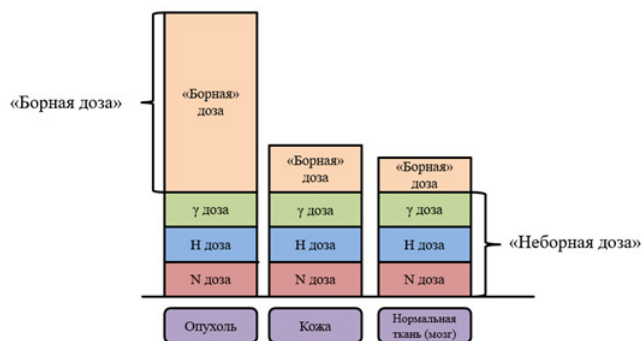


Рис. 1. Распределение компонент поглощенной дозы для некоторых тканей при проведении БНЗТ (адаптировано из [7])

БНЗТ – сложная и дорогостоящая процедура, то этап предварительного отбора пациентов на терапию по критерию эффективности накопления БФА имеет важное значение.

Таким образом, для успешной БНЗТ необходим такой метод оценки распределения ^{10}B в организме пациента, который одновременно обеспечивал бы возможность отбора пациентов на терапию и предоставлял данные, позволяющие провести дозиметрическое планирование терапии.

В сложившейся мировой клинической практике проведения БНЗТ с БФА во время инфузии препарата у пациента берут пробы крови для определения в них концентрации ^{10}B методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-АЭС) или методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС) [9]. Значения концентрации ^{10}B в крови используются для оценки концентрации ^{10}B в опухоли и нормальных тканях. Для этого используются ранее полученные эмпирические соотношения концентраций опухоль/кровь и нормальная ткань/кровь.

В ряде исследований БНЗТ с БФА для лечения глиобластом соотношение накопления ^{10}B в опухоли к накоплению ^{10}B в нормальной ткани было принято равным 3,5 на основании более ранних исследований гистологических образцов аналогичных типов тканей [10, 11]. В японском исследовании эффективности БНЗТ с БФА, проведенном в период с 2003 по 2014 гг., для лечения меланомы кожи соотношения опухоль/кровь и нормальная ткань/кровь были приняты равными 3 и 1,3 соответственно на основании данных о соотношении концентрации ^{10}B в меланоме, нормальной коже и крови у

пациентов, перенесших хирургические операции и/или биопсию кожи в 1999 г. [12]. Концентрация ^{10}B в опухоли равна произведению концентрации ^{10}B в крови на отношение опухоль/кровь.

Несмотря на простоту и скорость реализации, вышеописанный метод определения ^{10}B имеет ряд недостатков. Во-первых, метод оценки концентрации ^{10}B в опухоли по концентрации ^{10}B в крови не измеряет концентрацию ^{10}B непосредственно в ткани интереса, а дает лишь опосредованную оценку. Во-вторых, метод определения ^{10}B в опухоли по концентрации ^{10}B в крови не позволяет учесть гетерогенность пространственного распределения БФА как в опухолевых, так и в нормальных тканях.

Так, в исследованиях [13, 14] у пациентов с мультиформной глиобластомой измеряли концентрацию ^{10}B в образцах опухоли, отобранных во время хирургической операции перед БНЗТ. Результаты исследований показали, что среднее соотношение опухоль/кровь варьировало от 1,4 до 4 у разных пациентов. Более того, исследователи отметили значительную неоднородность распределения ^{10}B в опухоли у одного и того же пациента. Так, у одного из пациентов концентрация ^{10}B в опухоли варьировала от 2,7 до 36,8 мкг ^{10}B /г при введении БФА в дозе 210 мг/кг веса.

Таким образом, существует необходимость разработки новых неинвазивных методов количественной оценки распределения ^{10}B в опухолевых и нормальных тканях пациента, обеспечивающих определение не только соотношения опухоль/нормальная ткань, но пространственное распределение ^{10}B в каждом отдельном органе и опухоли. В качестве методов прижизненной оценки концентрации и распределения ^{10}B в организме пациента для решения задач отбора пациентов на терапию и дозиметрического планирования целесообразно использовать существующие методы лучевой диагностики.

МРТ

В конце 1980-х гг. американскими учеными была предложена магнитно-резонансная томография (МРТ) в качестве метода неинвазивной оценки концентрации ^{10}B [15]. МРТ – широко распространенный метод медицинской визуализации, обеспечивающий высокое пространственное и контрастное разрешение,

а также не сопряженный с лучевой нагрузкой на пациента.

Атомы ^{10}B и ^{11}B можно визуализировать методом МРТ [16, 17]. Однако из-за короткого времени релаксации атомов бора их визуализация методом МРТ сопряжена с рядом технических сложностей: для этого необходимы отдельные приемно-передающие катушки, а также специальные протоколы набора данных. Более того, чувствительность метода и пространственное разрешение ограничены: отношение сигнал/шум около пяти при размере вокселя $7,5 \text{ мм}^3$ [16].

Более предпочтительным нуклидом для визуализации представляется ^{19}F , гиромангнитное отношение которого близко к гиромангнитному отношению ^1H ($\gamma_{\text{F}}=40,05 \text{ МГц/Тл}$, $\gamma_{\text{H}}=42,58 \text{ МГц/Тл}$). БФА имеет аналог – ^{19}F -БФА, распределение которого в организме можно визуализировать методом МРТ [18].

Было проведено исследование, показывающее эквивалентность распределений БФА и ^{19}F -БФА в организме лабораторных мышей с перевитой опухолью SCC-VII. В рамках эксперимента сравнивали два пути введения при одинаковых дозах: подкожное болюсное введение и подкожная инфузия. Никаких принципиальных различий в концентрации ^{10}B в тканях и органах, измеренной методом ИСП-АЭС, не наблюдалось. Однако группа с инфузионным введением показала меньшее соотношение орган/кровь, в то время как отношения опухоль/здоровый мозг, опухоль/язык, опухоль/мышца были выше в группе с инфузионным введением [19].

Группой итальянских ученых была показана принципиальная возможность визуализации распределения ^{19}F -БФА методом МРТ в организме крыс с перевитой опухолью С6 [20]. Исследование было проведено на томографе 7 Тл в течение 4 ч через 2 ч после прекращения инфузии ^{19}F -БФА. Было показано, что наибольшая концентрация ^{19}F -БФА наблюдалась через 2,5 ч после завершения инфузии.

Таким образом, МРТ является потенциальным методом для качественного отбора пациентов на БНЗТ, поскольку обеспечивает визуализацию распределения борсодержащего препарата ^{19}F -БФА. Однако данные, полученные таким методом, не могут быть использованы для планирования терапии ввиду фундаментальных ограничений: МРТ не является количественным методом, поскольку перед каждым исследованием проводится калибровка ка-

тушек в зависимости от характеристик объекта, помещенного в магнитное поле.

Потенциальными агентами для оценки распределения борсодержащих препаратов могут стать конъюгаты гадолиния и бора, поскольку гадолинийсодержащие контрастные средства рутинно применяются в МРТ. На сегодняшний день ведутся работы по созданию конъюгатов гадолиния и борсодержащих веществ, однако такие работы не выходят за рамки экспериментальных [21–23].

ПЭТ

Наиболее развитым методом прижизненной оценки распределения БФА является позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с радиоактивным аналогом БФА – ^{18}F -БФА. Радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП) бор-2- ^{18}F -фтор-L-фенилаланин (^{18}F -БФА) был разработан в 1991 г. как радиоактивный аналог БФА с целью визуализации распределения БФА и оценки его фармакокинетики *in vivo*, а также для отбора пациентов на БНЗТ (рис. 2) [24]. Первые исследования ^{18}F -БФА на животных были проведены в начале 1990-х гг.: методом автордиографии было показано накопление ^{18}F -БФА в мышечной карциноме FM3A и в мышечной меланоме B16 [25, 26]. Несмотря на долгую историю, ^{18}F -БФА до сих пор не имеет ни в одной стране мира статуса официально разрешенного для клинического применения лекарственного препарата.

БФА попадает в живую клетку посредством системы переносчиков аминокислот LAT (large amino transporter). Так, в статье [28] показано, что БФА попадает в клетки крысиной глиомы 9L через LAT систему. В исследовании [29] продемонстрировано, что наибольший вклад в перенос БФА вносят транспортеры LAT-1 и LAT-2, а также переносчик аминокислот АТВ⁰⁺.

Подобные исследования были проведены и для ^{18}F -БФА. Так, Yoshimoto et al. на трехклеточных линиях человеческой глиобластомы показали, что 74,5–81,1 % ^{18}F -БФА попадает в клетку через LAT систему [30]. Watabe et al. показали специфичность ^{18}F -БФА к системе LAT-1 на клетках эмбриональной почки человека HEK293, стабильно экспрессирующих LAT-1 и LAT-2 [31]. В исследовании [32] была продемонстрирована умеренная корреляция между накоплением ^{18}F -БФА и интенсивностью экспрес-

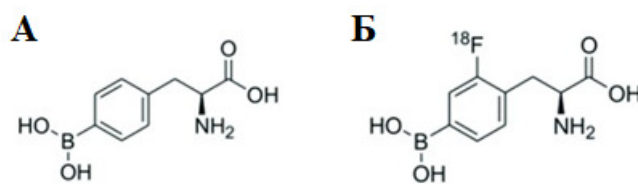


Рис. 2. Структурная формула БФА (А) и ^{18}F -БФА (Б) (адаптировано из [27])

сии LAT-1 у пациентов с опухолями головы и шеи. В то же время авторы предполагают, что интенсивность экспрессии LAT-1 может быть предиктором ответа на терапию.

^{18}F -БФА, будучи искусственной аминокислотой, не участвует в синтезе белков, и, как следствие, не метаболизируется, так же, как и БФА. Так, Grunewald et al. исследовали метаболиты плазмы крови мышей после введения ^{18}F -БФА. Было показано, что через 60 минут после введения РФЛП в плазме более 96 % ^{18}F -БФА остается неизменным [33]. На трех группах пациентов показано, что неизмененный ^{18}F -БФА составляет более 94 % в плазме крови до 50 мин [34], что позволяет сделать вывод о стабильности ^{18}F -БФА в организме человека. Аналогичный результат был получен в исследовании [35]: показано, что метаболиты ^{18}F -БФА в крови здоровых волонтеров через 20 и 50 минут после инъекции/начала инфузии составляют 2,324 % и 3,966 % соответственно, что также говорит о высокой стабильности ^{18}F -БФА в организме человека.

Группой японских ученых были оценены эффективные поглощенные дозы ПЭТ с ^{18}F -БФА на основании данных, полученных на 9 здоровых волонтерах: 15 мкЗв/МБк ($n=6$) для взрослых пациентов и 25 мкЗв/МБк ($n=3$) для педиатрических пациентов. Для сравнения эффективные поглощенные дозы ПЭТ с ^{18}F -ФДГ составили: 19 мкЗв/МБк для взрослых пациентов и 37 мкЗв/МБк для педиатрических пациентов [36]. В работе [37] Yang et al. сравнивали эффективную дозу ПЭТ с L-изомером и с D-изомером ^{18}F -БФА, которая составила 20 мкЗв/МБк и 26 мкЗв/МБк соответственно.

ПЭТ с ^{18}F -БФА может служить нескольким целям: отбор пациентов на БНЗТ; предоставление информации о распределении БФА, которая может быть использована для дозиметрического планирования БНЗТ; оценка терапевтического эффекта от БНЗТ. Считается, что для успешной БНЗТ необходимо накопление бора в

количестве ~20–35 мг $^{10}\text{В}$ /г ткани и соотношение опухоль/нормальная ткань должно быть не менее 3 [38]. Оценку этого соотношения можно провести с помощью ПЭТ с ^{18}F -БФА.

Первые клинические исследования ^{18}F -БФА были проведены в Японии в начале 1990-х годов на пациентах с опухолями головного мозга, в первую очередь, глиомами высокой степени злокачественности [39] и злокачественными меланомами [40]. Потенциал динамической ПЭТ с ^{18}F -БФА для отбора пациентов на БНЗТ был впервые постулирован в работах Imahori et al. Распределение ^{18}F -БФА в организме пациентов со злокачественной меланомой исследовали Mishima et al., и они же первыми предположили, что ПЭТ с ^{18}F -БФА можно использовать для предсказания накопления $^{10}\text{В}$ как в опухоли, так и в нормальных тканях. К аналогичным выводам пришли американские ученые, изучавшие динамику распределения ^{18}F -БФА в организме пациентов с мультиформной глиобластомой. Также они высказали предположение о том, что на основании данных о распределении ^{18}F -БФА можно рассчитать не только дозу, получаемую пациентом при БНЗТ, но и оптимальное время облучения [41].

Как было сказано ранее, БНЗТ с БФА может быть полезна при лечении рецидивирующих опухолей головы и шеи. Первые исследования, показавшие пригодность ПЭТ с ^{18}F -БФА для отбора пациентов с опухолями головы и шеи на БНЗТ, были проведены в Японии в 2005 г. Пациентке с рецидивирующим раком подчелюстной слюнной железы была проведена ПЭТ с ^{18}F -БФА, соотношение опухоль/нормальная ткань составило 2,9, на основании чего пациентке было назначено лечение методом БНЗТ. После проведения БНЗТ на исследовательском реакторе в Киото у пациентки в течение как минимум полутора лет не наблюдалось ни рецидива, ни осложнений [42].

Ariyoshi et al. продемонстрировали пригодность ПЭТ с ^{18}F -БФА для отбора на БНЗТ пациентов с рецидивирующим раком полости рта и метастазами в шейные лимфатические узлы [43]. При дозиметрическом планировании БНЗТ для этих пациентов были использованы соотношения опухоль/нормальная ткань, полученные из данных ПЭТ с ^{18}F -БФА. Этой же группой авторов позже были проанализированы ПЭТ-изображения с ^{18}F -БФА восьми пациентов с подтвержденным раком ротовой полости. Было показано, что в шести из восьми случаев в опухоли наблюдается максимальное накопле-

ние РФЛП, однако в двух случаях максимальным было накопление в спинке языка. Таким образом, авторы отмечают, что при диагностике и/или отборе пациентов на БНЗТ с помощью ПЭТ с ^{18}F -БФА нужно учитывать особенности распределения препарата в структурах челюстно-лицевой области [44].

Также показан потенциал ПЭТ с ^{18}F -БФА для диагностики связанных с нейрофиброматозом второго типа менингиом и шванном. Исследование было проведено финскими учеными в 2006 г. Было показано, что ПЭТ с ^{18}F -БФА может быть полезна как для диагностики, так и для отбора на БНЗТ пациентов с менингиомами и шванномами, ассоциированными с нейрофиброматозом второго типа: соотношение опухоль/здоровый мозг у этих пациентов находилось в пределах 1,8–5,4, в то время как у пациентов с опухолями, не ассоциированными с нейрофиброматозом второго типа, – (1–1,4) [45].

В тайваньском исследовании лечения опухолей головного мозга с помощью БНЗТ отношение опухоль/нормальная ткань определяли как соотношение $\text{SUV}_{\text{опухоль}}/\text{SUV}_{\text{нормальная ткань}}$ (SUV – стандартизированный уровень накопления), оцененное с помощью ПЭТ с ^{18}F -БФА [46].

Идея о том, что по данным о распределении ^{18}F -БФА можно предсказать распределение БФА в организме пациента, основана на их фармакологической схожести. Сразу после изобретения ^{18}F -БФА Ishawata et al. провели исследование, цель которого состояла в доказательстве фармакологической схожести БФА и его радиоактивного аналога. Распределение препаратов оценивали на мышцах с перевитой меланомой В16 и на хомьяках с меланомой Грина. Распределение ^{18}F -БФА оценивали методом ПЭТ, распределение БФА – методом ИСП-АЭС. Результаты исследования показали, что при использовании ПЭТ происходит недооценка концентрации $^{10}\text{В}$ в крови и в мышечной ткани [47].

Wang et al. показали на крысах с глиомой F98, что динамика изменения концентрации ^{18}F -БФА и БФА в опухоли и в здоровой ткани мозга похожа. Также совпало и время достижения максимальной концентрации препарата – 1 час после введения. Измерение концентрации ^{18}F -БФА проводили методом прямой радиометрии, а БФА – методом ИСП-МС. Методом автордиографии было продемонстрировано соответствие между накоплением ^{18}F -БФА и локализацией глиомы. Однако, как и в статье Ishawata et al., авторы отмечают расхождение

соотношений концентраций опухоль/кровь для БФА и ^{18}F -БФА [48].

Ещё одно исследование фармакологической схожести ^{18}F -БФА и БФА было проведено в 2014 г. авторами Nanaoka et al. на крысах с гетеротопической глиомой RGC6. Протокол исследования состоял из двух этапов: сначала крысам внутривенно вводили ^{18}F -БФА в диагностической дозе (1,7 мг/кг), проводили ПЭТ/КТ, через час после ПЭТ/КТ крысам был внутривенно введен БФА в терапевтической дозе (167 мг/кг), после чего крысы были эвтаназированы. Оценку динамики изменения ^{18}F -БФА проводили методом ПЭТ/КТ, БФА – методом ИСП-АЭС. Была показана значительная положительная корреляция между накоплением ^{18}F -БФА и БФА в органах и тканях, включая опухоль и кровь [49].

Позднее этой же группой авторов была предложена формула для пересчета SUV, полученных из ПЭТ с ^{18}F -БФА, в значения концентрации ^{10}B при введении терапевтической дозы БФА (мг/кг):

$$^{10}\text{B} = 0,0478 \times ^{10}\text{БФА (мг/кг)} \times \text{SUV } (^{18}\text{F-БФА})$$

Однако авторы отмечают, что разработанная формула применима только к данным, полученным на лабораторных грызунах и требует уточнения для животных других отрядов [50].

Grunewald et al. исследовали распределение БФА и ^{18}F -БФА на мышях с перевитой гепатоцеллюлярной карциномой NuH-7. Накопление БФА оценивали методом экспресс-гамма-активационного анализа и методом количественной нейтронозахватной радиографии, ^{18}F -БФА – методом ПЭТ и прямой радиометрии. Была показана эквивалентность распределения препаратов, а также значительная положительная корреляция динамики изменения концентрации ^{10}B в органах и тканях [33].

В ходе исследования, проведённого Lin et al., было установлено, что у мышей с ортотопической опухолью языка SAS отношение опухоль/нормальная ткань для ^{18}F -БФА через 60 минут после введения препарата составляет 3,5, а для БФА это соотношение составило 3,43. Распределение ^{18}F -БФА оценивали методом ПЭТ, распределение БФА – методом ИСП-АЭС [51].

В 2016 г. Shimosegawa et al. предложили метод определения концентрации ^{10}B при введении терапевтической дозы по данным о распределении ^{18}F -БФА в организме пациента. В

рамках этого исследования было сделано предположение, что ^{18}F -БФА и БФА ведут себя в организме как идентичные соединения, независимо от введенной дозы. Авторы также разработали алгоритм для пересчёта данных об активности ^{18}F -БФА в концентрацию ^{10}B при введении терапевтической дозы БФА. Несмотря на всю привлекательность и простоту предложенного метода, в настоящее время он не верифицирован [52].

Nariai et al. продемонстрировали, что у пациентов со злокачественными опухолями головного мозга соотношение опухоль/кровь для ^{18}F -БФА после болюсной инъекции имеет значительную линейную корреляцию с соотношением опухоль/кровь для БФА после часовой непрерывной инфузии (расчёт методом Рунге-Кутты). Хотя на данный момент такой метод оценки содержания ^{10}B в тканях пока не используется, он может оказаться весьма полезным [53].

Таким образом, ПЭТ с ^{18}F -БФА является наиболее развитым и перспективным методом как для отбора пациентов на БНЗТ, так и для получения данных для дозиметрического планирования. Основной недостаток ПЭТ – радиационная нагрузка – не столь значим в контексте использования ПЭТ для БНЗТ, поскольку сама БНЗТ является процедурой, сопряженной с лучевой нагрузкой.

Несмотря на перспективность ПЭТ с ^{18}F -БФА для оценки накопления БФА в тканях пациента, ^{18}F -БФА не является разрешенным для клинического применения штатным РФЛП и доступен не всем медицинским центрам, где проводится или планируется проведение БНЗТ с БФА. Поэтому для отбора пациентов на БНЗТ потенциально можно было бы использовать другие аминокислоты, меченные радионуклидами. На эту роль были предложены ^{11}C -метионин и ^{18}F -тирозин, поскольку эти аминокислоты имеют схожий с БФА механизм накопления: так же, как и БФА, они проникают в клетку посредством LAT системы.

Метионин является незаменимой аминокислотой, которая участвует в синтезе белков. Меченный ^{11}C метионин используется в клинической практике для диагностики опухолей головного мозга. Существует три причины повышенного поглощения ^{11}C -метионина опухолевыми клетками. Во-первых, ^{11}C -метионин попадает в клетки через LAT систему и натрий-зависимую транспортную систему. Этот активный транспорт зависит от пролиферативной

активности клеток и степени злокачественности опухоли. Во-вторых, накопление ^{11}C -метионина зависит от степени васкуляризации опухоли. В-третьих, нарушение гематоэнцефалического барьера, происходящее при внутричерепных злокачественных поражениях, также способствует повышенному накоплению ^{11}C -метионина [54, 55].

В работе [56] Watabe et al. сравнивали результаты ПЭТ с ^{18}F -БФА и ^{11}C -метионином у семи пациентов с опухолями головы и шеи. Авторы показали значительную положительную корреляцию между значениями SUV_{max} для ^{18}F -БФА и ^{11}C -метионина. Авторы предполагают, что ПЭТ с ^{11}C -метионином можно использовать для отбора пациентов на БНЗТ. Однако из-за повышенного накопления ^{11}C -метионина в некоторых нормальных тканях, таких как подчелюстные слюнные железы, сердце, желудок, печень, селезенка, поджелудочная железа и костный мозг, его нельзя использовать для планирования БНЗТ и оценки дозовых нагрузок.

^{18}F -тирозин активно применяется в клинической практике для визуализации доброкачественных и злокачественных новообразований головного мозга. Wang et al. показали схожесть накопления ^{18}F -БФА и ^{18}F -тирозина на крысах с ортотопической глиомой F98. Однако авторы отмечают, что накопление ^{18}F -тирозина в опухоли и в здоровой ткани мозга было выше, чем накопление ^{18}F -БФА [57]. В то же время, отношение опухоль/нормальная ткань выше для ^{18}F -БФА. По сравнению с ^{11}C -метионином ^{18}F -тирозин обладает следующими преимуществами: практически не метаболизируется, не накапливается в здоровой ткани мозга и обладает быстрым клиренсом. Однако ^{18}F -тирозин не идентичен БФА и не пригоден для планирования БНЗТ, хотя и может быть альтернативным инструментом для отбора пациентов на терапию [58].

Несмотря на ряд очевидных преимуществ, ПЭТ также обладает и рядом недостатков, которые нужно учитывать при использовании ее для отбора пациентов на БНЗТ и дозиметрического планирования. Так, технология ПЭТ не может быть реализована непосредственно во время проведения БНЗТ, поэтому получить данные о распределении борсодержащего препарата можно только перед проведением терапии. Во-вторых, ПЭТ обладает худшим пространственным разрешением по сравнению с КТ или МРТ. В-третьих, оценка накопления РФЛП в структурах, объем которых

не превышает 1 см^3 , может быть занижена из-за так называемого эффекта частичного объема и требует дополнительного изучения [59].

Выводы

БНЗТ с БФА является сложной, дорогостоящей процедурой, поэтому для успешной БНЗТ необходимо как правильно отобрать пациентов на терапию, так и получить данные о распределении БФА в организме пациента для дозиметрического планирования. В настоящее время в клинической практике содержание ^{10}B в опухолевых и нормальных тканях оценивают по концентрации ^{10}B в крови, однако этот метод не учитывает гетерогенность распределения препарата, и, как следствие, может приводить к недо- или переоценке поглощенной дозы.

МРТ с ^{19}F -БФА может быть полезна для отбора пациентов на терапию, но не для получения данных для дозиметрического планирования. Аналогично и ПЭТ с ^{11}C -метионином и ^{18}F -тиозином могут быть ограниченно использованы для отбора пациентов на терапию, однако данные о распределении этих препаратов не могут быть использованы для дозиметрического планирования.

Наиболее развитым и перспективным методом количественной оценки ^{10}B является ПЭТ с ^{18}F -БФА – радиоактивным аналогом БФА. Данные, полученные таким методом, позволяют как отобрать пациентов на БНЗТ, так и могут быть положены в основу индивидуального дозиметрического планирования. Рядом исследований подтверждена пригодность ^{18}F -БФА для отбора пациентов на БНЗТ, а также продемонстрирована фармакологическая схожесть ^{18}F -БФА и БФА, что позволяет ^{18}F -БФА быть предиктором распределения БФА.

Также важно отметить, что все описанные методы оценки концентрации ^{10}B в тканях пригодны только для оценки распределения ^{10}B в составе БФА. Для оценки распределения других борсодержащих препаратов необходимо разрабатывать другие подходы.

Список литературы

1. Lipengolts AA, Finogenova YA, Skribitsky VA, Grigorieva EYu. Binary technologies of malignant tumors radiotherapy. Journal of Physics Conference Series. 2021; 2058 (1): 012039-

012039. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2058/1/012039>.
2. Финогонова ЮА, Липенгольд АА, Шпакова КЕ, Скрибицкий ВА, Смирнова АВ, Григорьева ЕЮ. Бор-нейтронозахватная терапия с борфенилаланином в экспериментальной онкологии и ветеринарной практике. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024; 7 (4): 28-39. Finogenova YA, Lipengolts AA, Shpakova KE, Skribitsky VA, Smirnova AV, Grigorieva EYu. Boron Neutron Capture Therapy with Boronophenylalanine in Experimental Oncology and Veterinary Practice. Journal of Oncology Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024; 7 (4): 28-39 (In Russ). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-28-39>.
3. Shirakawa M. Chasing New Cancer Treatments: Current Status and Future Development of Boron Neutron Capture Therapy. YAKUGAKU ZASSHI. 2024; 144 (9): 871-6. <https://doi.org/10.1248/yakushi.24-00072>.
4. Matsumoto Y, Fukumitsu N, Ishikawa H, Nakai K, Sakurai H. A Critical Review of Radiation Therapy: From Particle Beam Therapy (Proton, Carbon, and BNCT) to Beyond. J Personal Med. 2021; 11 (8): 825. <https://doi.org/10.3390/jpm11080825>.
5. Kawabata S, Suzuki M, Hirose K, Tanaka H, Kato T, Goto H, et al. Accelerator-based BNCT for patients with recurrent glioblastoma: a multicenter phase II study. Neuro-Oncol Adv. 2021; 3 (1). <https://doi.org/10.1093/no-ajnl/vdab067>.
6. Hiroshi I, Nakamura S, Yamazaki N, Kaneda T, Takemori M, Kashihara T, et al. Acral cutaneous malignant melanoma treated with linear accelerator-based boron neutron capture therapy system: a case report of first patient. Front Oncology. 2023; 13: 1272507. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1272507>.
7. Kumada H, Takada K. Treatment planning system and patient positioning for boron neutron capture therapy. Therapeutic Radiology and Oncology. 2018; (2): 50. <https://doi.org/10.21037/tro.2018.10.12>.
8. Koivunoro H, Seppala T, Uusi-Simola J, Merimaa K, Kotiluoto P, Seren T, et al. Validation of dose planning calculations for boron neutron capture therapy using cylindrical and anthropomorphic phantoms. Phys Med Biol. 2010; 55 (12): 3515-33. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/12/016>.
9. Linko S, Revitzer H, Zilliacus R, Kortensniemi M, Kouri M, Savolainen S. Boron detection from blood samples by ICP AES and ICP MS during boron neutron capture therapy. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 2008; 68 (8): 696-702. <https://doi.org/10.1080/00365510802100831>.
10. Miyatake SI, Wanibuchi M, Hu N, Ono K. Boron neutron capture therapy for malignant brain tumors. J Neuro-Oncol. 2020; 149 (1): 1-11. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03586-6>.
11. Hirose K, Konno A, Hiratsuka J, Yoshimoto S, Kato T, Ono K, et al. Boron neutron capture therapy using cyclotron-based epithermal neutron source and borofalan (10B) for recurrent or locally advanced head and neck cancer (JHN002): An open-label phase II trial. 2021; 155: 182-7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.11.001>.
12. Hiratsuka J, Kamitani N, Tanaka R, Tokiya R, Yoden E, Sakurai Y, et al. Long-term outcome of cutaneous melanoma patients treated with boron neutron capture therapy (BNCT). J Radiat Res. 2020; 61 (6): 945-51. <https://doi.org/10.1093/jrr/rraa068>.
13. Elowitz EH, Bergland RM, Coderre JA, Joel DD, Chadha M, Chanana AD. Biodistribution of p-Boronophenylalanine in Patients with Glioblastoma Multiforme for Use in Boron Neutron Capture Therapy. Neurosurgery. 1998; 42 (3): 463-9. <https://doi.org/10.1097/00006123-199803000-00004>.
14. Coderre JA, Chanana AD, Joel DD, Elowitz EH, Micca PL, Nawrocky MM, et al. Biodistribution of Boronophenylalanine in Patients with Glioblastoma Multiforme: Boron Concentration Correlates with Tumor Cellularity. Radiat Res. 1998; 149 (2): 163. <https://doi.org/10.2307/3579926>.
15. Kabalka GW, Davis M, Bendel P. Boron 11 MRI and MRS of intact animals infused with a boron neutron capture agent. Magnetic Resonance in Medicine. 1988; 8 (2): 231-7. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910080214>.
16. Kabalka GW, Tang C, Bendel P. The role of boron MRI in boron neutron capture therapy. J Neuro-Oncol. 1997; 33 (1-2): 153-61. <https://doi.org/10.1023/a:1005793903512>.
17. Wittig A, Michel J, Moss R, Stecher-Rasmussen F, Arlinghaus HF, Bendel P, et al. Boron analysis and boron imaging in biological materials for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT). Crit Rev Oncol Hematol. 2008; 68 (1):

- 66-90. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.03.004>.
18. Porcari P, Capuani S, D'Amore E, Lecce M, La Bella A, Fasano F, et al. In vivo ^{19}F MR imaging and spectroscopy for the BNCT optimization. *Appl Radiat Isotopes*. 2009; 67 (7-8): S365-S368. <https://doi.org/10.1016/j.apradi-so.2009.03.065>.
19. Watanabe T, Hattori Y, Ohta Y, Ishimura M, Nakagawa Y, Sanada Yu, et al. Comparison of the pharmacokinetics between L-BPA and L-FBPA using the same administration dose and protocol: a validation study for the theranostic approach using ^{18}F -L-FBPA positron emission tomography in boron neutron capture therapy. *BMC Cancer*. 2016; 16 (1). <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2913-x>.
20. Porcari P, Capuani S, D'Amore E, Lecce M, La Bella A, Fasano F, et al. In vivo ^{19}F MRI and ^{19}F MRS of ^{19}F -labelled boronophenylalanine-fructose complex on a C6 rat glioma model to optimize boron neutron capture therapy (BNCT). *Phys Med Biol*. 2008; 53 (23): 6979-89. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/23/021>.
21. Shanmugam M, Naresh K, Kong X, Chiang CS, Hwang KC. Combined Gadolinium and Boron Neutron Capture Therapies for Eradication of Head-and-Neck Tumor Using Gd10B6 Nanoparticles under MRI/CT Image Guidance. *JACS Au*. 2023; 3 (8): 2192-205. <https://doi.org/10.1021/jacsau.3c00250>.
22. Okada S, Nishimura K, Ainaya Q, Shiraishi K, Anufriev SA, Sivaev IB, et al. Development of a Gadolinium-Boron-Conjugated Albumin for MRI-Guided Neutron Capture Therapy. *Molecular Pharmaceutics*. 2023; 20 (12): 6311-8. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00726>.
23. Alberti D, Deagostino A, Toppino A, Protti N, Bortolussi S, Altieri S, et al. An innovative therapeutic approach for malignant mesothelioma treatment based on the use of Gd/boron multimodal probes for MRI guided BNCT. *Journal of Controlled Release*. 2018; 280: 31-8. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.04.043>.
24. Ishiwata K, Ido T, Mejia AA, Masamitsu I, Mishima Y. Synthesis and radiation dosimetry of 4-borono-2- ^{18}F fluoro-d,l-phenylalanine: A target compound for PET and boron neutron capture therapy. *Int J Radiat Appl Instrum. Part A. Appl Radiat Isotopes*. 1991; 42 (4): 325-8. [https://doi.org/10.1016/0883-2889\(91\)90133-1](https://doi.org/10.1016/0883-2889(91)90133-1).
25. Ishiwata K, Ido T, Kawamura M, Kubota K, Masamitsu I, Mishima Y. 4-Borono-2- ^{18}F fluoro-d,l-phenylalanine as a target compound for boron neutron capture therapy: Tumor imaging potential with positron emission tomography. *Int J Radiat Appl Instrum. Part B. Nucl Med Biol*. 1991; 18 (7): 745-51. [https://doi.org/10.1016/0883-2897\(91\)90013-b](https://doi.org/10.1016/0883-2897(91)90013-b).
26. Kubota R, Yamada S, Ishiwata K, Tada M, Ido T, Kubota K. Cellular accumulation of ^{18}F -labelled boronophenylalanine depending on DNA synthesis and melanin incorporation: a double-tracer microautoradiographic study of B16 melanomas in vivo. *Brit J Cancer*. 1993; 67 (4): 701-5. <https://doi.org/10.1038/bjc.1993.129>.
27. Fukumitsu N, Matsumoto Y. Development of an Imaging Technique for Boron Neutron Capture Therapy. *Cells*. 2021; 10 (8): 2135. <https://doi.org/10.3390/cells10082135>.
28. Wittig A, Sauerwein WA, Coderre JA, Coderre JA. Mechanisms of Transport of p-Borono-Phenylalanine through the Cell Membrane In Vitro. *Radiat Res*. 2000; 153 (2): 173-80. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2000\)153\[0173:motopb\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2000)153[0173:motopb]2.0.co;2).
29. Wongthai P, Hagiwara K, Miyoshi Y, Wiriya-sermkul P, Wei L, Ohgaki R, et al. Boronophenylalanine, a boron delivery agent for boron neutron capture therapy, is transported by ATB0+, LAT1 and LAT2. *Cancer Sci*. 2015; 106 (3): 279-86. <https://doi.org/10.1111/cas.12602>.
30. Yoshimoto M, Kurihara H, Honda N, Kawai K, Ohe K, Fujii H, et al. Predominant contribution of L-type amino acid transporter to 4-borono-2- ^{18}F -fluoro-phenylalanine uptake in human glioblastoma cells. *Nucl Med Biol*. 2013; 40 (5): 625-9. <https://doi.org/10.1016/j.nuclmedbio.2013.02.010>.
31. Watabe T, Ikeda H, Nagamori S, Wiriya-sermkul P, Tanaka Y, Naka S, et al. ^{18}F -FBPA as a tumor-specific probe of L-type amino acid transporter 1 (LAT1): a comparison study with ^{18}F -FDG and ^{11}C -Methionine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 44 (2): 321-31. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3487-1>.
32. Kashiwara T, Mori T, Nakaichi T, Nakamura S, Ito K, Kurihara H, et al. Correlation between L amino acid transporter 1 expression and 4 borono 2 ^{18}F fluoro phenylalanine accumulation in humans. *Cancer Med*. 2023; 12(21): 20564-72. <https://doi.org/10.1002/cam4.6635>.

33. Grunewald C, Sauberer M, Filip T, Wanek T, Stanek J, Mairinger S, et al. On the applicability of [¹⁸F]FBPA to predict L-BPA concentration after amino acid preloading in HuH-7 liver tumor model and the implication for liver boron neutron capture therapy. *Nucl Med Biol.* 2017; 44: 83-9. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2016.08.012>.
34. Isohashi K, Shimosegawa E, Naka S, Kanai Y, Horitsugi G, Mochida I, et al. Comparison of the image-derived radioactivity and blood-sample radioactivity for estimating the clinical indicators of the efficacy of boron neutron capture therapy (BNCT): 4-borono-2-¹⁸F-fluorophenylalanine (FBPA) PET study. *EJNMMI Res.* 2016; 6 (1). <https://doi.org/10.1186/s13550-016-0230-7>.
35. Romanov V, Isohashi K, Alobthani G, Beshr R, Horitsugi G, Kanai Y, et al. Evaluation of the total distribution volume of ¹⁸F-FBPA in normal tissues of healthy volunteers by non-compartmental kinetic modeling. *Ann Nucl Med.* 2019; 34 (3): 155-62. <https://doi.org/10.1007/s12149-019-01427-9>.
36. Kono Y, Kurihara H, Kawamoto H, Yasui N, Honda N, Igaki H, et al. Radiation absorbed dose estimates for ¹⁸F-BPA PET. *Acta Radiol.* 2017; 58 (9): 1094-100. <https://doi.org/10.1177/0284185116688378>.
37. Yang Q, Zhu W, Ren C, Ji R, Wang D, Liu Y, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of D-isomer of 4-borono-2-¹⁸F-fluoro-phenylalanine: A comparative PET/CT study with L-isomer in healthy human volunteers. *Nucl Med Biol.* 2021; 94-95: 32-37. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2020.12.006>.
38. Barth RF, Soloway AH. Boron neutron capture therapy of brain tumors—current status and future prospects. *J Neuro-Oncol.* 1997; 33 (1/2): 03-07. <https://doi.org/10.1023/a:1005783531660>.
39. Imahori Y, Ueda S, Ohmori Y, Sakae K, Kusuki T, Kobayashi T, et al. Positron emission tomography-based boron neutron capture therapy using boronophenylalanine for high-grade gliomas: Part I. *Clin. Cancer Res.* 1998; 4: 1825-32.
40. Mishima Y, Imahori Y, Honda C, Hiratsuka J, Ueda S, Ido T. In vivo diagnosis of human malignant melanoma with positron emission tomography using specific melanoma-seeking ¹⁸F-DOPA analogue. *J Neuro-Oncol.* 1997; 33 (1/2): 163-9. <https://doi.org/10.1023/a:1005746020350>.
41. Kabalka GW, Smith GT, Dyke JP, Reid WS, Longford CPD, Roberts TG, et al. Evaluation of fluorine-18-BPA-fructose for boron neutron capture treatment planning. *J Nucl Med.* 1997; 38 (11): 1762-7.
42. Aihara T, Hiratsuka J, Morita N, Uno M, Sakurai Y, Maruhashi A, et al. First clinical case of boron neutron capture therapy for head and neck malignancies using ¹⁸F BPA PET. *Head & Neck.* 2006; 28 (9): 850-5. <https://doi.org/10.1002/hed.20418>.
43. Ariyoshi Y, Miyatake SI, Kimura Y, Shimahara T, Kawabata S, Nagata K, et al. Boron neutron capture therapy using epithermal neutrons for recurrent cancer in the oral cavity and cervical lymph node metastasis. *Oncol Rep.* 2007; 18 (4): 861-6. <https://doi.org/10.3892/or.18.4.861>.
44. Ariyoshi Y, Shimahara M, Kimura Y, Ito Y, Shimahara T, Miyatake SI, et al. Fluorine-18-labeled boronophenylalanine positron emission tomography for oral cancers: Qualitative and quantitative analyses of malignant tumors and normal structures in oral and maxillofacial regions. *Oncol Letters.* 2011; 2 (3): 423-7. <https://doi.org/10.3892/ol.2011.265>.
45. Havu-Aurén K, Kiiski J, Lehtioe K, Eskola O, Kulvik M, Vuorinen V, et al. Uptake of 4-borono-2-¹⁸F-fluoro-L-phenylalanine in sporadic and neurofibromatosis 2-related schwannoma and meningioma studied with PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 34 (1): 87-94. <https://doi.org/10.1007/s00259-006-0154-y>.
46. Lan TL, Chou FI, Lin KH, Pan PS, Lee JC, Huang WS, et al. Using salvage Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for recurrent malignant brain tumors in Taiwan. *Appl Radiat Isotopes.* 2020; 160: 109105. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2020.109105>.
47. Ishiwata K, Shiono M, Kubota K, Yoshino K, Hatazawa J, Ido T, et al. A unique in vivo assessment of 4-¹⁰B-borono-L-phenylalanine in tumour tissues for boron neutron capture therapy of malignant melanomas using positron emission tomography and 4-borono-2-¹⁸F-fluoro-L-phenylalanine. *Melanoma Res.* 1992; 2 (3): 171-80. <https://doi.org/10.1097/00008390-199209000-00005>.
48. Wang HE, Liao AH, Deng WP, Chang PF, Chen JC, Chen FD, et al. Evaluation of 4-borono-2-¹⁸F-fluoro-L-phenylalanine-fructose as a probe for boron neutron capture therapy in a gli-

- ma-bearing rat model. *J Nucl Med.* 2004;45 (2): 302-8.
49. Hanaoka K, Watabe T, Naka S, Kanai Y, Ikeda H, Horitsugi G, et al. FBPA PET in boron neutron capture therapy for cancer: prediction of ^{10}B concentration in the tumor and normal tissue in a rat xenograft model. *EJNMMI Res.* 2014; 4 (1). <https://doi.org/10.1186/s13550-014-0070-2>.
 50. Watabe T, Hanaoka K, Naka S, Kanai Y, Ikeda H, Aoki M, et al. Practical calculation method to estimate the absolute boron concentration in tissues using ^{18}F -FBPA PET. *Ann Nucl Med.* 2017; 31 (6): 481-5. <https://doi.org/10.1007/s12149-017-1172-5>.
 51. Lin YC, Chou FI, Yang BH, Chang CW, Chen YW, Hwang JJ. Similar T/N ratio between ^{18}F -FBPA diagnostic and BPA therapeutic dosages for boron neutron capture therapy in orthotropic tongue cancer model. *Ann Nucl Med.* 2019; 34 (1): 58-64. <https://doi.org/10.1007/s12149-019-01415-z>.
 52. Shimosegawa E, Isohashi K, Naka S, Horitsugi G, Hatazawa J. Assessment of ^{10}B concentration in boron neutron capture therapy: potential of image-guided therapy using ^{18}F FBPA PET. *Ann Nucl Med.* 2016; 30 (10): 749-55. <https://doi.org/10.1007/s12149-016-1121-8>.
 53. Nariai T, Ishiwata K, Kimura Y, Inaji M, Momose T, Yamamoto T, et al. PET pharmacokinetic analysis to estimate boron concentration in tumor and brain as a guide to plan BNCT for malignant cerebral glioma. *Appl Radiat Isotopes.* 2009; 67 (7-8): S348-S350. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.061>.
 54. Debreczeni-Máté Z, Freihat O, Toeroe I, Simon M, Kovács B, Sipos D. Value of ^{11}C -Methionine PET Imaging in High-Grade Gliomas: A Narrative Review. *Cancers.* 2024; 16 (18) 3200. <https://doi.org/10.3390/cancers16183200>.
 55. Fukumitsu N, Matsumoto Y. Development of an Imaging Technique for Boron Neutron Capture Therapy. *Cells.* 2021; 10 (8): 2135. <https://doi.org/10.3390/cells10082135>.
 56. Watanabe Y, Kurihara H, Itami J, Sasaki R, Arai Y, Sugimura K. Relationship between the uptake of ^{18}F -borono-L-phenylalanine and L-[methyl- ^{11}C] methionine in head and neck tumors and normal organs. *Radiat Oncol.* 2017; 12 (1). <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0763-6>.
 57. Wang HE, Wu SY, Chang CW, Liu RS, Hwang LC, Lee TW, et al. Evaluation of F-18-labeled amino acid derivatives and [^{18}F]FDG as PET probes in a brain tumor-bearing animal model. *Nucl Med Biol.* 2005; 32 (4): 367-75. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2005.01.005>.
 58. Menichetti L, Petroni D, Panetta D, Burchielli S, Bortolussi S, Matteucci M, et al. A micro-PET/CT approach using O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-l-tyrosine in an experimental animal model of F98 glioma for BNCT. *Appl Radiat Isotopes.* 2011; 69 (12): 1717-20. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2011.02.037>.
 59. Hoffman EJ, Huang SC, Phelps ME. Quantitation in Positron Emission Computed Tomography. *J Comp Assi Tomography.* 1979; 3 (3): 299-308. <https://doi.org/10.1097/00004728-197906000-00001>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-00446, <https://rscf.ru/project/24-25-00446/>

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов. **Поступила:** 14.07.2025. **Принята к публикации:** 10.09.2025.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 24-25-00446, <https://rscf.ru/project/24-25-00446/>

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 14.07.2025. **Accepted for publication:** 10.09.2025.