

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОБЛАСТИ ГИПОКСИИ В ОПУХОЛЕВОЙ МОДЕЛИ НА ПРИМЕРЕ КАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО LEWIS

К.Е. Шпакова^{1,2}, Ю.А. Финогенова^{1,2}, В.А. Скрибицкий^{1,2,3}, А.А. Касьянов^{1,3},
А.А. Липенгольц^{1,2,3}, А.В. Смирнова^{1,4}, О.Е. Клементьева¹, Е.Ю. Григорьева^{1,2}

¹ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

² Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва

³ Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Москва

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

MULTIMODAL APPROACH FOR IMAGING HYPOXIA IN A LEWIS LUNG CARCINOMA TUMOR MODEL

K.E. Shpakova^{1,2}, Y.A. Finogenova^{1,2}, V.A. Skribitsky^{1,2,3}, A.A. Kasianov^{1,3}, A.A. Lipengolts^{1,2,3},
A.V. Smirnova^{1,4}, O.E. Klementyeva¹, E.Y. Grigorieva^{1,2}

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences (IGIC RAS),
Moscow, Russia

³ National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

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

Реферат

Цель: Оценка возможности выявления и дифференцировки зон гипоксии и некроза в модели сингенной подкожной опухоли у мышей с использованием сочетания магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с двумя радиофармпрепаратами (¹⁸F-FMISO и ¹⁸F-ФДГ).

Материал и методы: Исследование выполнено на трех мышках линии C57Bl/6 с подкожной моделью карциномы легкого Lewis (LLC). Всем животным последовательно (с интервалом 24 часа) выполнены ПЭТ/КТ с ¹⁸F-FMISO и ¹⁸F-ФДГ, а также МРТ в режиме T₁ для оценки объема опухоли и зон нарушенного кровотока; проведен количественный анализ стандартизованных показателей накопления (SUV) и объемов.

Результаты: ПЭТ с ¹⁸F-FMISO позволила визуализировать гипоксические зоны у двух мышей и зону гипоксификации (предположительно некроз) у одной мыши, в то время как ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ во всех случаях показала кольцевидное периферическое накопление. Выявлена обратная зависимость SUV ¹⁸F-ФДГ от объема опухоли, тогда как для ¹⁸F-FMISO такой зависимости не наблюдалось. Сопоставление суммарного функционального объема (по данным ПЭТ) и анатомического объема (по данным МРТ) позволило предположить наличие некроза у одной мыши.

Заключение: Совместное применение МРТ и ПЭТ с двумя радиофармпрепаратами (¹⁸F-FMISO и ¹⁸F-ФДГ) позволяет неинвазивно характеризовать функциональное состояние опухолевой модели LLC и дифференцировать зоны гипоксии и некроза, однако методика имеет методологические ограничения, связанные с временным интервалом между сканированиями.

Ключевые слова: гипоксия, некроз, опухолевая модель, карцинома легкого Lewis, МРТ, ПЭТ, ¹⁸F-FMISO, ¹⁸F-ФДГ, РФЛП, гибридная визуализация

Abstract

Purpose: To assess feasibility of detecting and differentiating hypoxic and necrotic regions within a murine syngeneic subcutaneous tumor model using a combination of magnetic resonance imaging (MRI) and ^{18}F -FMISO and ^{18}F -FDG positron emission tomography (PET).

Materials and methods: The study was performed on three C57Bl/6 mice bearing subcutaneous Lewis lung carcinoma (LLC) xenografts. All animals underwent sequential (with a 24-hour interval) ^{18}F -FMISO PET/CT and ^{18}F -FDG PET/CT, as well as T1-weighted MRI to assess tumor volume and areas of impaired blood flow. Quantitative analysis of standardized uptake values (SUV) and volumes was performed.

Results: ^{18}F -FMISO PET visualized hypoxic zones in two mice and a zone of hypofixation (suggestive of necrosis) in one mouse, whereas ^{18}F -FDG PET across all cases demonstrated ring-like peripheral uptake. An inverse correlation between ^{18}F -FDG SUV and tumor volume was observed, while no such correlation was found for ^{18}F -FMISO. Comparison of the total functional volume (derived from PET data) with the anatomical volume (derived from MRI data) suggested the presence of necrosis in one mouse.

Conclusion: The combined use of MRI, ^{18}F -FMISO PET and ^{18}F -FDG PET provides non-invasive functional characterization of the LLC tumor model and facilitates differentiation between hypoxic and necrotic zones; however, the approach has methodological limitations related to the time interval between scans.

Key words: hypoxia, necrosis, tumor model, Lewis lung carcinoma, MRI, PET, ^{18}F -FMISO, ^{18}F -FDG, radiopharmaceutical, multimodal imaging

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

<https://doi.org/10.52775/1810-200X-2026-111-3-74-81>

Введение

В настоящее время в экспериментальной онкологии активно развиваются неинвазивные методы исследования опухолевых моделей [1]. Одним из них является магнитно-резонансная томография (МРТ), которая широко используется для оценки состояния опухоли, в первую очередь ее размеров, объема и структуры. Обладая лучшим контрастным разрешением мягких тканей по сравнению с компьютерной томографией (КТ), МРТ позволяет визуализировать внутреннюю структуру опухоли. Нередко на МР-томограммах выделяют зоны сниженного сигнала, которые могут соответствовать зонам сниженного (нарушенного) кровотока. Такие зоны могут соответствовать как некрозу, так и гипоксии [2], однако их дифференцировка представляет собой сложную задачу.

Гипоксия является одной из основных причин резистентности опухолей к лучевой и лекарственной терапии [3]. При активном росте злокачественного новообразования гипоксия формируется из-за дисбаланса между высокой потребностью клеток в кислороде и его недостаточным снабжением из-за плохо развитой сосудистой сети. Такая ситуация особенно

характерна для модельных опухолей мелких лабораторных животных ввиду их быстрого развития [4]. Зоны гипоксии и некроза создают гетерогенную среду, которая значительно снижает эффективность лучевой терапии, поскольку для образования свободных радикалов, повреждающих ДНК, необходим кислород [5]. Таким образом, одной из важных задач в экспериментальной онкологии является задача как определения наличия зоны гипоксии в опухоли, так и дифференцировка между зонами гипоксии и некроза методами прижизненной визуализации.

Гистологическое исследование тканей позволяет однозначно дифференцировать зоны гипоксии и некроза, однако неизбежно требует выведения животных из эксперимента [6]. К неинвазивным методам оценки гипоксии относятся методы МРТ-визуализации, такие как BOLD (основанный на парамагнитных свойствах дезоксигемоглобина) и TOLD (основанный на измерении изменений R1 при ингаляции высококонцентрированным кислородом). Они позволяют оценивать оксигенацию опухоли, однако BOLD предоставляет лишь качественную информацию, а TOLD характеризуется неоднозначностью интерпретации и тех-

нической сложностью [7]. Перспективным методом является мультипараметрическая МРТ, которая позволяет получить функциональные и метаболические карты опухоли за счет объединения нескольких специализированных МР-последовательностей в рамках одного и того же исследования. Основными недостатками такого подхода являются техническая сложность, чувствительность к артефактам и нестабильность результатов [8]. Dai et al предложили метод оценки гипоксии с помощью фотоакустической визуализации. Метод обладает высокой контрастностью, позволяет получить функциональную и анатомическую информацию, однако его основным ограничением является малая глубина проникновения лазерного луча, что не позволяет исследовать глубоко расположенные опухоли [9].

К современным методам визуализации также относится позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Использование различных радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) и их комбинаций позволяет оценить различные аспекты функционального состояния опухоли [10]. В частности, для визуализации гипоксии используют ПЭТ с ^{18}F -FMISO (фтормизонидазол). В условиях гипоксии нитрогруппа ^{18}F -FMISO восстанавливается, что приводит к ковалентному связыванию и необратимому захвату молекулы внутри клетки, тогда как в присутствии кислорода этот процесс обратим, и РФЛП выводится. Основным недостатком ^{18}F -FMISO – медленное выведение из нормальных тканей, из-за чего исследование проводится через 2–4 часа после введения РФЛП [11]. В связи с этим разрабатываются новые РФЛП для выявления зон гипоксии, в числе которых ^{64}Cu -ATSM и комплексы на основе ^{68}Ga и производных нитроимидазола [12–14], однако на данный момент ^{18}F -FMISO остается единственным РФЛП, используемым с этой целью в клинической практике.

Существуют РФЛП, позволяющие визуализировать зоны некроза в опухоли. Например, РФЛП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Glucarate способен накапливаться в некротизированных тканях за счет связывания с гистонами, обнажающимися при разрушении клеточной мембраны [15]. Однако этот метод не получил широкого распространения из-за недоказанной специфичности и требует дальнейших исследований. В то же время наиболее распространенным косвенным методом визуализации некроза является ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, где зоны некроза визуализируются как участки

гипофиксации РФЛП на фоне гиперфиксации препарата на периферии опухоли. Но этот метод неспецифичен и может давать ложноположительные результаты при небольших размерах некротических очагов или при наличии воспаления [16]. Таким образом, каждый из существующих методов в отдельности не позволяет надежно дифференцировать гипоксию и некроз, что подчеркивает необходимость мультимодального подхода, сочетающего разные РФЛП для получения полной функциональной картины опухолевого очага.

Цель настоящего исследования – оценка возможности выявления зон гипоксии и/или некроза в опухолевой модели карциномы легкого Lewis (LLC) методами прижизненной визуализации, а именно с помощью сочетания МРТ и ПЭТ с двумя РФЛП (^{18}F -FMISO и ^{18}F -ФДГ).

Материал и методы

Моделирование опухоли

Все исследования на животных были одобрены комиссией по биоэтике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (протокол № 2026-2d от 10 февраля 2026 г).

Исследование проводили на мышах линии C57Bl/6 ($n=3$). Средняя масса мышей составила $20,1 \pm 0,6$ г. Штамм карциномы легкого Lewis LLC получен из криобанка НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Инокулят для трансплантации мышам готовили *ex tempore* из опухолевых узлов второго пассажа. Эпидермоидную карциному легкого Lewis прививали подкожно на правый бок взвесью опухолевых клеток по 30 мг в 0,3 мл питательной среды. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -FMISO проводили по достижении диаметра узла не менее 15 мм в любом направлении по результатам измерения штангенциркулем. Такой размер опухоли обоснован необходимостью формирования зоны гипоксии, чего не происходит в опухолях меньших размеров.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -FMISO и ^{18}F -ФДГ

Динамическое ПЭТ/КТ-исследование лабораторных мышей было проведено с помощью трехмодального томографа VECTOR6 (MiLabs, Нидерланды) и состояло из двух этапов: ПЭТ и микроКТ. Препараты ^{18}F -FMISO и ^{18}F -ФДГ вводили внутривенно в хвостовую вену с разницей в 24 часа. Средняя введенная активность ^{18}F -

FMISO составила $270,8 \pm 18,2$ МБк, средняя введенная активность ^{18}F -ФДГ составила $78,4 \pm 8,3$ МБк. При ПЭТ-сканировании был использован коллиматор HE-UHR-RM. Во время сканирования животные находились в состоянии наркоза, вызванном воздушной смесью 2 % изофлурана. Контроль состояния животных осуществляли по частоте дыхания при помощи встроенного оборудования и программы BioVet.

Набор данных для каждого животного был получен индивидуально. Исследование распределения ^{18}F -FMISO в опухолевой модели начинали через 3 часа после введения РФЛП, оно состояло из одного фрейма длительностью 15 минут. Исследование распределения ^{18}F -ФДГ в опухолевой модели начинали через 20 минут после введения препарата, оно состояло из одного фрейма длительностью 15 минут. Каждое сканирование завершалось проведением микроКТ.

Реконструкция томограмм осуществлялась с использованием ПО MILabs Rec 12.00. Реконструкция ПЭТ-томограмм осуществлялась итерационным алгоритмом SROSEM с семью итерациями. При реконструкции проводилась коррекция на распад радионуклида на начало исследования. Размер вокселя составил 0,8 мм. Реконструкция КТ-изображений с встроенным преобразованием Радона. Размер вокселя КТ-томограммы составил 0,2 мм.

Обработка ПЭТ/КТ-томограмм (геометрическое совмещение, выбор областей интереса и получение их параметров, оценка активности) производилась с помощью программного пакета PMOD (PMOD Technologies LLC, Швейцария). Были рассчитаны значения SUV (standardized uptake value, стандартизированный уровень накопления) для опухоли. Также были оценены объемы опухолей.

MPT

Всем животным было выполнено МРТ-исследование на доклиническом томографе nanoScan® 3T (Mediso, Венгрия). Исследование проводили в тот же день, что и ПЭТ/КТ с ^{18}F -FMISO. Использовали последовательность FSE T_1 2D coronal со следующими параметрами: TR=562 мс, TE=10,53 мс, толщина среза = 0,8 мм, расстояние между срезами = 0,1 мм, пространственное разрешение = $0,27 \times 0,19$ мм. Обработка МР-томограмм производилась в программе InterView™ FUSION (Mediso, Венгрия). Был оценен полный объем опухоли.

Результаты

Результаты визуализации методами ПЭТ/КТ и МРТ

На рис. 1 представлены ПЭТ/КТ-изображения опухолей мышей с ^{18}F -FMISO и ^{18}F -ФДГ, а также МР-томограммы. На МР-томограммах всех трех животных периферическая часть опухоли характеризовалась гиперинтенсивным (ярким) сигналом, тогда как центральная область была гипоинтенсивной (темной). Предположительно, яркая периферическая зона могла соответствовать участкам оптимального кровоснабжения ткани, а центральная темная часть – участкам нарушения кровоснабжения, однако по данным одной лишь анатомической МРТ-визуализации подтвердить данную гипотезу не представлялось возможным.

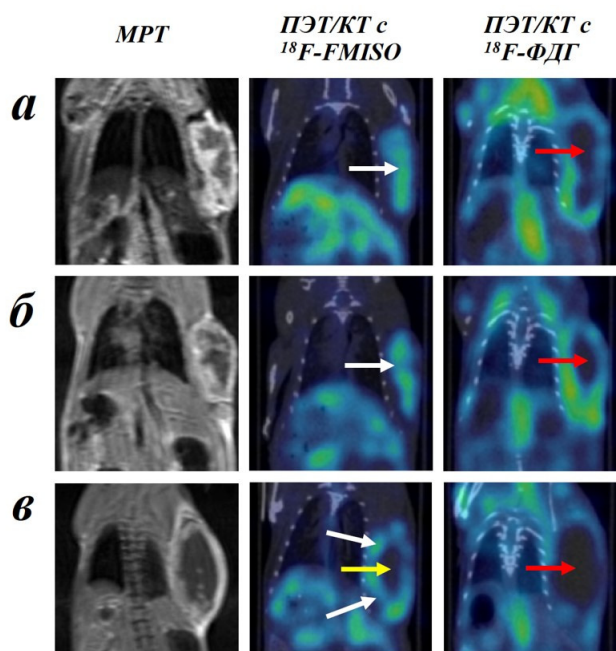


Рис. 1. МРТ в режиме FSE T_1 2D coronal, ПЭТ/КТ с ^{18}F -FMISO, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, а – мышь № 1, б – мышь № 2, в – мышь № 3. Яркие зоны на томограммах с ^{18}F -FMISO, указанные белыми стрелками (в центре опухоли у мышей № 1 и № 2, кольцевидная у мыши № 3) – участки гипоксии. Темные зоны на томограммах с ^{18}F -ФДГ (в центре опухоли у всех мышей), указанные красными стрелками, – зоны низкого метаболизма, требующие дифференциальной диагностики между участками гипоксии и некроза. Темная зона на томограмме с ^{18}F -FMISO, указанная желтой стрелкой (в центре опухоли у мыши № 3) – предположительно, область некроза

Таблица 1

Сравнение SUV ^{18}F -FMISO и ^{18}F -ФДГ и объемов, оцененных по данным ПЭТ с ^{18}F -FMISO и ^{18}F -ФДГ

	^{18}F -FMISO			^{18}F -ФДГ		
	SUV _{mean}	SUV _{max}	Объем, см ³	SUV _{mean}	SUV _{max}	Объем, см ³
Мышь № 3	0,48	0,98	0,34	0,74	1,77	0,97
Мышь № 1	0,54	0,87	0,12	0,88	1,75	0,92
Мышь № 2	0,54	1,01	0,28	1,14	2,49	0,76

Таблица 2

Сравнение объемов, оцененных по данным ПЭТ и МРТ

	Суммарный объем опухоли, оцененный по данным ПЭТ с ^{18}F -FMISO и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, см ³	Объем опухоли, оцененный по данным МРТ, см ³
Мышь № 1	1,04	0,71
Мышь № 2	1,04	0,68
Мышь № 3	1,31	1,43

При ПЭТ/КТ-сканировании с ^{18}F -FMISO у всех трех мышей отчетливо визуализировалась зона гипоксии в виде яркой области гиперфиксации РФЛП. У мышей № 1 и № 2 эта зона располагалась в центре опухоли в виде сплошной области, в то время как у мыши № 3 она имела кольцевидную форму, а в ее центре определялся участок гипофиксации РФЛП. Отсутствие накопления ^{18}F -FMISO в этом центральном участке указывало на то, что ткань не является гипоксической. Однако для окончательной интерпретации требовалось дифференцировать два возможных состояния ткани: нормоксию (достаточный уровень оксигенации) и некроз, так как оба они приводят к снижению захвата ^{18}F -FMISO.

На следующем этапе исследования были получены томограммы с ^{18}F -ФДГ. На этих изображениях у всех трех мышей зона активного накопления ^{18}F -ФДГ имела кольцевидную форму, то есть метаболически активная ткань находилась преимущественно на периферии опухоли. При этом центральный участок гипофиксации ^{18}F -FMISO, обнаруженный на предыдущем этапе у мыши № 3, не демонстрировал накопления ^{18}F -ФДГ. Это позволило исключить нормоксию как причину гипофиксации ^{18}F -FMISO и расценить данную область как зону некроза.

Количественные результаты ПЭТ/КТ и МРТ

Были получены данные SUV_{mean}, SUV_{max} для ^{18}F -FMISO и ^{18}F -ФДГ, представленные в табл. 1, а также объемы, оцененные по данным ПЭТ.

Как видно из табл. 1, для ^{18}F -FMISO не наблюдается выраженной зависимости между значением SUV_{max} или SUV_{mean} от объема опухоли. В то же время, наблюдается однозначная тенденция для ^{18}F -ФДГ: чем меньше объем опухоли, тем больше значения SUV_{mean} и SUV_{max}.

В табл. 2 представлены объемы, оцененные по данным ПЭТ-изображения и по данным МР-томограмм. По данным ПЭТ были оценены объемы зоны гипоксии (ПЭТ с ^{18}F -FMISO) и объем метаболически активной ткани (ПЭТ с ^{18}F -ФДГ). В табл. 2 представлено суммарное значение рассчитанных объемов. По данным МР-томограммы был оговорен объем всей опухоли.

Из табл. 2 видно, что для первой и второй мыши суммарный объем метаболически активной ткани и зоны гипоксии превышает анатомический объем, определенный методом МРТ. Это может быть объяснено высокой активностью метаболически активной ткани, что приводит к тому, что часть событий регистрируется за пределами границ опухоли ("гало"). Однако у мыши № 3 объем, оцененный по данным ПЭТ, меньше, чем объем, оцененный по данным МРТ. Таким образом, у мыши № 3 можно предположить наличие зоны некроза в опухолевом очаге, который при ПЭТ-исследовании

визуализировался как область гипоксификации обоих РФЛП, и не вошел в суммарный объем, оцененный по данным ПЭТ.

Обсуждение

Оценка функционального состояния опухоли

В настоящем исследовании была продемонстрирована возможность комбинированной ПЭТ/КТ с двумя клинически доступными РФЛП и МРТ для оценки функционального состояния опухоли для дифференцировки зон гипоксии и некроза. Ключевым методологическим преимуществом реализованного подхода является использование последовательных ПЭТ-сканирований с двумя РФЛП и МРТ. Как было показано в результатах, МРТ позволяет визуализировать зоны с нарушенным кровотоком, но не позволяет оценить их функциональное состояние. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ способен визуализировать только зону сниженной метаболической активности, но не позволяет ее специфически охарактеризовать: она может соответствовать как зоне гипоксии, так и зоне некроза. В то же время ПЭТ с ^{18}F -FMISO в отсутствие ПЭТ с ^{18}F -ФДГ не позволяет однозначно ответить на вопрос о наличии некроза в случае сниженного накопления ^{18}F -FMISO. Только совместный анализ карт распределения обоих РФЛП на фоне анатомического МР-изображения даёт полную функциональную картину.

Такой подход позволяет верифицировать смоделированные зоны гипоксии, что крайне важно для оценки эффективности терапевтического лечения, поскольку гипоксия является одним из главных факторов резистентности опухолей к лучевой терапии. В связи с этим доклинические исследования противоопухолевых препаратов и/или технологий могут включать животных с зонами гипоксии в опухолях [17, 18]. При этом предлагаемый подход позволяет элиминировать из исследования мышей с некрозом. Предлагаемая технология может быть использована на этапе выбора опухолевой модели, на этапе отбора животных в эксперимент, а также на стадии посттерапевтического мониторинга и оценки результатов лечения.

Методологические ограничения и перспективы

Предлагаемая методика обладает рядом методологических ограничений. Такой подход требует проведения ПЭТ-исследований с двумя разными РФЛП, меченными одинаковым радионуклидом, с разницей как минимум в 24 часа. За это время в быстрорастущей опухолевой модели размеры зоны гипоксии могут измениться: зона гипоксии может расшириться, трансформироваться в некроз или, наоборот, уменьшиться вследствие реоксигенации [19]. Более того, зона активного метаболизма, визуализируемая с помощью ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, также может претерпеть изменения [20]. Такого рода изменения потенциально могут приводить к неполному соответствию карт гипоксии и метаболизма. В связи с этим точность измерения объема зоны некроза может быть подвержена искажениям. Тем не менее, предлагаемая технология позволяет установить принципиальное наличие или отсутствие некротизированного участка, что важно для адекватного формирования групп животных на момент начала экспериментальной работы.

Описанная проблема искажения объемов может быть решена одновременным использованием РФЛП, визуализирующих гипоксию и зоны активного метаболизма, меченных разными изотопами, при условии разделения их энергетических пиков системой визуализации [21]. Важно понимать, что такой подход может быть реализован только в доклинических системах визуализации. Подходящую пару РФЛП могут составить, например, клинически доступный ^{18}F -ФДГ (для оценки объема метаболически активной ткани) и экспериментальный $^{99\text{mTc}}$ -Me2P2 (для оценки гипоксии). Предлагаемый Li et al. РФЛП $^{99\text{mTc}}$ -Me2P2 представляет собой пропиленаминоксин, к которому присоединены две группы 4-метил-2-нитромидазола. В рамках доклинических исследований на мышцах с перевитой опухолью S180 было показано высокое отношение опухоль/мышца ($12,37 \pm 1,16$ через 2 часа после введения), а методы автордиографии и иммуногистохимии продемонстрировали, что РФЛП накапливается именно в области гипоксии [22]. Однако важно подчеркнуть, что применение $^{99\text{mTc}}$ -Me2P2 в настоящее время ограничено экспериментальными доклиническими работами.

Наиболее существенным ограничением настоящей работы является отсутствие гистологической верификации выявленных зон, осо-

бенно в отношении участка, предположительно соответствующего некрозу у мыши № 3. В связи с этим результаты данной работы следует рассматривать как предварительные, закладывающие основу для дальнейших исследований. Увеличение выборки животных и последовательное применение гистологического анализа в последующих экспериментах позволит перейти от демонстрации принципиальной возможности метода к его полноценной валидации и оценке диагностической значимости.

Выводы

Таким образом, предлагаемый подход использования ПЭТ с двумя РФЛП в сочетании с МРТ позволяет охарактеризовать функциональное состояние модельной опухоли, оценить наличие гипоксии и/или некроза. Представленные результаты следует рассматривать как демонстрацию принципиальной возможности метода, что служит обоснованием для проведения дальнейших исследований на расширенной выборке животных.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Список литературы

1. Финогенова ЮА, Липенгольц АА, Смирнова АВ, Григорьева ЕЮ. Использование *in vivo* методов радионуклидной визуализации в экспериментальной онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19 (3): 137-45.
Finogenova YuA, Lipengolts AA, Smirnova AV, Grigorieva EYu. Use of *in vivo* radionuclide imaging methods in experimental oncology. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19 (3): 137-45 (In Russ). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-137-145>.
2. Fan Q, Tang CY, Gu D, Zhu J, Li G, Wu Y, et al. Investigation of hypoxia conditions using oxygen-enhanced magnetic resonance imaging measurements in glioma models. *Oncotarget*. 2017; 8 (19): 31864-75. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16256>
3. Liao C, Liu X, Zhang C, Zhang Q. Tumor hypoxia: From basic knowledge to therapeutic implications. *Seminars in Cancer Biology*. 2023; 88: 172-86. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.12.011>.
4. Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment. *Current biology*. 2020; 30 (16): R921-R925. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.081>.
5. Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer and metastasis reviews*. 2007; 26 (2): 225-39. <https://doi.org/10.1007/s10555-007-9055-1>.
6. Black PC, Agarwal PK, McKiernan JM, Sawczuk IS, Benson MC, Olsson CA, et al. Validating bladder cancer xenograft bioluminescence with magnetic resonance imaging: the significance of hypoxia and necrosis. *BJU international*. 2010; 106 (11): 1799-804. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09424.x>.
7. Peeran R, Patel C, Kadaria D, Cevallos J. Functional Imaging of Hypoxia: PET and MRI. *Cancers (Basel)*. 2023; 15 (13): 3336. <https://doi.org/10.3390/cancers15133336>.
8. Fujita S, Kurokawa R, Andica C, Kamagata K, Aoki S. Multiparametric MRI. *Investigative radiology*. 2023; 58 (8): 548-60. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000962>.
9. Dai T, Rich LJ, Seshadri M, Dasgupta S. Protocol to detect and quantify tumor hypoxia in mice using photoacoustic imaging. *STAR protocols*. 2024; 5 (2): 102993. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2024.102993>.
10. Долгушин МБ, Стилиди ИС. ПЭТ/КТ в практической онкологии. М.: Издательский дом Видар-М; 2021, 522 с.
Dolgushin MB, Stilidi IS, PET/CT in Practical Oncology. M.: Publishing House Vidar-M; 2021, 522 p. (In Russ).
11. Sambasivan K, Barrington SF, Connor SE, Witney TH, Blower PJ, Urbano TG. Is there a role for [¹⁸F]-FMISO PET to guide dose adaptive radiotherapy in head and neck cancer? A review of the literature. *Clinical and translational imaging*. 2024; 12 (2): 137-55. <https://doi.org/10.1007/s40336-023-00607-y>.
12. Nguyen AT, Kim HK. Recent Advances of 68Ga-Labeled PET Radiotracers with Nitroimidazole in the Diagnosis of Hypoxia Tumors. *International journal of molecular sciences*. 2023; 24 (13): 10552. <https://doi.org/10.3390/ijms241310552>.
13. Huang Y, Fan J, Li Y, Fu S, Chen Y, Wu J. Imaging of Tumor Hypoxia With Radionuclide-Labeled Tracers for PET. *Frontiers in oncology*. 2021; 11: 731503. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.731503>.

14. Lopci E, Grassi I, Chiti A, Nanni C, Cicoria G, Fanti S et al. PET radiopharmaceuticals for imaging of tumor hypoxia: a review of the evidence. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014; 4 (4): 365-84.
15. Choudhury PS, Savio E, Solanki KK, Alonso O, Gupta A, Gambini JP et al. (99m)Tc glucarate as a potential radiopharmaceutical agent for assessment of tumor viability: from bench to the bed side. *World journal of nuclear medicine*. 2012; 11 (2): 47-56. <https://doi.org/10.4103/1450-1147.103405>.
16. Mayo ZS, Halima A, Broughman JR, Smile TD, Tom MC, Murphy ES et al. Radiation necrosis or tumor progression? A review of the radiographic modalities used in the diagnosis of cerebral radiation necrosis. *Journal of neuro-oncology*. 2023; 161 (1): 23-31. <https://doi.org/10.1007/s11060-022-04225-y>.
17. Singh V, Singh R, Goswami P, Manna PP, Bauk TSB, Mandal A et al. Influences of aqua-(2-formylbenzoato) triphenyltin(IV) on regression of hypoxic solid tumor through mitochondrial mediated pathway by inhibiting Hif-1 alpha. *Scientific reports*. 2025; 15 (1): 5302. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-89761-z>.
18. De Bruycker S, Vangestel C, Staelens S, Van den Wyngaert T, Stroobants S. How to Modulate Tumor Hypoxia for Preclinical In Vivo Imaging Research. *Contrast media & molecular imaging*. 2018; 2018: 4608186. <https://doi.org/10.1155/2018/4608186>.
19. Russell J, Carlin S, Burke SA, Wen B, Yang KM, Ling CC. Immunohistochemical detection of changes in tumor hypoxia. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009; 73 (4): 1177-86. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.12.004>.
20. Bhatt AD, Li XF, Bhatt G, Kloeckner GH, Sharma VR, Civelek AC. Spatial and temporal variability of intratumoral 18F-FDG distribution in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (15): e21149. https://doi.org/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.e21149.
21. Шпакова КЕ, Финогенова ЮА, Скрибицкий ВА, Липенгольц АА, Смирнова АВ, Скрипачев ИА и др. Мультирадионуклидная in vivo визуализация солидных опухолей мелких лабораторных животных в экспериментальной онкологии. *Медицинская физика*. 2023; (3): 63-9.
Shpakova KE, Finogenova YuA, Skribitsky VA, Lipengolts AA, Smirnova AV, Skripachev IA et al. *Medical Physics*. 2023; (3): 63-9 (In Russ). <https://doi.org/10.52775/1810-200x-2023-99-3-63-69>.
22. Li S, Chu T. Preparation and bioevaluation of a novel ^{99m}Tc-labelled propylene amine oxime (PnAO) containing two 4-methyl-2-nitroimidazole groups as a promising tumor hypoxia imaging agent. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2024; 106: 129773. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2024.129773>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 21.03.2026. Принята к публикации: 09.09.2026.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 21.03.2026. Accepted for publication: 09.09.2026.