

УДК 57.044+611.018

DOI 10.23648/UMBJ.2017.26.6228

ИЗУЧЕНИЕ ХАРАКТЕРА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СОЛЕЙ ЛЮТЕЦИЯ И ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ КРЫС ПОСЛЕ ИХ ВВЕДЕНИЯ

Д.А. Масленникова, С.М. Слесарев, Е.В. Слесарева,
А.И. Харин, О.В. Столбовская, А.В. Хохлова, Е.С. Погодина,
Д.А. Зажома, С.Н. Ворсина, Ю.В. Саенко

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: daryaantonovna@yandex.ru

В современной практике лечения онкологических заболеваний наибольшей эффективностью обладает сочетание нескольких методик. При этом лучший результат в терапии рака достигается при использовании лучевой терапии, особенно в сочетании с таргетными методами. В радионуклидной терапии многих видов рака широко применяется изотоп лютеция-177. В связи с этим представляется актуальным определить, каким образом данный элемент распределяется в различных органах и тканях организма.

Цель. Изучить закономерности распределения хлорида лютеция в тканях и органах белых крыс при различных способах введения.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись органы и ткани белых крыс. Распределение солей лютеция в органах и тканях определялось методом атомно-эмиссионного спектрального анализа. Морфологическое исследование проводилось по стандартной гистологической методике.

Результаты. Исследование показало, что лютеций накапливается главным образом в тканях печени, поджелудочной железы, селезенки, тонкой кишки, тимуса и лимфатических узлах. Незначительное количество лютеция было обнаружено в легких, сердце, почках, семенниках, грудице, головном мозге, коже и крови крыс. Гистологический анализ тканей выявил явления хронического воспаления в органах иммунной системы и компенсаторно-приспособительные процессы в печени. При этом в органах, не имеющих непосредственной связи с иммунной системой, патологических изменений после введения лютеция не наблюдалось.

Заключение. Выявленные закономерности распределения нерадиоактивного лютеция в органах и тканях белых крыс частично могут быть использованы для разработки методов лечения онкологических заболеваний лимфатической системы и печени.

Ключевые слова: хлорид лютеция, лантаноиды, распределение лютеция.

Введение. Онкологические заболевания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире: в 2012 г. зафиксировано около 14 млн новых случаев заболевания и 8,2 млн случаев смерти, связанных с раком. По прогнозам, число случаев заболевания раком в следующие десятилетия будет продолжать расти и достигнет 22 млн [1].

В настоящее время для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями применяют различные методы лечения: хирургическое лечение, химио-, гормоно- и лучевую терапию [2]. Одним из видов лучевой терапии является радионуклидная, которая основана на способности β -излучающих ра-

дионуклидов накапливаться в метастазах, что приводит к редукции опухоли и обеспечивает длительное обезболивание [3]. Физические характеристики β -излучающих радионуклидов значительно отличаются по периоду полураспада, присутствию γ -лучей, энергии β -излучения и глубине проникновения β -частиц в биологические ткани [4].

Сравнительно недавно в качестве такого радионуклида стали использовать лютеций-177 (Lu^{177}). Низкая энергия β -излучения (максимальная энергия – 0,497 МэВ) и невысокая проникающая способность обуславливают использование лютеция-177 при небольших новообразованиях и патологических измене-

ниях в костной ткани. Эти свойства в сочетании с периодом полураспада 6,71 сут позволяют достигать хорошего паллиативного и радиотерапевтического эффекта при относительно низкой миелотоксичности [5, 6].

Одной из последних разработок в области ядерной медицины является методика лечения опухолей различной локализации радиофармацевтическими препаратами на основе радионуклида лютеций-177. Данная методика отличается минимальным токсикологическим действием на организм пациента [7].

В настоящее время соединения лютеция-177 широко используют для лечения различных форм рака молочной железы. Методами темнопольной и флуоресцентной микроскопии показано, что лютеций-177 проникает в клетки рака молочной железы, где обнаруживается в их цитоплазме [8]. Кроме того, β -излучение лютеция-177 может оказывать ингибирующее влияние на рост клеток рака молочной железы с низкой или умеренной экспрессией рецепторов эпидермального фактора роста [8].

Также показано, что радиоиммунотерапия лютецием-177 в лечении рака яичников оказывается более эффективной по сравнению со стандартным лечением, включающим овариэктомию с последующей химиотерапией. Лютеций-177 значительно снижает жизнеспособность клеток овариальной карциномы, задерживая клетки в G2/M-фазе клеточного цикла [9].

Препараты на основе лютеция-177 находят широкое применение в паллиативной медицине при лечении костных метастазов, ревматоидного артрита мелких суставов [10], а также радиоиммунотерапии суставных метастазов [11].

Терапевтический эффект и безопасность радиоиммунотерапии препаратами лютеция-177 зависят от дозы введения. Так, в лечении рака яичников оказалось эффективным разовое введение лютеция-177 в дозе 6 МБк. Терапия продлевала общую выживаемость без потери веса и/или признаков токсичности [9].

При внутривенном введении лютеция-177 крысам с перевиваемым раком толстой кишки в дозах 25 или 50 МБк на 1 кг веса тела показана большая эффективность ле-

чения обеих доз в начальный период поглощения [12].

Применение лютеция-177 признано безопасным и эффективным с паллиативной целью у пациентов с метастатическим раком простаты и раком молочной железы. Внутривенное введение лютеция-177 в дозе 1,295 и 2,590 МБк оказывалось одинаково эффективным и нетоксичным в отношении гематологических и почечных параметров [13, 14]. Гематологическая токсичность была оценена путем анализа гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов.

При использовании лютеция-177 для облучения селезенки в дозе 6,34 Гр существенных посттерапевтических изменений гематологических показателей (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) не обнаружено. Незначительная гематологическая токсичность выявлена у 13,2 % больных [15].

Изучение воздействия разных доз лютеция-177 (1,85, 7,4, 14,8 МБк) на канцерогенез перевиваемых опухолей брюшины показало наибольшую эффективность дозы 7,4 МБк. Однако при этом наблюдался побочный токсический эффект [16].

Для дифференциации характера воздействия нерадиоактивного лютеция и его радиоактивного изотопа на живые системы представляется актуальным изучить характер распределения солей нерадиоактивного элемента в органах и тканях после введения в организм.

Лютеций оказывает токсическое действие на животных, вызывая острое отравление [17]. Важным для токсикологии свойством лантаноидов является способность в условиях pH организма образовывать коллоиды и гидроксиды. Переход лантаноида из растворенного, ионного состояния в состояние коллоида приводит к изменению величины всасывания и проникновения через биологические барьеры, уменьшению выделения из организма и образованию особо прочной связи с внутренними органами и тканями вследствие коллоидальной адсорбции [18]. Склонность лантаноидов к гидролизу и адсорбции на белковых поверхностях создает особые условия для их распределения в организме [18].

Цель исследования. Изучить закономерности распределения хлорида лютеция в тканях и органах белых крыс после внутривенного и внутрибрюшинного введения.

Материалы и методы. Объект исследования – беспородные белые крысы, которые были разделены на три группы: 2 опытные и 1 контрольную.

В каждой опытной группе вводили хлорид лютеция внутривенно и внутрибрюшинно по 1 мл. Крысам первой опытной группе вводили 3 % хлорид лютеция, второй – 10 %. Крысам контрольной группы вводили физиологический раствор в таком же количестве.

На 4-й день животных выводили из эксперимента. Определяли концентрацию хлорида лютеция в следующих органах: печень, легкие, селезенка, поджелудочная железа, сердце, почка, семенники, грудина, мозг, кожа, тонкая кишка, кровь.

Для определения концентрации хлорида лютеция в тканях органов крыс производили навеску небольших кусочков каждого органа (около 0,1–0,2 г). Затем исследуемые образцы погружали в концентрированную азотную кислоту (рабочий раствор – 50 % по объему) и автоклавились в микроволновом минерализаторе (микроволновая система пробоподготовки MARS 5 (CEM Corporation, USA)) в течение часа для полного разложения ткани в азотной кислоте.

Концентрацию лютеция определяли методом атомно-эмиссионного спектрального анализа на ICP Spectrometer iCAP 6000 Series (Thermo Scientific, USA) по наличию ионов лютеция в полученном растворе. Калибровку спектрометра проводили хлоридом лютеция ($\text{LuCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$). Далее производили подсчет концентрации лютеция в ткани в мг/кг.

Для морфологического исследования ткани фиксировали в 10 % нейтральном формалине, затем обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заключали в парафин. Затем с помощью микротомы изготавливали гистологические препараты, представляющие собой поперечные срезы толщиной 5 мкм. Проводили депарафинирование и окраску срезов гематоксилин-эозином.

Результаты и обсуждение. По итогам исследования распределения солей лютеция

и изменений в органах и тканях крыс после их введения были получены следующие результаты (табл. 1). На 4-й день эксперимента обнаружено накопление большого количества лютеция в тканях печени, поджелудочной железы, селезенки, тонкой кишки, тимуса и в лимфатических узлах. Полученные результаты соотносятся с данными других исследований по распределению лютеция в тканях печени, поджелудочной железы и селезенки [19–21]. Также на 4-й день эксперимента обнаружено незначительное накопление лютеция в легких, сердце, почках, семенниках, грудине, головном мозге, коже и крови крыс.

Известно, что при внутривенном введении редкоземельных элементов их распределение в тканях зависит от их стабильности в крови. Здесь ионы лантаноидов связываются с α - и β -глобулинами плазмы и в виде коллоидных частиц или белковых комплексов попадают в кровяное русло, захватываются клетками ретикулоэндотелиальной системы и разносятся по всему организму [19].

В норме для лимфатического узла характерна тонкая капсула и невыраженные соединительнотканые перегородки. Орган в основном представлен мозговым веществом, корковое вещество расположено отдельными островками, паракортикальная зона не выражена. Лимфатические фолликулы единичные. Синусы мозгового вещества широкие, содержат незначительное количество клеточных элементов (рис. 1а).

После введения лютеция в лимфатическом узле нет четкого деления на корковое и мозговое вещество. Корковое вещество и паракортикальная зона расширены. Герминативные центры выражены. Синусы мозгового вещества густо заселены лимфоцитами и плазмочитами. Все вышеперечисленные особенности лимфатического узла являются патоморфологическими признаками хронического воспаления (рис. 1б).

Введенный лютеций в печени не изменяет структуру ее паренхимы. Слабо развивается междольковая соединительная ткань. Сосудистый рисунок не нарушается. В большом количестве определяются гиперхромные полиплоидные и двуядерные гепатоциты. Под капсулой встречаются фигуры митоза (рис. 2а).

Таблица 1

**Концентрация лютеция при внутривенном и внутрибрюшинном введении
в различных тканях и органах, мг/кг ткани**

Орган	Контроль, в/в	Контроль, в/б	Опыт, 3 %, в/в	Опыт, 3 %, в/б	Опыт, 10 %, в/в	Опыт, 10 %, в/б
Печень	0,03147	0,27119	2,46726	12,2507	201,464	360,14
Легкие	0,09304	0,0412	0,59937	4,96481	1,52499	8,3522
Селезенка	0,59072	0,36136	1,71618	20,4519	1485,43	1343,5
Поджелудочная железа	0,87997	0,12357	0,40397	1,8018	234,35	614,572
Сердце	0,31332	0,15506	0,79193	0,1248	0,07569	0,76818
Почка	0,03799	0,75993	0,74007	1,0995	0,63854	9,2062
Семенники	0,01424	0,02132	0,36775	0,44064	0,64782	0,39385
Грудина	0,29009	0,18246	1,2545	0,77021	2,9679	10,9217
Мозг	0,10079	0,02583	0,17485	0,08604	0,18065	0,1979
Кожа	0,58266	0,4748	4,60853	1,75663	2,3043	1,34067
Тонкая кишка	0,4728	0,11571	2,4782	1,49517	443,022	290,342
Кровь	0,1483	0,11332	0,19474	0,08475	0,13356	0,90071
Лимфатический узел и тимус	0,3984	0,2784	0,52028	0,93103	241,677	184,9837

Примечание. В/в – внутривенно; в/б – внутрибрюшинно.

Признаков некроза нет. По ходу кровеносных сосудов и желчных протоков присутствует незначительная лимфоцитарная инфильтрация. Все перечисленные изменения, вызванные влиянием лютеция, являются признаком компенсаторной гипертрофии (рис. 2б).

При изучении влияния лютеция на гистоморфологические особенности селезенки было выявлено следующее. Структура органа сохранена. Трабекулы выражены, часть трабекул содержат крупные кровеносные сосуды. Хорошо различимы участки красной и белой пульпы. Белая пульпа выражена значительно. Лимфатические фолликулы содержат реактивные центры. По ходу пульпарных артерий хорошо выражены периартериальные лимфатические влаглища. Красная пульпа без изменений. Совокупность перечисленных изменений принято считать признаком воспалительной реакции.

В норме респираторный отдел легкого представлен альвеолами, альвеолярными ходами, респираторными бронхиолами. Соединительно-тканые перегородки тонкие. Лимфатические элементы присутствуют в незначительном количестве. Мелкие бронхи и терминальные бронхиолы выстланы кубическим и низким призматическим эпителием, кровеносные сосуды не расширены.

Введение лютеция приводит к небольшому утолщению соединительно-тканых перегородок в респираторном отделе легкого. Стенка мелких бронхов инфильтрируется лимфоцитами. По ходу бронхов расположены многочисленные лимфатические фолликулы с выраженными реактивными центрами. Для паренхимы характерна полиморфноклеточная инфильтрация. Стенки кровеносных сосудов утолщены, отмечаются элементы лимфогистиоцитарной инфильтрации, что является признаком хронического воспаления.

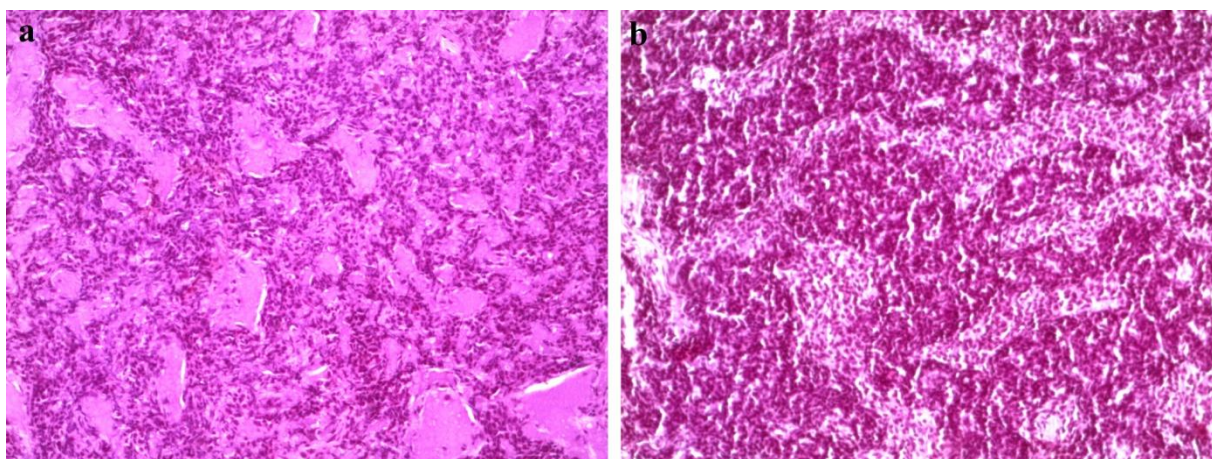


Рис. 1. Влияние лютеция на лимфатические узлы беспородных белых крыс:
а) лимфатический узел без введения лютеция; б) лимфатический узел после введения лютеция.
Окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 400$

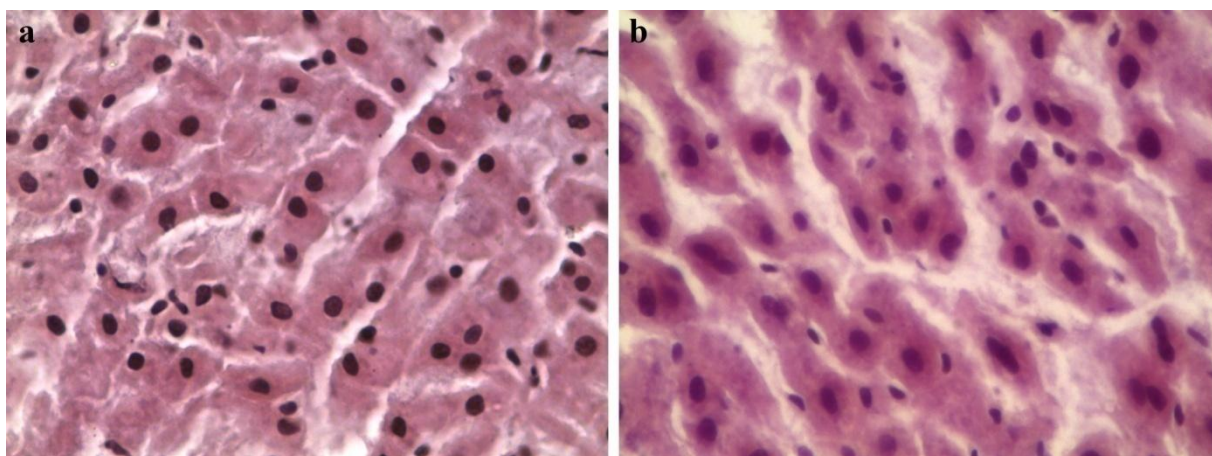


Рис. 2. Влияние лютеция на печень беспородных белых крыс:
а) печень без введения лютеция; б) печень после введения лютеция.
Окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 400$

Исследование влияния лютеция на гистоморфологические особенности почки показало, что данный орган не претерпевает каких-либо изменений. Капсула остается тонкой, соединительнотканые перегородки не выражены. Паренхима хорошо структурирована. Почечные тельца расположены равномерно, без видимых изменений. Полость капсулы клубочка не расширена. Эпителий канальцев кубический и высокий призматический. Ядра клеток нормохромные. Кровеносные сосуды не расширены.

Также лютеций не оказывает негативного воздействия на миокард, который сохраняет типичное для него строение. Кардиомиоциты

однойдерные, редко двухдерные. Соединительнотканые прослойки слабо выражены. Сосудистый рисунок не изменен.

Поджелудочная железа как в норме, так и после воздействия лютеция располагается островками в брыжейке тонкой кишки, имеет округлые ацинусы, на поперечном сечении образованные 6–7 ациноцитами. Ядра ациноцитов смещены к базальной части. Апикальная часть ациноцитов заполнена секретом.

По результатам микроскопии тонкой кишки выявлено, что структура ее стенки сохраняется. Строение слизистой остается неизменным. На поперечных срезах крипт встречаются единичные фигуры митоза.

В подслизистой основе наблюдаются единичные лимфатические фолликулы. Мышечная оболочка и сероза типичные.

В морфологии семенников после воздействия лютеция изменения не обнаружены. Под соединительнотканной капсулой располагаются извитые семенные канальцы. Строма слабо выражена. Количество интерстициальных клеток незначительное. Эпителиосперматогенный слой без изменений. Наблюдаются все типы сперматогенных клеток. В просветах канальцев – зрелые сперматозоиды.

Заключение. На основании полученных данных можно сделать вывод, что на четвертый день эксперимента лютеций накапливается в большом количестве в тканях печени, поджелудочной железы, селезенки, тонкой кишки, тимуса и лимфатических узлах при введении внутривенно и внутривентально 10 % раствора хлорида лютеция; в остальных органах (легкие, сердце, почки, семенники, грудина, головной мозг, кожа, кровь) количество лютеция незначительное.

При изучении влияния лютеция на морфологию тканей крыс определялись неярко выраженные явления хронического неспецифического пролиферативного воспаления в лимфатических узлах, селезенке, паренхиме легких с преобладанием лимфогистиоцитарной инфильтрации. В паренхиме печени отмечались компенсаторно-приспособительные процессы в виде эндомиоза и пролиферации гепатоцитов в ответ на введение токсического вещества. В органах, не связанных непосредственно с иммунной системой, не выявлены патологические изменения.

Таким образом, полученные данные могут быть частично перенесены на закономерности распределения радиоактивного лютеция. Полученные результаты позволяют говорить о возможности и целесообразности применения лютеция в терапии злокачественных новообразований. Однако это заключение сделано на основе косвенных проявлений и требует дальнейшей экспериментальной проверки.

Литература

1. Stewart B.W. (eds.), Wild C.P. (eds.). World Cancer Report 2014. Lyon; 2014. 632.
2. Turner J.H. Treatment of painful skeletal metastases. Alasbimn Journal. Special Issue: 8th World Congress of Nuclear Medicine. 2002: 17.
3. Enrique O., Zhongyun P., Parma E.P., Pusuwan P., Riccabona G., Tian J-H., Padhi A.K. Efficacy and toxicity of 153 Sm-EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases. World. J. Nucl. Med. 2002; 1: 21–27.
4. Цыб А.Ф., Крылов В.В., Дроздовский Б.Я., Карякин О.Б., Бирюсов В.А., Медведев В.Н., Смирнова И.А., Воробьева С.Л. Радионуклидная терапия самарием-оксабиформом, 153Sm при раке молочной железы и предстательной железы с метастазами в кости. Сибирский онкологический журнал. 2006; 3 (19): 8–17.
5. Анохин Ю.Н. Нанотехнологии и наноматериалы для визуализации и терапии злокачественных опухолей. Успехи современного естествознания. 2014; 5: 14–25.
6. Yoshikawa T., Naito Y. What is oxidative stress? Japan Med. Assoc. J. 2002; 45 (7): 271–276.
7. Зукау В.В., Кабанов Д.В. Особенности получения радионуклида лютеций-177 на реакторе ИРТ-Т. Изотопы: технологии, материалы и применение: материалы Международной научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов. 20–24 октября 2014. Томск; 2014: 76–77.
8. Yook S., Cai Z., Lu Y., Winnik M.A., Pignol J.P., Reilly R.M. Radiation Nanomedicine for EGFR-Positive Breast Cancer: Panitumumab-Modified Gold Nanoparticles Complexed to the β -Particle-Emitter, 177Lu. Mol. Pharm. 2015; 12 (11): 3963–3972.
9. Lindenblatt D., Fischer E., Cohrs S., Schibli R., Grunberg J. Paclitaxel improved anti-L1CAM lutetium-177 radioimmunotherapy in an ovarian cancer xenograft model. EJNMMI Res. 2014; 4 (1): 54.
10. Abbasi I.A. Studies on the Labeling of Ethylenediaminetetramethylene Phosphonic Acid, Methylene Diphosphonate, Sodium Pyrophosphate and Hydroxyapatite with Lutetium-177 for use in Nuclear Medicine. World J. Nucl. Med. 2015; 14 (2): 95–100.

11. Koppe M.J., Bleichrodt R.P., Soede A.C., Verhofstad A.A., Goldenberg D.M., Oyen W.J., Boerman O.C. Biodistribution and therapeutic efficacy of (125/131)I-, (186)Re-, (88/90)Y-, or (177)Lu-labeled monoclonal antibody MN-14 to carcinoembryonic antigen in mice with small peritoneal metastases of colorectal origin. *J. Nucl. Med.* 2004; 45 (7): 1224–1232.
12. Örbom A., Eriksson S.E., Eligström E., Ohlsson T., Nilsson R., Tennvall J., Strand S.E. The intratumoral distribution of radiolabeled 177Lu-BR96 monoclonal antibodies changes in relation to tumor histology over time in a syngeneic rat colon carcinoma model. *J. Nucl. Med.* 2013; 54 (8): 1404–1410.
13. Agarwal K.K., Singla S., Arora G., Bal C. (177)Lu-EDTMP for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer: a phase II study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015; 42 (1): 79–88.
14. Yuan J., Liu C., Liu X., Wang Y., Kuai D., Zhang G., Zaknun J.J. Efficacy and safety of 177Lu-EDTMP in bone metastatic pain palliation in breast cancer and hormone refractory prostate cancer: a phase II study. *Clin. Nucl. Med.* 2013; 38 (2): 88–92.
15. Kulkarni H.R., Prasad V., Schuchardt C., Baum R.P. Is there a correlation between peptide receptor radionuclide therapy-associated hematological toxicity and spleen dose? *Recent Results Cancer Res.* 2013; 194: 561–566.
16. Seidl C., Zöckler C., Beck R., Quintanilla-Martinez L., Bruchertseifer F., Senekowitsch-Schmidtke R. 177Lu-immunotherapy of experimental peritoneal carcinomatosis shows comparable effectiveness to 213Bi-immunotherapy, but causes toxicity not observed with 213Bi. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011; 38 (2): 312–322.
17. Андреева О.С., Киселев В.И., Малинина В.И. Редкоземельные элементы. Радиационно-гигиенические аспекты. М.: Атомиздат; 1975. 152.
18. Watanabe K. A comparison of the tissue distribution of colloidal lutecium-177 and gold-198 in rats after intraperitoneal and intratumoral injection. *Experimental studies of radiocolloidal therapy.* 1962; 21: 1147–1162.
19. Dufresne A., Krier G., Muller J.F., Case B., Perrault G. Lanthanide particles in the lung of a printer. *Sci. Total Environ.* 1994; 151: 249–252.
20. Hirano S., Suzuki K.T. Exposure, metabolism, and toxicity of rare earths and related compounds. *Environ. Health Perspect.* 1996; 104 (1): 85–95.
21. Thakral P., Singla S., Yadav M.P., Vasisht A., Sharma A., Gupta S.K., Bal C.S., Snehlata, Malhotra A. An approach for conjugation of 177Lu- DOTA-SCN- Rituximab (BioSim) & its evaluation for radioimmunotherapy of relapsed & refractory B-cell non Hodgkins lymphoma patients. *Indian J. Med. Res.* 2014; 139 (4): 544–554.

LUTETIUM BIODISTRIBUTION IN RAT ORGAN AND TISSUE AND CONSECUTIVE CHANGES AFTER LUTETIUM SALT INJECTION

D.A. Maslennikova, S.M. Slesarev, E.V. Slesareva,
A.I. Kharin, O.V. Stolbovskaya, A.V. Khokhlova, E.S. Pogodina,
D.A. Zazhoma, S.N. Vorsina, Yu.V. Saenko

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: daryaantonovna@yandex.ru

In modern cancer treatment practices, combination of different methods is the most effective strategy. The best result in cancer therapy is reported to be after radionuclide therapy, especially in combination with target methods. Lutetium-177 is widely used for radionuclide therapy of different cancers. Thus, it seems relevant to determine how this element distributes in various tissues and organs.

The objective of the study is to examine lutetium chloride pattern in white rat organs and tissues after different injection methods.

Materials and Methods. The objects of the study were organs and tissues of white rats. Lutetium salt biodistribution in organs and tissues was determined by the method of atomic emission spectroscopy. Morphological examination was carried out according to a standard histological technique.

Results. The study showed that lutetium accumulated mainly in the tissues of a liver, pancreas, spleen,

small intestine, thymus and lymph node. A small amount of lutetium was found in the lungs, heart, kidneys, testis, sternum, brain, skin and blood of rats. Histological tissue analysis revealed chronic inflammation of the immune system and compensatory-adaptive processes in the liver. It is worth noting that there were no pathological changes in organs, which did not belong to the immune system after lutetium injections.

Conclusion. Revealed pattern of non-radioactive lutetium biodistribution in white rat organs and tissues could be partially used in development of methods for treating oncological diseases of the lymphatic system and liver.

Keywords: *lutetium chloride, lanthanide, lutetium biodistribution.*

References

1. Stewart B.W. (eds.), Wild C.P. (eds.). *World Cancer Report 2014*. Lyon; 2014. 632.
2. Turner J.H. Treatment of painful skeletal metastases. *Alasbimn Journal, Special Issue: 8th World Congress of Nuclear Medicine*. 2002; 17.
3. Enrique O., Zhongyun P., Parma E.P., Pusuwan P., Riccabona G., Tian J-H., Padhi A.K. Efficacy and toxicity of 153 Sm-EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases. *World J. Nucl. Med.* 2002; 1: 21–27.
4. Tsyb A.F., Krylov V.V., Drozdovskiy B.Ya., Karyakin O.B., Biryusov V.A., Medvedev V.N., Smirnova I.A., Vorob'eva S.L. Radionuklidnaya terapiya samariem-oksabiforom, 153Sm pri rake molochnoy zhelezy i predstatel'noy zhelezy s metastazami v kosti [Samarium oxabiforum radionuclide therapy, 153Sm for breast and prostate cancers with bone metastases]. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2006; 3 (19): 8–17 (in Russian).
5. Anokhin Yu.N. Nanotekhnologii i nanomaterialy dlya vizualizatsii i terapii zlokachestvennykh opukholey [Nanotechnologies and nanomaterials for malignant tumor visualisation and therapy]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2014; 5: 14–25 (in Russian).
6. Yoshikawa T., Naito Y. What is oxidative stress? *Japan Med. Assoc. J.* 2002; 45 (7): 271–276.
7. Zukau V.V., Kabanov D.V. Osobennosti polucheniya radionuklida lyutetsiy-177 na reaktore IRT-T [Lutetium-177 radionuclide synthesis with IRT-T reactor]. *Izotopy: tehnologii, materialy i primeneniye: materialy Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii molodyh uchenykh, aspirantov i studentov* [Isotopes: technologies, materials and applications: Proceedings of the International Scientific Conference for Young Scientists, Postgraduates and Students]. October 20–24, 2014. Tomsk; 2014: 76–77 (in Russian).
8. Yook S., Cai Z., Lu Y., Winnik M.A., Pignol J.P., Reilly R.M. Radiation Nanomedicine for EGFR-Positive Breast Cancer: Panitumumab-Modified Gold Nanoparticles Complexed to the β -Particle-Emitter, 177Lu. *Mol. Pharm.* 2015; 12 (11): 3963–3972.
9. Lindenblatt D., Fischer E., Cohrs S., Schibli R., Grunberg J. Paclitaxel improved anti-L1CAM lutetium-177 radioimmunotherapy in an ovarian cancer xenograft model. *EJNMMI Res.* 2014; 4 (1): 54.
10. Abbasi I.A. Studies on the Labeling of Ethylenediaminetetramethylene Phosphonic Acid, Methylene Diphosphonate, Sodium Pyrophosphate and Hydroxyapatite with Lutetium-177 for use in Nuclear Medicine. *World J. Nucl. Med.* 2015; 14 (2): 95–100.
11. Koppe M.J., Bleichrodt R.P., Soede A.C., Verhofstad A.A., Goldenberg D.M., Oyen W.J., Boerman O.C. Biodistribution and therapeutic efficacy of (125/131)I-, (186)Re-, (88/90)Y-, or (177)Lu-labeled monoclonal antibody MN-14 to carcinoembryonic antigen in mice with small peritoneal metastases of colorectal origin. *J. Nucl. Med.* 2004; 45 (7): 1224–1232.
12. Örbom A., Eriksson S.E., Eligström E., Ohlsson T., Nilsson R., Tennvall J., Strand S.E. The intratumoral distribution of radiolabeled 177Lu-BR96 monoclonal antibodies changes in relation to tumor histology over time in a syngeneic rat colon carcinoma model. *J. Nucl. Med.* 2013; 54 (8): 1404–1410.
13. Agarwal K.K., Singla S., Arora G., Bal C. (177)Lu-EDTMP for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer: a phase II study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015; 42 (1): 79–88.
14. Yuan J., Liu C., Liu X., Wang Y., Kuai D., Zhang G., Zaknun J.J. Efficacy and safety of 177Lu-EDTMP in bone metastatic pain palliation in breast cancer and hormone refractory prostate cancer: a phase II study. *Clin. Nucl. Med.* 2013; 38 (2): 88–92.

15. Kulkarni H.R., Prasad V., Schuchardt C., Baum R.P. Is there a correlation between peptide receptor radionuclide therapy-associated hematological toxicity and spleen dose? *Recent Results Cancer Res.* 2013; 194: 561–566.
16. Seidl C., Zöckler C., Beck R., Quintanilla-Martinez L., Bruchertseifer F., Senekowitsch-Schmidtke R. ¹⁷⁷Lu-immunotherapy of experimental peritoneal carcinomatosis shows comparable effectiveness to ²¹³Bi-immunotherapy, but causes toxicity not observed with ²¹³Bi. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011; 38 (2): 312–322.
17. Andreeva O.S., Kiselev V.I., Malinina V.I. *Redkozemel'nye elementy. Radiatsionno-gigienicheskie aspekty* [Rare earth elements. Radiation and hygienic aspects]. Moscow: Atomizdat; 1975. 152 (in Russian).
18. Watanabe K. A comparison of the tissue distribution of colloidal lutecium-177 and gold-198 in rats after intraperitoneal and intratumoral injection. *Experimental studies of radiocolloidal therapy.* 1962; 21: 1147–1162.
19. Dufresne A., Krier G., Muller J.F., Case B., Perrault G. Lanthanide particles in the lung of a printer. *Sci. Total Environ.* 1994; 151: 249–252.
20. Hirano S., Suzuki K.T. Exposure, metabolism, and toxicity of rare earths and related compounds. *Environ. Health Perspect.* 1996; 104 (1): 85–95.
21. Thakral P., Singla S., Yadav M.P., Vasisht A., Sharma A., Gupta S.K., Bal C.S., Snehlata, Malhotra A. An approach for conjugation of ¹⁷⁷Lu-DOTA-SCN-Rituximab (BioSim) & its evaluation for radioimmunotherapy of relapsed & refractory B-cell non Hodgkins lymphoma patients. *Indian J. Med. Res.* 2014; 139 (4): 544–554.