

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

ННІ «Фізико-технічний факультет»

Кафедра Медичної фізики та біомедичних нанотехнологій

До захисту допущено кафедрою протокол № 13 від 15.06.2026 р.

Завідувач кафедри:



Валерія ТРУСОВА

(підпис, прізвище та ініціали)

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

Здобувача першого(бакалаврського) рівня вищої освіти

на тему (укр. мова)

Фармакокінетичне моделювання радіофармпрепаратів на
основі фтор-18 для оптимізації протоколів ПЕТ-
діагностики

Спеціальність(спеціалізація) 105 «Прикладна фізика та
наноматеріали»

Освітня програма: Біомедичні нанотехнології

Здобувач:



Анастасія ПРИМЕНКО

(підпис, прізвище та ініціали)

Науковий керівник:



Валерія ТРУСОВА

(підпис, прізвище та ініціали)

Рецензент:

(підпис, прізвище та ініціали)

Харків - 2026

АНОТАЦІЯ

Применко А.О. - Фармакокінетичне моделювання радіофармпрепаратів на основі фтор-18 для оптимізації протоколів ПЕТ-діагностики. - Рукопис.

Дипломна робота бакалавра за спеціальністю 105 «Прикладна фізика та наноматеріали» - Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, Харків, 2026.

65 с., 7 рис., 6 табл., 51 джерел.

Дипломна робота присвячена комплексному порівняльному фармакокінетичному аналізу п'яти ^{18}F -мічених радіофармпрепаратів з метою оптимізації протоколів позитронно-емісійної томографії.

На основі трикомпаратментної фармакокінетичної моделі у середовищі COPASI проведено симуляцію часових профілів накопичення препаратів у нормальній та пухлинній тканинах. Розраховано ключові діагностичні метрики: площа під кривою (AUC_{0-60}), відношення пухлина/норма (TNR) на 30-й та 60-й хвилині, а також показник ранньої кінетики (S_{0-20}). Проведено локальний аналіз чутливості для визначення параметрів, що найбільшою мірою визначають контрастність і часову стабільність сигналу. Методами *in silico* розраховано ADMET-дескриптори досліджуваних сполук та встановлено їхню кореляцію зі змодельованими кінетичними параметрами. Для узагальнення багатовимірних даних застосовано ієрархічну кластеризацію та аналіз головних компонентів (PCA).

Встановлено, що досліджувані препарати формують два функціональних класи: трейсери з необоротним захопленням ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$, $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$) та трейсери з оборотним транспортом ($[^{18}\text{F}]\text{FET}$, $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$). Визначено оптимальні часові вікна сканування для кожного препарату та обґрунтовано їхній вибір залежно від молекулярних характеристик пухлини. Отримані результати підтверджують доцільність переходу від емпіричних до біологічно обґрунтованих протоколів ПЕТ-діагностики.

Ключові слова: позитронно-емісійна томографія, фармакокінетичне моделювання, трикомпаратментна модель, ^{18}F -радіофармпрепарати, $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, $[^{18}\text{F}]\text{FET}$, $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$, $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$, $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$, , аналіз чутливості, кластеризація, аналіз головних компонентів, оптимізація протоколів ПЕТ, ADMET-дескриптори.

SUMMARY

Prymenko A.O. - Pharmacokinetic Modeling of Fluorine-18 Radiopharmaceuticals for the Optimization of PET Imaging Protocols

Bachelor's thesis in speciality 105 "Applied Physics and Nanomaterials" -

V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, 2026.

65 pages, 7 figures, 6 tables, 51 sources.

The thesis presents a comprehensive comparative pharmacokinetic analysis of five ^{18}F -labelled radiopharmaceuticals aimed at optimising positron emission tomography (PET) protocols.

A three-compartment pharmacokinetic model implemented in COPASI was used to simulate the time–activity profiles of each tracer in normal and tumour tissues. Key diagnostic metrics were calculated: area under the curve (AUC_{0-60}), tumour-to-normal ratio (TNR) at 30 and 60 minutes post-injection, and the early kinetics index (S_{0-20}). Local sensitivity analysis was performed to identify the parameters that most strongly determine signal contrast and temporal stability. ADMET descriptors of the studied compounds were computed using *in silico* methods, and their correlations with the modelled kinetic parameters were established. Hierarchical clustering and principal component analysis (PCA) were applied to consolidate the multidimensional data.

It was found that the studied tracers form two functional classes: tracers with irreversible trapping ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$, $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$) and tracers with reversible transport ($[^{18}\text{F}]\text{FET}$, $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$). Optimal scanning time windows were determined for each tracer and justified on the basis of the molecular characteristics of the tumour. The results support the transition from empirical to biologically grounded PET diagnostic protocols.

Keywords: positron emission tomography, pharmacokinetic modelling, three-compartment model, ^{18}F -radiopharmaceuticals, $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, $[^{18}\text{F}]\text{FET}$, $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$, $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$, $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$, sensitivity analysis, ADMET descriptors, clustering, principal component analysis, PET protocol optimisation.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	7
РОЗДІЛ 1.1. Фізико-хімічні властивості ^{18}F та роль у візуалізації.....	7
РОЗДІЛ 1.2. Класифікація та механізми дії основних ^{18}F -РФП.....	7
РОЗДІЛ 1.2.1. [^{18}F]FDG.....	9
РОЗДІЛ 1.2.2. [^{18}F]FET	11
РОЗДІЛ 1.2.3. [^{18}F]DOPA.....	12
РОЗДІЛ 1.2.4. [^{18}F]FMISO.....	15
РОЗДІЛ 1.2.5. [^{18}F]FLT.....	18
РОЗДІЛ 1.3. Основи фармакокінетичного моделювання в ПЕТ:.....	21
РОЗДІЛ 1.3. Сучасний стан проблеми оптимізації протоколів ПЕТ-сканування.....	24
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	26
РОЗДІЛ 2.1. Вибір об'єктів дослідження та обґрунтування їх кінетичних параметрів.....	26
РОЗДІЛ 2.2. Побудова уніфікованої трьохкомпаратментної моделі у програмному середовищі COPASI.....	28
РОЗДІЛ 2.3. Методика розрахунку фармакокінетичних показників та проведення локального аналізу чутливості.....	30
РОЗДІЛ 2.4. Прогнозування ADMET-дескрипторів.....	33
РОЗДІЛ 3. Результати та їх обговорення.....	35
РОЗДІЛ 3.1. Моделювання часової динаміки накопичення.....	35
РОЗДІЛ 3.2. Аналіз ключових фармакокінетичних показників та результати локального аналізу чутливості.....	39
РОЗДІЛ 3.3. Оцінка ADMET-дескрипторів досліджуваних сполук та їх кореляція зі змодельованими кінетичними параметрами.....	51
РОЗДІЛ 3.4. Обмеження.....	56
ВИСНОВКИ.....	58
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	60

ВСТУП

Позитронно-емісійна томографія є одним із найбільш інформативних методів функціональної діагностики в онкології, неврології та кардіології, що дозволяє неінвазивно оцінювати метаболічні та молекулярні процеси в живому організмі. Широке клінічне застосування ^{18}F -мічених радіофармпрепаратів зумовлене оптимальними ядерно-фізичними характеристиками та розвиненою інфраструктурою виробництва.

Попри те, що ^{18}F -мічені радіофармпрепарати давно та успішно застосовуються в клінічній практиці, їх використання часто базується на усталених протоколах, а не на системному порівняльному аналізі їх кінетичної поведінки. Фармакокінетичне моделювання дозволяє кількісно пояснити, чому різні препарати формують різний контраст у різні часові інтервали, визначити оптимальний момент сканування для максимізації співвідношення «пухлина/норма» та обґрунтувати вибір препарату залежно від біологічних характеристик тканини.

Актуальність даної роботи визначається відсутністю уніфікованого порівняльного аналізу кінетичної поведінки клінічно застосовуваних ^{18}F -трейсерів в умовах єдиної модельної системи. Більшість існуючих досліджень присвячені окремим препаратам, що унеможлиблює пряме зіставлення їхніх діагностичних характеристик. Комплексний підхід, що поєднує кінетичне моделювання, аналіз чутливості та ADMEТ-профілювання, дозволяє перейти від емпіричних протоколів до біологічно обґрунтованих рекомендацій щодо вибору препарату та часового вікна сканування.

Мета роботи полягає у проведенні комплексного порівняльного фармакокінетичного моделювання серії радіофармпрепаратів на основі ^{18}F для

встановлення механістичних закономірностей їхнього біорозподілу та визначення оптимальних часових протоколів ПЕТ-візуалізації.

Для досягнення поставленої мети вирішувались такі завдання:

- проаналізувати механізми транспорту через клітинні мембрани та подальших внутрішньоклітинних перетворень РФП різних функціональних класів.
- побудувати у середовищі COPASI уніфіковану трикомпаратментну модель для всіх досліджуваних препаратів із варіацією кінетичних констант та змодельовати часову динаміку накопичення у нормальній та патологічній тканинах.
- розрахувати ключові фармакокінетичні показники та провести локальний аналіз чутливості.
- провести оцінку ADMET-дескрипторів досліджуваних сполук та встановити їх кореляцію зі змодельованими кінетичними параметрами.
- виконати багатовимірний статистичний аналіз (PCA та кластеризацію) для узагальнення отриманих даних і сформулювати обґрунтовані рекомендації щодо вибору часових вікон сканування та діагностичних сценаріїв застосування ^{18}F -РФП різних механістичних типів.

Об'єктом дослідження є фармакокінетика ^{18}F -мічених радіофармпрепаратів у нормальній та пухлинній тканинах. Предметом дослідження є кінетичні параметри трикомпаратментної моделі, діагностичні метрики ПЕТ-візуалізації та їхня залежність від фізико-хімічних властивостей трейсерів.

Методи дослідження: математичне моделювання фармакокінетики у середовищі COPASI, розрахунок ADMET-дескрипторів методами *in silico*, локальний аналіз чутливості, ієрархічна кластеризація та аналіз головних компонентів.

III використувався для перевірки орфографії.

РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

РОЗДІЛ 1.1. Фізико-хімічні властивості ^{18}F та роль у візуалізації

Фтор є елементом з атомним номером 9 і належить до групи галогенів. Серед радіоактивних ізотопів фтору виняткове практичне значення має лише ^{18}F , оскільки решта розпадаються протягом секунд і є непридатними для синтезу радіофармпрепаратів [1]. Його період напіврозпаду (109,8 хв) є достатнім для повного циклу синтезу, контролю якості та транспортування препарату. Однак цього часу достатньо для мінімізації радіаційного навантаження на пацієнта. Розпад ^{18}F відбувається переважно шляхом β^+ -емісії. Завдяки найнижчій енергії позитрона серед клінічно застосовуваних ізотопів (максимальна- 633,5 кеВ) ^{18}F забезпечує вищу просторову роздільну здатність порівняно з іншими радіоактивними елементами [2].

З хімічної точки зору, атом фтору за розміром близький до водню (радіус Ван-дер-Ваальса 1,35 Å) та гідроксильної групи, що дозволяє вводити його до структури амінокислот, нуклеозидів і цукрів без суттєвої зміни їхніх біологічних властивостей. Висока міцність зв'язку C-F (485 кДж/моль), зумовлена електростатичним притяганням між поляризованими атомами, забезпечує метаболічну стабільність міченої молекули *in vivo* [3].

Завдяки цим властивостям ^{18}F став найбільш широко застосовуваним ізотопом у клінічній ПЕТ-діагностиці та основою для розробки радіофармпрепаратів, що дозволяють неінвазивно візуалізувати широкий спектр біологічних процесів.

РОЗДІЛ 1.2. Класифікація та механізми дії основних ^{18}F -РФП

Принципова стратегія створення ^{18}F -радіофармпрепаратів полягає у введенні атома ^{18}F до структури молекули-носія таким чином, щоб зберегти біологічну активність носія, але заблокувати певний етап його метаболізму,

забезпечивши накопичення мітки у тканині-мішені. Результатом є молекулярний зонд, що відображає не анатомічну структуру, а конкретний функціональний стан тканини на клітинному рівні [4].

Різноманіття ^{18}F -трейсерів зумовлене різноманіттям біологічних процесів, що змінюються при злоякісній трансформації: посиленням гліколізу, підвищеним захопленням амінокислот, прискоренням клітинного поділу, формуванням зон гіпоксії та змінами нейромедіаторного обміну [5]. Оскільки жоден із цих процесів не є універсальним для всіх типів пухлин, паралельний розвиток кількох класів ^{18}F -РФП є не надлишковістю, а необхідністю, оскільки кожен препарат займає власну діагностичну нішу, визначену його молекулярним механізмом.

Принципи класифікації ^{18}F -радіофармпрепаратів

Існуючі ^{18}F -трейсери за хімічною природою молекули-носія виділяють аналоги цукрів ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$), амінокислот ($[^{18}\text{F}]\text{FET}$, $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$), нуклеозидів ($[^{18}\text{F}]\text{FLT}$) та нітроімідазолів ($[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$); за біологічним процесом-мішенню розрізняють маркери метаболізму глюкози, транспорту амінокислот, клітинної проліферації, тканинної гіпоксії та нейромедіаторного синтезу[6].

Для цілей даного дослідження найбільш значущою є класифікація за кінетичним типом поведінки, оскільки саме вона визначає структуру компартментної моделі, значення кінетичних констант та оптимальне діагностичне вікно. З цієї точки зору досліджувані препарати поділяються на дві групи: трейсери з необоротною кінетикою, для яких сигнал монотонно зростає з часом ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$, $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$), та трейсери з оборотною кінетикою, для яких існує оптимальний момент сканування, після якого контраст починає знижуватись ($[^{18}\text{F}]\text{FET}$, $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$) [6]. Ця відмінність має безпосереднє практичне значення, оскільки для першої групи більш пізнє сканування може дати кращий контраст, тоді як для другої групи затримка може призвести до втрати діагностичної інформації.

У межах даної роботи досліджуються п'ять ^{18}F -мічених радіофармпрепаратів, що представляють різні механістичні класи та

охоплюють ключові біологічні процеси, актуальні для онкологічної та неврологічної ПЕТ-діагностики. Їх порівняльна характеристика наведена у Таб. 1 і детальніше розглянута у кожному відповідному розділі.

<i>Препарат</i>	<i>Молекула-носії</i>	<i>Біологічний процес для розпізнавання</i>	<i>Механізм утримання</i>
<i>[18F]FDG</i>	<i>Аналог глюкози</i>	<i>Гліколіз</i>	<i>Необоротне фосфорилування</i>
<i>[18F]FET</i>	<i>Аналог тирозину</i>	<i>Транспорт амінокислот (LAT1/LAT2)</i>	<i>Оборотний мембранний транспорт без метаболізму</i>
<i>[18F]DOPA</i>	<i>Аналог діоксифеніланіну</i>	<i>Синтез катехоламінів</i>	<i>Декарбоксілюванняроматична L-амінокислотної декарбоксилази, везикулярне накопичення</i>
<i>[18F]FMISO</i>	<i>Аналог нітроїмідазолу</i>	<i>Тканинна гіпоксія</i>	<i>Ковалентне зв'язування відновленої форми з макромолекулами</i>
<i>[18F]FLT</i>	<i>Аналог тимідину</i>	<i>Клітинна проліферація(тимідинкіназа)</i>	<i>Необоротне фосфорилування тимідинкінази</i>

Таблиця 1. Характеристика ^{18}F -мічених ПЕТ-трейсерів: молекулярна основа, біологічний процес розпізнавання та механізм утримання в тканині

Наведена класифікація показує, що, попри спільну мітку ^{18}F , ці препарати є різними молекулярними зондами з відмінними механізмами захоплення, кінетикою кліренсу та оптимальними часовими вікнами сканування.

1.2.1. [^{18}F]FDG

Завдяки описаному механізму [^{18}F]FDG є найбільш широко застосовуваним радіофармпрепаратом у клінічній ПЕТ-діагностиці і охоплює широкий спектр онкологічних показань[7]. 2-Фтор-2-дезоксид-глюкоза утворюється у результаті цілеспрямованої структурної модифікації молекули D-глюкози, за якої гідроксильна група у положенні C-2 замінена на атом ^{18}F [2]. Ізостерична заміна C-2 не порушує просторову конфігурацію молекули настільки, щоб вона перестала розпізнаватися GLUT-транспортерами та гексокіназою. [3]. Після фосфорилування гексокіназою утворюється [^{18}F]FDG-6-фосфат, який не може бути ізомеризований фосфоглюкоізомеразою, оскільки для цього ферменту критично необхідна вільна гідроксильна група саме у C-2. Таким чином, мінімальна структурна зміна забезпечує необоротне внутрішньоклітинне утримання препарату та формування стабільного ПЕТ-

сигналу, інтенсивність якого прямо відображає рівень гліколітичної активності тканини.

Після внутрішньовенного введення [^{18}F]FDG циркулює в крові та надходить до тканин через транспортери глюкози GLUT, що здійснюють полегшену дифузію. Як аналог глюкози, ФДГ потрапляє в клітинну мембрану, використовуючи ті ж транспортери, що й глюкоза. У пухлинних клітинах найбільш значущими є GLUT1 (забезпечує базальний транспорт, гіперекспресований при гіпоксії через HIF-1 α) та GLUT3 (має найвищу спорідненість до глюкози серед усіх ізоформ) [7]. Внутрішньоклітинно [^{18}F]FDG фосфорилується гексокіназою II (НК-II), яка у злоякісних клітинах зв'язана з зовнішньою мембраною мітохондрій, що забезпечує їй привілейований доступ до АТФ і надзвичайно високу каталітичну активність. Продукт реакції [^{18}F]FDG-6-фосфат є «кінцевою точкою» метаболічного шляху для цієї молекули. Він не метаболізується далі і не дефосфорилується назад через низьку активність глюкозо-6-фосфатази у більшості пухлин. Внаслідок цього радіоактивна мітка накопичується внутрішньоклітинно пропорційно до інтенсивності гліколізу, що і є основою діагностичного сигналу.

Експериментальні дослідження чітко задокументували, що величина поглинання ФДГ в пухлинах, загалом, безпосередньо пов'язана з кількістю життєздатних клітин. Біологічною основою підвищеного накопичення є феномен Варбурга (аеробний гліколіз, при якому злоякісні клітини переважно метаболізують глюкозу до лактату навіть за умов достатнього постачання кисню, що супроводжується одночасним підвищенням експресії GLUT та НК-II) [8]. Дослідження показують, що рівень захоплення [^{18}F]FDG у нормальній тканині печінки достовірно корелює зі статтю, масою тіла, рівнем глюкози крові, ліпідним профілем та рядом біохімічних показників [9]. Це означає, що однакове значення результатів скану у двох пацієнтів може відображати принципово різний рівень метаболічної активності пухлини залежно від індивідуального фізіологічного фону. Для подолання цього обмеження

дослідниками було запропоновано метод автоматичної персоналізованої нормалізації SUV на основі Z-оцінки з урахуванням лабораторних даних. [9]

Компартментне моделювання, що є предметом даної роботи, вирішує аналогічну проблему на рівні кінетичних параметрів, оскільки вони є незалежними величинами, кожна з яких відображає окремий фізіологічний процес. Показник TNR, що використовується як міра контрастності, концептуально близький до Z-показника, оскільки обидва підходи нормалізують пухлинний сигнал відносно фонового рівня нормальної тканини. Проте TNR базується безпосередньо на кінетичних параметрах моделі, а не на статистичному відхиленні від популяційної норми, що забезпечує більшу механістичну інтерпретованість результату.

Інші дослідження показали, що при інтегрованому ПЕТ/МРТ печінки у 79 пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК) чутливість [^{18}F]FDG-ПЕТ становила 76%, а специфічність 88% [10]. Виявлено прямий зв'язок між SUV та розміром пухлини, що підтверджує кореляцію між гліколітичною активністю та агресивністю ГЦК [10]. Важливим є спостереження зв'язку між SUV та розміром пухлини. Ця кореляція вказує на те, що зі збільшенням пухлинної маси зростає і відносний внесок k_3 (фосфорилування гексокіназою) у формування ПЕТ-сигналу. Це узгодиться з результатами аналізу чутливості, проведеного у даній роботі, де k_3 домінуючим параметром для [^{18}F]FDG у пухлинній тканині.

1.2.2. [^{18}F]FET

Фізіологічна основа діагностичної цінності радіомічених амінокислот полягає у підвищеній експресії транспортерів амінокислот у злоякісно трансформованих клітинах, що зумовлює посилене захоплення цих трейсерів пухлинною тканиною порівняно з нормальними клітинами [11]. Це явище є фундаментальною біологічною особливістю злоякісних пухлин. Активно проліферуючі клітини мають підвищену потребу в амінокислотах як субстратах для синтезу білків, активації сигнальних шляхів mTORC1 та підтримання редокс-гомеостазу через синтез глутатіону [12]. Таким чином,

накопичення мічених амінокислот у пухлині є безпосереднім відображенням її проліферативної та метаболічної активності.

[^{18}F]фторетил-L-тирозин (FET) альтернативний амінокислотний трасер, має головну перевагу у вигляді тривалішого періоду напіввиведення та ширшої доступності. [^{18}F]FET є синтетичним аналогом природної амінокислоти L-тирози́ну, у якому атом ^{18}F введено до фенольної гідроксильної групи у положенні O-2. [^{18}F]FET, на відміну від [^{18}F]FDG, є повністю синтетичною молекулою, яка не зустрічається в природі. Саме ця властивість є принциповою перевагою, оскільки завдяки відсутності природних метаболічних шляхів для переробки фторетильного фрагменту, [^{18}F]FET не включається до білків, не декарбоксилюється та не зазнає трансамінування після потрапляння в клітину [12]. Це суттєво спрощує інтерпретацію ПЕТ-сигналу, оскільки весь зареєстрований сигнал відображає виключно транспортну активність клітини, а не сукупність кількох метаболічних процесів. [11].

Незважаючи на синтетичну природу, [^{18}F]FET завдяки структурній схожості з L-тиози́ном є субстратом транспортної системи L великих нейтральних амінокислот (LAT). Основним переносником є LAT1, який функціонує за механізмом антипорту, тобто одна молекула амінокислоти транспортується всередину клітини в обмін на виведення іншої амінокислоти назовні [13]. Тобто накопичення [^{18}F]FET у клітині є оборотним процесом, оскільки трейсер може вимиватися назад у позаклітинний простір через той самий транспортер.

LAT1 є онкологічно значущим транспортером, оскільки його гіперекспресія задокументована в переважній більшості злоякісних пухлин, зокрема в гліобластомах, анапластичних астроцитомах та дифузних гліомах[13]. Біологічне підґрунтя цієї гіперекспресії пов'язане з підвищеною потребою проліферуючих пухлинних клітин у незамінних амінокислотах для синтезу білків та активації сигнальних шляхів mTORC1. У нормальній тканині мозку LAT1 також присутній, однак на значно нижчому рівні, що і забезпечує

діагностично значущий контраст між пухлиною та нормальним тканинами[13].

1.2.3. [^{18}F]DOPA

Кілька десятиліть тому було показано, що поглинання [^{18}F]-L-діоксифенілаланін *in vivo* відображає рівень кількості дофамінових клітин після посмертного дослідження мозку[14]. Відтоді дослідження послідовно показують, що зниження поглинання [^{18}F]DOPA корелює з втратою дофамінергічних нейронів при хворобі Паркінсона, особливо в путамені [15,16]. Окрім застосування при хворобі Паркінсона та пов'язаних з нею рухових розладах, [^{18}F]DOPA також використовується в дослідженнях хвороби Хантінгтона [16], а також в онкологічних застосуваннях. Крім того, використання ПЕТ з [^{18}F]DOPA також оцінюється для інших захворювань, таких як фіброміалгія [17].

Механізм дії [^{18}F]DOPA визначається повним синаптичним циклом дофаміну. Синтез дофаміну у дофамінергічних нейронах починається з гідроксилювання тирозингідроксилазою (ТГ) L-тироzinу до L-DOPA, після чого ароматична L-амінокислота декарбоксилаза (AADC) перетворює L-DOPA на дофамін [18]. Синтезований дофамін одразу захоплюється везикулярним транспортером моноамінів 2 (VMAT2) та депонується у пресинаптичних везикулах, що захищає його від передчасного окислення моноаміноксидазою (MAO) [18]. У відповідь на потенціал дії везикули зливаються з пресинаптичною мембраною і вивільняють дофамін у синаптичну щілину шляхом екзоцитозу. Вивільнений медіатор дифундує до постсинаптичної мембрани та активує дофамінові рецептори, запускаючи відповідні внутрішньоклітинні сигнальні каскади. Термінація сигналу здійснюється переважно зворотним захопленням дофаміну транспортером DAT, після чого медіатор або катаболізується MAO з утворенням DOPAC та HVA, або повторно депонується у везикули через VMAT2.[19] Принципово важливим є те, що [^{18}F]DOPA, на відміну від ендogenous дофаміну, не є субстратом для DAT і не вивільняється у синаптичну щілину у клінічно

значущих кількостях. Це означає, що [^{18}F]DOPA відображає інтегральну пресинаптичну дофамінергічну ємність, що визначається трьома послідовними процесами: транспортом через ГЕБ, ферментативним декарбоксилюванням (AADC) та везикулярним депонуванням через VMAT2.[20]

Його використання у двох принципово різних галузях неврології та онкології зумовлено тим, що механізм накопичення препарату є спільним для дофамінергічних нейронів стріатуму та нейроендокринних пухлинних клітин, тоді як кінетичні параметри суттєво відрізняються залежно від типу тканини. В онкологічній практиці [^{18}F]DOPA застосовується насамперед у діагностиці нейроендокринних пухлин (НЕП). Накопичення препарату в НЕП зумовлене одночасною надекспресією транспортерів LAT1/LAT2, ферменту AADC та VMAT2, що забезпечує як активне захоплення [^{18}F]DOPA, так і його тривале утримання у секреторних везикулах [21]. Саме ця комбінація підвищеного транспорту та метаболічного депонування зумовлює аномально високе та стабільне накопичення препарату в пухлинній тканині.

З клінічної точки зору, чутливість [^{18}F]DOPA при НЕП суттєво перевищує чутливість [^{18}F]FDG, оскільки більшість НЕП є добре диференційованими пухлинами зі збереженою нейроендокринною функцією, але низькою гліколітичною активністю. Зокрема, при феохромоцитомі та параганглії чутливість [^{18}F]DOPA досягає 92-97% при специфічності 92% [22], що робить його методом вибору для первинного стадіювання та виявлення метастазів.

Варто зазначити, що варіабельність накопичення трейсера може сягати десятків відсотків унаслідок внутрішньопухлинної гетерогенності, варіабельної експресії LAT1 та індивідуальних відмінностей у судинній проникності. Додатковим джерелом варіабельності є конкуренція [^{18}F]FET із ендогенними великими нейтральними амінокислотами за LAT-транспортер. Підвищений рівень амінокислот у плазмі після прийому їжі безпосередньо знижує k_1 , що суттєво ускладнює оцінку відповіді на терапію. [21].

Кінетика накопичення [^{18}F]DOPA також є залежною від ступеня злоякісності пухлини. Дослідження підтверджують, що у злоякісних гліомах спостерігається ранній пік із наступним стрімким вимиванням, тоді як пухлини низького ступеня злоякісності демонструють пологішу криву [22]. Це робить статичний аналіз на основі SUV критично залежним від часу сканування, оскільки значення, отримані на 20-й та 60-й хвилинах, є непорівнянними між центрами, що може призводити до хибної класифікації ступеня злоякісності. Компартментне моделювання усуває цю залежність, оскільки кінетичні параметри є властивостями самої тканини. На відміну від SUV, що відображає лише сумарну радіоактивність у певний момент часу, кінетичний аналіз дозволяє розкласти загальний ПЕТ-сигнал на біологічно значущі компоненти.

1.2.4. [^{18}F]FMISO

Гіпоксія є поширеною та біологічно значущою ознакою солідних пухлин, тісно пов'язаною з активністю метаболічних шляхів глюкози та виживанням пухлинної тканини [23]. Вона сприяє ангіогенезу, інвазивності та резистентності до протипухлинного лікування [24]. Зниження ефективності радіотерапії при гіпоксії зумовлене ефектом кисневого підсилення, що знижує здатність іонізуючого випромінювання фіксувати ушкодження ДНК у 2-3 рази. Крім того, гіпоксія активує транскрипційний фактор HIF-1 α , що запускає каскад генів, відповідальних за метастазування та формування агресивнішого пухлинного фенотипу [25].

За механізмом виникнення розрізняють два типи пухлинної гіпоксії [24]. Гостра гіпоксія є транзиторною і виникає внаслідок тимчасового закриття мікросудин з наступною реоксигенацією клітин після реканалізації. Хронічна гіпоксія розвивається у клітинах, що знаходяться на значній дифузійній відстані від функціональних капілярів. Такі клітини можуть прогресувати до некрозу або трансформуватися у більш агресивні фенотипи. Ці два типи гіпоксії мають різне прогностичне значення та по-різному впливають на

відповідь пухлини на радіотерапію, тому їх розрізнення є важливим для клінічної практики. Кілька патофізіологічних механізмів зумовлюють розвиток хронічної гіпоксії в ракових клітинах[25]:

- *підвищений кисневий запит.* Аномально висока проліферативна активність пухлинних клітин перевищує можливості мікроциркуляторного русла.
- *дифузійне обмеження.* У міру росту пухлини периферичні клітини дистанціюються від функціональних капілярів, перевищуючи дифузійну відстань кисню (100-200 мкм).
- *дефекти ангиогенезу.* Структурна та функціональна неповноцінність пухлинних судин формує нерівномірне та нестабільне кисневе середовище в тканині.

Гіпоксія пухлини є просторово та часово неоднорідною [24], що унеможлиблює її адекватну оцінку за допомогою інвазивних точкових методів (наприклад, полярографічних електродів або біопсії). Серед доступних радіофармпрепаратів для ПЕТ-візуалізації гіпоксії [^{18}F]FMISO є найбільш широко застосовуваним та найкраще валідованим трасером.

[^{18}F]FMISO є радіоактивно міченим аналогом радіосенсибілізатора мізонідазолу. З фізико-хімічної точки зору [^{18}F]FMISO є ліпофільною молекулою, що вільно дифундує через клітинні мембрани пасивним шляхом, не потребуючи специфічних транспортерів, на відміну від амінокислотних трейсерів, накопичення яких залежить від активності LAT1. Метаболічна стабільність препарату можна вважати високою, оскільки через 90 хвилин після введення у плазмі крові зберігається 92-96% незміненої молекули, тоді як екскреція з сечею становить лише 3% від введеної дози, що свідчить про переважно тканинний розподіл [26].

Механізм накопичення [^{18}F]FMISO в гіпоксичній тканині ґрунтується на принципі відновлювальної пастки. Першим етапом накопичення є пасивне

дифундування в клітину, що не залежить від специфічних мембранних транспортерів і відбувається рівномірно в усіх тканинах незалежно від їхнього оксигенаційного статусу. В середині клітини нітрогрупа зазнає одноелектронного відновлення під дією внутрішньоклітинних оксидоредуктаз, з утворенням радикального аніону. На другому етапі подальша доля цього інтермедіату визначається концентрацією молекулярного кисню. У нормоксичних тканинах радикал-аніон негайно реокислюється до вихідної форми препарату і вільно вимивається з клітини, забезпечуючи низький фоновий сигнал у нормальних тканинах [27]. У гіпоксичних клітинах, де парціальний тиск кисню є нижчим за критичне порогове значення (10 мм рт. ст.), реокислення стає неможливим, тому відновлений інтермедіат зазнає подальших хімічних перетворень з утворенням реакційноздатних електрофільних форм, які необоротно ковалентно зв'язуються з тіол-вмісними внутрішньоклітинними білками, ДНК та іншими макромолекулами. Оскільки швидкість цього необоротного зв'язування є оберненопропорційною концентрації кисню в тканині, накопичення [^{18}F]FMISO є прямим кількісним відображенням ступеня тканинної гіпоксії, а не артефактом перфузії чи метаболізму глюкози [24].

Для розрізнення хронічної та гострої гіпоксії дослідниками було запропоновано підхід серійного ПЕТ-сканування [28], де пацієнти проходили два послідовних сканування з [^{18}F]FMISO (1-й та 4-й день), а просторовий збіг зон підвищеного накопичення ($\text{TBR} \geq 1,2$) між двома часовими точками розглядався як ознака стабільної хронічної гіпоксії. У 6 із 13 пацієнтів такий збіг спостерігався, тоді як у решти локалізація гіпоксичних ділянок суттєво змінювалась, що свідчить про переважання перфузійно-залежної гострої гіпоксії. Проте метод потребує повторних ін'єкцій препарату, а

також кожне окреме зображення є статичним і не розрізняє перфузійно-зумовлений транспорт та необоротне гіпоксичне зв'язування. Як наслідок, два пацієнти з однаковим TBR можуть мати принципово різний гіпоксичний статус, що статичний аналіз не здатний виявити. Саме ці обмеження обумовлюють перевагу динамічного кінетичного моделювання, яке дозволяє розкласти загальний сигнал $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ на окремі компоненти.

Подальшим підтвердженням обмеженості стандартного кількісного аналізу $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ слугує дослідження поздовжнього моніторингу пухлинної гіпоксії під час хіміопроменевої терапії у 35 пацієнтів [29]. Кожен пацієнт пройшов три сканування з $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ (до лікування, на 2-му та 5-му тижнях). Попри те, що зменшення гіпоксичного субоб'єму спостерігалось у 64% та 80% пацієнтів на 2-му та 5-му тижнях відповідно, ані зміна об'єму, ані TBR не продемонстрували статистично значущого зв'язку з виживаністю. Прогностичну цінність вдалося виявити лише для параметрів просторового розподілу. [29]. З дослідження можна зробити висновок, що вищу прогностичну цінність продемонстрували не середні кількісні показники, а параметри просторової гетерогенності, що відображають неоднорідність перфузії та необоротного захоплення у різних ділянках пухлини. Слід зазначити, що компартментна модель, застосована у даній роботі, є просторово однорідною і не відтворює внутрішньопухлинну гетерогенність розподілу препарату. Для часткового врахування гетерогенності у роботі проводилось систематичне варіювання k_3 , що дозволило оцінити, який діапазон ступенів гіпоксії може бути розрізнений за показником TNR. Моделювання просторової динаміки гіпоксії є перспективним напрямком подальшого розвитку методу, що виходить за межі завдань даної роботи.

1.2.5. $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$

$[^{18}\text{F}]$ фтортимідин є ПЕТ-маркером клітинної проліферації, накопичення якого відображає активність шляху відновлення тимідину. Транспорт тимідину в клітину здійснюється шляхом полегшеної дифузії через низькоафінні неконцентративані нуклеозидні транспортери [30]. Після інтерналізації він фосфорилується цитозольним ферментом тимідинкіназою-1 (TK1) до тимідинмонофосфату (ТМФ) з подальшим включенням у ланцюг ДНК. $[^{18}\text{F}]$ FLT транспортується в клітину тими самими нуклеозидними переносниками, що й природний тимідин, та так само фосфорилується ТК1 до монофосфату ($[^{18}\text{F}]$ FLT-МФ). Хоча подальше фосфорилування до ди- та трифосфатних форм є можливим, заміна гідроксильної групи в 3'-положенні на атом ^{18}F унеможлиблює включення $[^{18}\text{F}]$ FLT-ТФ до ланцюга ДНК. Таким чином, $[^{18}\text{F}]$ FLT-МФ необоротно накопичується в клітині за принципом метаболічної пастки [30].

Специфічність $[^{18}\text{F}]$ FLT як маркера проліферації зумовлена тісним зв'язком активності ТК1 із фазою клітинного циклу. Синтез ферменту різко зростає в S-фазі та залишається мінімальним у клітинах у стані спокою. Ця закономірність відтворюється на всіх рівнях регуляції від транскрипції гена до посттрансляційних модифікацій [30]. Таким чином, інтенсивність накопичення $[^{18}\text{F}]$ FLT у пухлинній тканині кількісно відображає частку клітин у фазі активної реплікації ДНК і є неінвазивним функціональним аналогом гістологічного індексу проліферації.

$[^{18}\text{F}]$ FLT безпосередньо відображає активність ТК1 і є інформативним у пухлинах із переважаючим шляхом відновлення тимідину, проте малоінформативним там, де домінує шлях *de novo* синтезу ДНК. Таким чином, кореляція між $[^{18}\text{F}]$ FLT та проліферативним індексом залежить від відносного внеску шляху відновлення в конкретній пухлині, що пояснює варіабельність результатів у літературі та визначає умови оптимального клінічного застосування трейсера.

Перспективним напрямком застосування [^{18}F]FLT є рання оцінка відповіді пухлини на лікування. Оскільки зниження активності ТК1 після ефективної терапії відбувається вже в перші дні від початку лікування, тоді як регресія розмірів пухлини може запізнюватись на тижні, [^{18}F]FLT надає функціональну інформацію, принципово недоступну методам структурної візуалізації.

Прогностичну цінність [^{18}F]FLT при агресивній лімфомі підтверджено у двох послідовних дослідженнях[31],[32]. У першому встановлено, що пацієнти, які досягли повної відповіді на хіміотерапію, мали достовірно нижчий вихідний рівень накопичення [^{18}F]FLT до початку лікування [31]. У другому дослідженні показано, що вже через 1 тиждень після початку терапії зниження значення накопичення було достовірно більшим у пацієнтів із повною відповіддю, тобто зміна накопичення обернено корелювала з виживаністю[32]. Водночас при недрібноклітинному раку легень результати виявились менш однозначними. Зміна накопичення [^{18}F]FLT через 1-2 тижні після початку терапії інгібіторами тирозинкінази (ІТК) достовірно корелювала з виживаністю без прогресування, проте жодного зв'язку із загальною виживаністю виявлено не було [33]. Той факт, що [^{18}F]FLT прогнозує виживаність без прогресування, але не загальну виживаність, свідчить про обмеженість стандартизованого значення накопичення як інтегрального показника, оскільки він відображає лише короткостроковий антипроліферативний ефект інгібіторів тирозинкінази, не охоплюючи складніших механізмів довгострокового прогнозу. На відміну від лімфом, де зниження проліферації чітко корелює із загальною виживаністю, при недрібноклітинному раку легень інгібітори тирозинкінази діють шляхом цільового пригнічення сигнальних шляхів, а не загальної цитотоксичності, що зумовлює менш однорідне та важче вимірюване зниження проліферативної активності.

З позиції кінетичного моделювання, ця обмеженість може бути подолана шляхом декомпозиції сигналу на компоненти k_1 та k_3 . Оскільки інгібітори впливають переважно на регуляцію клітинного поділу, а не на перфузію, зміна k_3 є більш специфічним маркером відповіді на терапію. Принципова перевага компартментного моделювання полягає у здатності розрізнити два якісно різних механізми зниження стандартизованого значення накопичення після терапії: пригнічення проліферації та зменшення перфузії пухлини, що є нерозрізнюваними при статичному аналізі.

РОЗДІЛ 1.3. Основи фармакокінетичного моделювання в ПЕТ

Фундаментальною метою позитронно-емісійної томографії є кількісна функціональна візуалізація просторово-часового розподілу радіофармпрепарату в організмі, що відображає конкретний біохімічний процес (метаболізм, транспорт, проліферацію або рецепторне зв'язування). На відміну від інших методів, ПЕТ надає інформацію не про структуру тканини, а про її функціональний стан на молекулярному рівні. Однак, реалізація цього потенціал безпосередньо залежить від методу кількісної оцінки отриманого зображення.

Найбільш поширеним клінічним показником, що використовується для кількісної оцінки ПЕТ-зображень, є стандартизоване значення накопичення (Standardized Uptake Value)[5]. SUV є безрозмірною величиною, що розраховується як відношення виміряної концентрації активності в тканині-інтересу до введеної дози радіофармпрепарату, нормованої на масу тіла пацієнта:

$$SUV = \frac{\left(\text{концентрація активності в тканині} \left[\frac{\text{кБк}}{\text{мл}} \right] \right)}{\text{введена доза [кБк]} \cdot \text{маса тіла [г]}} \quad (1)$$

Логіка такої нормалізації полягає у можливості коректного порівняння ступеня накопичення РФП між різними дослідженнями одного пацієнта в

динаміці, а також між різними пацієнтами з урахуванням відмінностей у введених дозі та масі тіла.

Попри широке клінічне застосування, SUV має суттєві методологічні обмеження:

1. *Статичність показника.* SUV відображає накопичення РФП лише в один момент часу, тоді як реальна кінетика препарату є динамічним процесом. Ця різниця є не похибкою, а відображенням кінетики препарату.
2. *Ефекти часткового об'єму.* Обмежена просторова роздільна здатність ПЕТ-сканера(4-6 мм) призводить до систематичного заниження активності в малих структурах та на межах тканин, що призводить до збільшення похибки.
3. *Залежність від фізіологічних параметрів пацієнта.* На значення SUV впливають рівень глюкози крові, функція нирок, маса та склад тіла, а також індивідуальна динаміка кліренсу РФП із крові.

Тож інформативна кількісна оцінка ПЕТ-даних вимагає переходу від статичного показника до динамічного кінетичного моделювання.

Компартментні моделі, їх переваги та обмеження.

«Компартментна модель» виникла в галузі фармакокінетики та є широко використовуваною математичною моделлю для аналізу даних ПЕТ.[3] У типовому ПЕТ-дослідженні реєстрація даних здійснюється послідовно в часі після введення радіоактивного індикатора, як правило внутрішньовенним шляхом. З урахуванням відповідних корекцій на ослаблення випромінювання, мертвий час детектора, фізичний радіоактивний розпад та внесок розсіяного випромінювання, отримані ПЕТ-дані кількісно відображають концентрацію індикатора ($\frac{B_k}{ML}$) у визначений момент часу.

Для інтерпретації часової динаміки ПЕТ-сигналу використовується припущення про існування фізіологічно відокремлених пулів індикатора, які моделюються у вигляді окремих компартментів. Фармакокінетичне

моделювання в ПЕТ ґрунтується на концепції компартментного аналізу, що описує розподіл і перетворення радіофармпрепарату в організмі як рух між кінетично однорідними компартментами. Принципово важливо, що компартмент є функціональним, а не анатомічним поняттям, оскільки він відповідає певному стану молекули трейсера, а не конкретній тканині чи органу [3]. Перехід трейсера між компартментами описується диференціальними рівняннями першого порядку, де швидкість переходу пропорційна концентрації речовини у вихідному компартменті. Загальне рівняння масового балансу для будь-якого компартмента C_i має вигляд:

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = \sum k_{ji} * C_j(t) - \sum k_{ij} * C_i(t) \quad (2)$$

k_{ji} - константа швидкості переходу з компартмента j до компартмента i .

k_{ij} - константа швидкості зворотного переходу.

У класичній компартментній моделі вхідним елементом є плазмовий компартмент $C_{\text{плазма}}(t)$. Цей компартмент знаходиться поза тканиною і відображає, скільки трейсера циркулює в крові та є доступним для надходження в тканину в кожен момент часу. Інакше кажучи, $C_{\text{плазма}}(t)$ задає функцію артеріального входу (AIF) [34]. Від точності визначення $C_{\text{плазма}}(t)$ безпосередньо залежить надійність усіх розрахованих кінетичних параметрів. Золотим стандартом вимірювання $C_{\text{плазма}}(t)$ є інвазивний забір артеріальної крові з радіальної артерії з радіохімічним аналізом [35]. Як менш точна, проте практичніша альтернатива використовується функція введення, отримана з зображення (IDIF), що обумовлює вилучення кривої активності безпосередньо з ПЕТ-зображення великих судин [35].

У даній роботі класична AIF не використовувалась. Замість неї радіофармпрепарат вводився як болюс безпосередньо в перший компартмент моделі, який у цьому контексті виступає не фізіологічним плазмовим пулом, а стандартизованим резервуаром введення. Таке рішення було прийнято свідомо з метою стандартизації умов порівняння між усіма п'ятьма досліджуваними препаратами, оскільки використання індивідуальної AIF для

кожного трейсера вносило б додаткову варіабельність, зумовлену системним розподілом та індивідуальними особливостями кліренсу з плазми. [36] Метою даного дослідження є не відтворення індивідуальної фармакокінетики пацієнта, а порівняльна оцінка внутрішньотканинної кінетики препаратів за однакових вхідних умов.

Спрощення для 3-ох компартмента модель:

Для трейсерів, у яких зворотний вихід із другого тканинного компартмента є незначним або практично відсутнім, 3-ьох компартмента модель спрощується до необоротної моделі шляхом встановлення $k_4 = 0$

Це спрощення є біологічно виправданим для $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, де продукт фосфорилювання FDG-6-фосфат не може покинути клітину через відсутність специфічного транспортера та низьку активність глюкозо-6-фосфатази в більшості тканин. Аналогічно, $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ після фосфорилювання тимідинкіназою 1 утворює FLT-монофосфат, що залишається в клітині, а $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ ковалентно зв'язується з макромолекулами гіпоксичних клітин.

РОЗДІЛ 1.3. Сучасний стан проблеми оптимізації протоколів ПЕТ-сканування

Компартементне моделювання має принципові переваги порівняно з підходом на основі SUV:

- *Біологічна інтерпретованість.* Кінетичні параметри дозволяють кількісно розрізнити внески доставки трейсера, зворотного транспорту та специфічного захоплення у формування загального ПЕТ-сигналу.
- *Незалежність від часу сканування.* На відміну від SUV, що варіюється залежно від моменту реєстрації зображення, кінетичні константи є стабільними параметрами, що характеризують внутрішні властивості системи «трейсер-тканина».

Водночас компартментне моделювання має суттєві обмеження [34]:

- *Вимога динамічного протоколу.* Метод потребує безперервної реєстрації ПЕТ-зображень протягом 60-120 хвилин замість одного

статичного скану, що збільшує тривалість обстеження та дозове навантаження.

- *Залежність від якості AIF.* Точність розрахованих кінетичних параметрів критично визначається точністю вимірювання функції артеріального входу, отримання якої є технічно складним і нерідко інвазивним.
- *Припущення про кінетичну однорідність тканини.* Насправді пухлина є гетерогенною структурою з некротичними зонами, ділянками гіпоксії та різним ступенем васкуляризації.

Саме ці обмеження визначають напрямок подальшого розвитку методу. Застосування компартментного моделювання в режимі *in silico* в більшості випадків дозволяє ефективно їх подолати. Систематичне варіювання кінетичних констант сприяє точному відтворенню фізіологічних станів нормальної та різних типів пухлинної тканин, генерацію кривих «активність-час» (ТАС) та розрахунок відношення «пухлина/норма» (TNR). Це дає змогу перейти від емпіричних стандартів до біологічно обґрунтованих протоколів. Більше того, застосування локального аналізу чутливості в рамках моделі дозволяє виявити, які саме кінетичні параметри є домінуючими у формуванні корисного сигналу для кожного РФП. Це відкриває шлях до раціонального вибору радіофармпрепарату залежно від конкретної клінічної ситуації та біологічних характеристик пухлини [35]. Таким чином, компартментне моделювання *in silico*, що є основою даного дослідження, виступає не лише потужним інструментом кількісної фармакокінетики, а й практичним засобом для оптимізації клінічних протоколів ПЕТ-діагностики.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

РОЗДІЛ 2.1. Вибір об'єктів дослідження та обґрунтування їх кінетичних параметрів

Вибір 5 трейсерів обумовлений тим, що кожен з них є представником окремого класу молекулярних мішеней і відображає принципово різний біологічний процес, що забезпечує широке охоплення діагностичних застосувань ПЕТ в онкології. Разом із тим усі п'ять препаратів є ^{18}F -міченими сполуками з ідентичним фізичним профілем (період напіввиведення 109,8 хв), що дозволяє проводити їх порівняльний аналіз в уніфікованих умовах моделювання без впливу радіонуклідних відмінностей на результати.

Фармакокінетичне моделювання кожного препарату здійснювалось у рамках уніфікованої трьохкомпарментної моделі з використанням трьох кінетичних констант першого порядку. Значення кінетичних констант для кожного препарату в нормальній та пухлинній тканині визначались на основі

опублікованих клінічних ПЕТ-досліджень із динамічним протоколом сканування та наведені у *Таб. 2*. На відміну від статичного, динамічне ПЕТ-сканування реєструє послідовні зображення з інтервалом 1-5 хвилин від моменту введення препарату, що дозволяє отримати криві «активність-час» (ТАС) і ідентифікувати кінетичні константи методом нелінійної регресії. Саме такі дослідження є єдиним надійним джерелом кількісних значень констант для клінічно застосовуваних ^{18}F -трейсерів.

Варто зазначити, що константи для різних препаратів взяті для різних типів пухлин, що зумовлено клінічною специфікою кожного трейсера. Це не є методологічним обмеженням, оскільки мета роботи полягає не у відтворенні органоспецифічної фармакокінетики, а у порівнянні внутрішніх кінетичних властивостей трейсерів за уніфікованих умов моделювання. При відборі значень пріоритет надавався методологічній узгодженості та порівнянності між препаратами.

Параметри, наведені в оригінальних джерелах в об'ємних одиницях (K_1 , $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{мл}_{\text{тканини}}^{-1}$), були адаптовані до кінетики першого порядку шляхом нормалізації на об'єм розподілу тканини [37]. Отримані константи (k_1 , хв^{-1}) не залежать від абсолютних об'ємів органів, маси тіла і забезпечують сумісність усіх значень для коректного порівняльного аналізу в рамках єдиної моделі.

$$k_1 = \frac{K_1}{V_d} \quad (3)$$

де V_d - об'єм розподілу тканини.

Відбір літературних джерел для кінетичних констант здійснювався за такими критеріями: (1) наявність динамічного ПЕТ-протоколу з реєстрацією кривих «активність-час»; (2) використання трьохкомпартментної або двотканинної компартментної моделі з публікацією числових значень констант; (3) відповідність клінічному застосуванню препарату; (4) методологічна узгодженість, що забезпечує можливість порівняння всіх п'яти препаратів у єдиній модельній структурі.

<i>Радіофармпрепарат</i>	<i>Тип тканини</i>	<i>k_1, хв^{-1}</i>	<i>k_2, хв^{-1}</i>	<i>k_3, хв^{-1}</i>	<i>Джерело</i>
--------------------------	--------------------	--	--	--	----------------

$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$	Нормальна (печінка)	0,102	0,130	0,062	40
$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$	Пухлина (печінка)	0,240	0,350	0,075	41
$[^{18}\text{F}]\text{FET}$	Нормальний мозок	0,093	0,126	0,021	42
$[^{18}\text{F}]\text{FET}$	Гліома	0,230	0,300	0,260	43
$[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$	Нормальний мозок	0,124	0,199	0,075	44
$[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$	Гліома	0,225	0,169	0,131	
$[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$	Нормальний мозок	0,060	0,150	0,001	45
$[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$	Гліома	0,260	0,350	0,0026	
$[^{18}\text{F}]\text{FLT}$	Нормальна (легені)	0,0460	0,084	0,013	46
$[^{18}\text{F}]\text{FLT}$	Пухлина (легені)	0,0071	0,091	0,074	

Таблиця 2. Кінетичні константи тривимірної компартментної моделі для п'яти F-мічених ПЕТ-трейсерів у нормальній та пухлинній тканині

Примітка: усі кінетичні константи (k_1 , k_2 , k_3) визначені як константи першого порядку з одиницями хв^{-1} . Значення адаптовані з літературних джерел відповідно до стандартної практики компартментного ПЕТ-моделювання.

РОЗДІЛ 2.2. Побудова уніфікованої трьохкомпартментної моделі у програмному середовищі COPASI

Фармакокінетичне моделювання всіх п'яти досліджуваних ^{18}F -радіофармпрепаратів проводилося у програмному середовищі COPASI. Програма є відкритою обчислювальною платформою для моделювання біохімічних систем на основі систем диференціальних рівнянь. Для кожного препарату реалізована уніфікована трьохкомпартментна структура з трьома первинними константами швидкості. Застосування однакової модельної архітектури гарантує, що виявлені відмінності у кінетичних профілях є внутрішньо притаманними властивостями самих препаратів, а не артефактами різних модельних структур [37].

Модель містить **три функціональних компартменти**, кожен з яких відповідає конкретному стану молекули радіофармпрепарату в тканині[6]:

Компартмент 1 (C_1) -спрощений вхідний резервуар, що відображає концентрацію радіофармпрепарату у системному кровотоці після введення. Важливо підкреслити, що C_1 у даній моделі не є фізіологічним артеріальним плазмовим компартментом у класичному розумінні. Радіофармпрепарат вводиться як болюс безпосередньо до C_1 з фіксованою початковою концентрацією.

Компартмент 2 (C_2) - вільний та неспецифічно зв'язаний трейсер у тканині. Він відповідає стану препарату після надходження з кровотоку в тканину, але до специфічного метаболічного перетворення або специфічного зв'язування. У моделі передбачається, що трейсер може повернутися до C_1 (k_2 , зворотний транспорт) або перейти до третього компартмента (k_3 , специфічне захоплення).

Компартмент 3 (C_3) - специфічно зв'язаний або метаболізований трейсер. Конкретний біохімічний зміст цього компартмента визначається механізмом дії кожного препарату і є різним для кожного з п'яти досліджуваних агентів. Для [^{18}F]FDG C_3 відповідає фосфорильованій формі FDG-6-фосфат, що утворюється під дією гексокінази II та залишається метаболічно захопленою в клітині. Для [^{18}F]FLT компартмент відповідає FLT-монофосфату, що утворюється під дією тимідинкінази 1 (TK1) у проліферуючих клітинах. Для [^{18}F]FMISO C_3 відповідає ковалентно зв'язаній відновленій формі нітроімідазолу, що утворюється виключно в умовах тканинної гіпоксії. Для [^{18}F]FET та [^{18}F]DOPA C_3 відображає стан трейсера після специфічного транспорту через систему LAT1 або після декарбоксилювання ароматичною L-амінокислотою декарбоксилазою відповідно[8].

Біологічний зміст констант.

Константа k_1 описує надходження трейсера з C_1 до C_2 і відображає сукупний ефект перфузії тканини та проникності клітинної мембрани або гематоенцефалічного бар'єру для даного препарату. Вища k_1 відповідає кращій доставці препарату до тканини. Порівнюючи значення k_1 для нормальної та

пухлинної тканини, можна бачити, що для більшості препаратів $k_{1\text{пухлина}} > k_{1\text{норма}}$, що відображає підвищену судинну проникність та гіперперфузію пухлинної тканини.

Константа k_2 описує зворотний транспорт трейсера з C_2 до C_1 або, так зване, вимивання вільного препарату з тканини. Вища k_2 прискорює кліренс вільного трейсера, знижуючи фоновий сигнал і покращуючи контраст зображення.

Константа k_3 описує необоротний або специфічний перехід трейсера з C_2 до C_3 . Його можна розглянути як найбільш діагностично значущий параметр, оскільки він безпосередньо відображає швидкість специфічного біохімічного процесу, притаманного конкретному трейсеру: фосфорилювання, транспорт, відновлення або декарбоксилювання. Саме відношення $k_{3\text{пухлина}}/k_{3\text{норма}}$ є кількісним показником здатності препарату диференціювати пухлинну тканину від нормальної на молекулярному рівні [38].

Варто наголосити на важливу припущенні, стосовно константи k_4 . У роботі припускається, що для всіх трейсерів $k_4=0$. Для препаратів із необоротним механізмом захоплення ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$, $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$) виключення константи k_4 є біологічно обґрунтованим тим, що зворотний потік із C_3 є незначним. Для $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ та $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$, де k_4 теоретично існує, проте надійні та відтворювані значення цієї константи для пухлинної тканини людини є рідкісними в літературі, а її включення підвищує ризик надмірної параметризації та знижує порівнянність результатів між препаратами [37]. Тому для всіх п'яти препаратів застосовується уніфікована трикомпонентна структура з $k_4=0$.

Математична структура моделі та рівняння COPASI

Динаміка системи описується такою системою звичайних диференціальних рівнянь, що вводяться безпосередньо до COPASI як реакції між видами:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = -k_1 C_1(t) + k_2 C_2(t) \quad (4)$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_1 C_1(t) - (k_2 + k_3) C_2(t) \quad (5)$$

$$\frac{dC_3(t)}{dt} = k_3 C_2(t) \quad (6)$$

$C_1(t)$ - концентрація РФП у вхідному компартменті (кров/плазма)

$C_2(t)$ - концентрація вільного РФП у тканині

$C_3(t)$ - концентрація захопленого РФП у тканині

Початкові умови задаються наступним чином: $C_1(0) = C_0$ (однакова для всіх препаратів), $C_2(0) = 0$, $C_3(0) = 0$. Симуляція виконується на часовому інтервалі від 0 до 120 хвилин із кроком запису 0,12 хв. Вибір 120-хвилинного вікна обґрунтований необхідністю охопити повний динамічний діапазон кінетики всіх п'яти препаратів.

РОЗДІЛ 2.3. Методика розрахунку фармакокінетичних показників та проведення локального аналізу чутливості

Для кількісного порівняння поведінки п'яти ^{18}F -трейсерів із змодельованих кривих концентрації розраховувались три показники, що відповідають сумарному ПЕТ-сигналу (вільний + захоплений компартменти) у часових точках 60, 90 та 120 хв. Вибір цих точок забезпечує охоплення ранньої фази надходження, пізньої фази утримання та дозволяє оцінити відносний контраст між пухлинною і нормальною тканинами на різних етапах кінетики.

- *Площа під кривою концентрація-час (AUC_{0-60})*

Першим показником є площа під кривою концентрація-час у часовому інтервалі від 0 до 60 хвилин ($AUC_{0-60, \text{нмоль} \cdot \text{хв}}$), яка розраховувалась методом трапецій за формулою:

$$AUC_{0-60} = \sum_{i=1}^{60} \frac{C_i + C_{i-1}}{2} \Delta t \quad (7)$$

де C_i та C_{i-1} - концентрації препарату в тканині у двох послідовних часових точках (нмоль), Δt - часовий інтервал між точками, що дорівнює 1 хвилині.

Метод трапецій апроксимує площу під кривою як суму трапецій, утворених між сусідніми точками кривої. Часовий інтервал 0-60 хвилин обраний як клінічно релевантне вікно, що відповідає стандартному протоколу динамічного ПЕТ-сканування. Показник AUC_{0-60} розраховувався виключно для пухлинної тканини, оскільки він призначений для кількісної оцінки кумулятивного накопичення препарату в патологічній тканині.

AUC_{0-60} є інтегральним показником загального накопичення препарату в пухлині за клінічно значущий часовий інтервал. На відміну від пікової концентрації, він відображає також тривалість утримання трейсера в тканині, що безпосередньо визначає якість ПЕТ-зображення. У контексті порівняльного аналізу п'яти препаратів із принципово різними кінетичними профілями AUC_{0-60} є ключовою метрикою для виявлення трейсерів із найвищим кумулятивним пухлинним сигналом.

- *Співвідношення пухлина-нормальна тканина (TNR)*

Другим показником є співвідношення концентрацій препарату в пухлинній та нормальній тканинах, яке розраховувалось у двох часових точках - через 30 хвилин ($TNR@30$) та через 60 хвилин ($TNR@60$) після введення препарату:

$$TNR@t = \frac{C_{\text{пухлина}}(t)}{C_{\text{норма}}(t)} \quad (8)$$

де $C_{\text{пухлина}}(t)$ та $C_{\text{норма}}(t)$ - концентрації радіофармпрепарату в пухлинній та нормальній тканинах відповідно в момент часу t (хв).

Часові точки 30 та 60 хвилин відповідають стандартним клінічним протоколам статичного ПЕТ-сканування. Розрахунок TNR у двох точках дозволяє оцінити динаміку контрасту між пухлиною та нормальною тканиною з часом. У рамках порівняльного аналізу п'яти трейсерів TNR дозволяє безпосередньо зіставити їхню діагностичну ефективність. Трейсер із вищим TNR забезпечує кращий контраст зображення і вищу чутливість виявлення пухлини.

- *Нахил поглинання у ранній фазі (S_{0-20})*

Третім показником є нахил кривої загального поглинання препарату в тканині у ранній фазі(S_{0-20} , нмоль/хв), який визначався методом лінійної регресії за першими 20 хвилинами кривої загальної концентрації в пухлинній тканині.

Часовий інтервал 0-20 хвилин обраний тому, що він відповідає ранній фазі надходження препарату в тканину, до того як починають переважати нелінійні ефекти рівноважного перерозподілу або зворотного вимивання. Саме в цій фазі нахил кривої найбільш чутливо відображає швидкість транспорту препарату через клітинну мембрану (k_1) та початкову швидкість внутрішньоклітинного захоплення (k_3).

Цей показник є особливо важливим для оцінки можливості скорочення протоколу сканування, оскільки якщо S_{0-20} є достатньо високим, діагностично значущий сигнал може бути отриманий вже через 20-30 хвилин після введення, що має практичне значення для клінічного застосування.

Показник S_{0-20} , і AUC_{0-60} розраховувався виключно для пухлинної тканини.

Локальний аналіз чутливості моделі

Для оцінки впливу кожної з трьох кінетичних констант на розраховані показники результату був проведений локальний аналіз чутливості. Кожна константа незалежно збурювалась на $\pm 20\%$ від базового значення, після чого для кожного збуреного варіанту розраховувались усі три показники. Коефіцієнти чутливості обчислювались за формулою нормалізованої скінченної різниці:

$$S_x = \frac{f(x+\Delta x) - f(x-\Delta x)}{2\Delta x} \cdot \frac{x}{f(x)} \quad (9)$$

Де S_x - нормалізований коефіцієнт чутливості показника f до параметра x ; Δx - величина збурення; $f(x)$ - значення показника при базових параметрах.

Нормалізація забезпечує безрозмірність коефіцієнта чутливості та дозволяє порівнювати чутливість різних показників до різних параметрів незалежно від їхніх абсолютних значень.

Значення $|S_x| > 1$ - висока чутливість; $|S_x| < 1$ - знижена чутливість.

Таким чином, аналіз чутливості дозволяє оцінити стійкість моделі та ідентифікувати домінуючі кінетичні параметри для кожного трейсера. Порівняння профілів чутливості між трейсерами дозволяє класифікувати їх за механізмом дії (трейсери захоплення та транспортні трейсери). Ця класифікація є одним із ключових результатів роботи і безпосередньо підтверджується даними кластерного аналізу.

Параметри моделювання

Усі симуляції виконувались для умовного дорослого пацієнта масою 70 кг зі стандартизованими об'ємами органів та кровоотоком. Результати симуляцій експортувались із COPASI та оброблялись у середовищі OriginPro для подальшої обробки та візуалізації. Отримані криві «активність-час» якісно порівнювались із опублікованими даними динамічного ПЕТ для перевірки фізіологічної правдоподібності та внутрішньої узгодженості моделі.

РОЗДІЛ 2.4. Прогнозування ADMET-дескрипторів (in silico методи)

Кінетичні константи, отримані в результаті компартментного моделювання, описують поведінку трейсера на тканинному рівні. Для розуміння молекулярних причин, що зумовлюють їхні значення, необхідно проаналізувати фізико-хімічні властивості препаратів. З цією метою у даній роботі було застосовано in silico прогнозування параметрів абсорбції, розподілу, метаболізму, екскреції та токсичності (ADMET).

Хоча ПЕТ-радіофармпрепарати вводяться внутрішньовенно у мікродозах, що мінімізує ризики класичної фармакологічної токсичності, ADMET-моделювання відіграє критичну роль у їх розробці та оцінці[9]. По-перше, воно дозволяє встановити механістичний зв'язок між хімічною структурою молекули та її здатністю проникати через біологічні бар'єри, що безпосередньо впливає на k_1 . По-друге, параметри системного кліренсу та об'єму розподілу визначають оптимальне терапевтичне вікно для ПЕТ-сканування. По-третє, токсикологічні дескриптори є структурними маркерами

ризика, що вказують на потенційні труднощі при синтезі або масштабуванні виробництва препарату. [47]

Для структурного фармакологічного профілювання використовувалася онлайн-платформа ADMETlab 3.0. Цей інструмент використовує алгоритми машинного для прогнозування понад 80 ADMET-параметрів на основі SMILES-представлення молекул. З доступного масиву дескрипторів було відібрано 18 ключових параметрів, які є найбільш релевантними для оцінки біорозподілу та кліренсу ПЕТ-трейсерів. До них увійшли показники ліпофільності ($\log P$), топологічної площі полярної поверхні (TPSA), проникності через гематоенцефалічний бар'єр (BBB), взаємодії з Р-глікопротеїном (P-gp) та ізоферментами цитохрому P450, а також базові токсикологічні маркери.

РОЗДІЛ 3. Результати та їх обговорення

РОЗДІЛ 3.1. Моделювання часової динаміки накопичення ^{18}F -РФП у нормальній та патологічній тканинах

Фармакокінетичні симуляції були проведені в умовах нормальної та патологічно зміненої тканини з використанням уніфікованої трьохкомпартментної моделі. Отримані криві наведені на *Рис. 3.1 (А-Д)*. Аналіз форми та динаміки кривих дозволяє якісно охарактеризувати механізм накопичення кожного трейсера та виявити принципові відмінності між препаратами, що відносяться до різних функціональних класів.

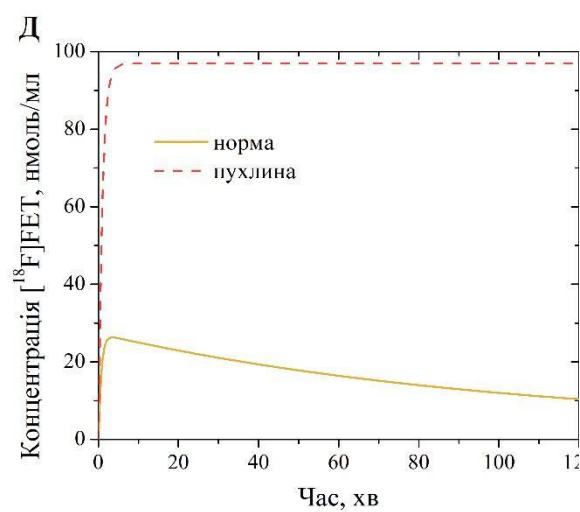
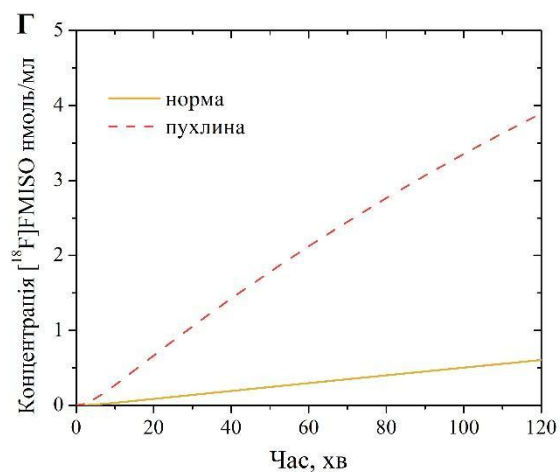
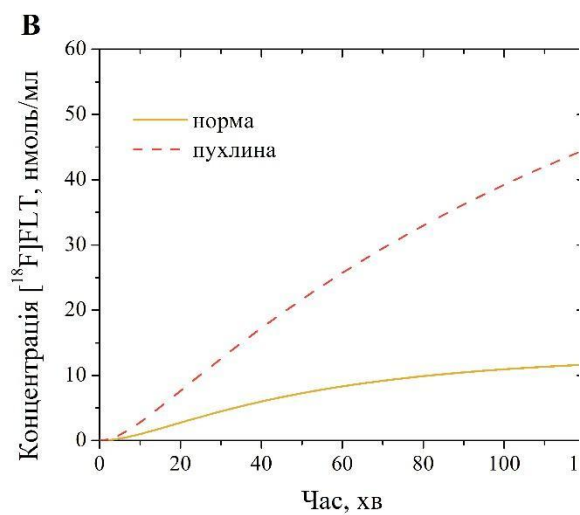
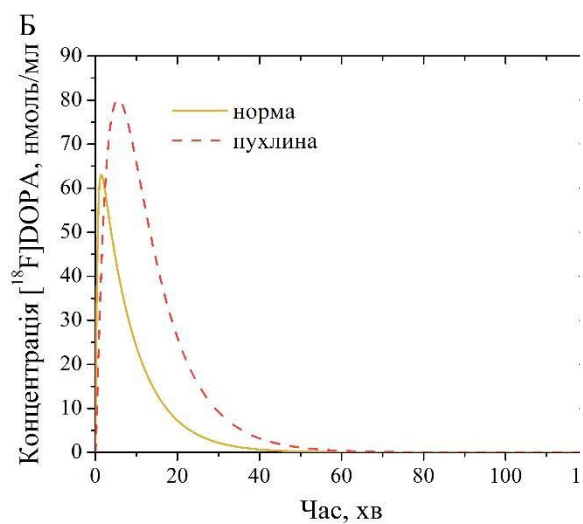
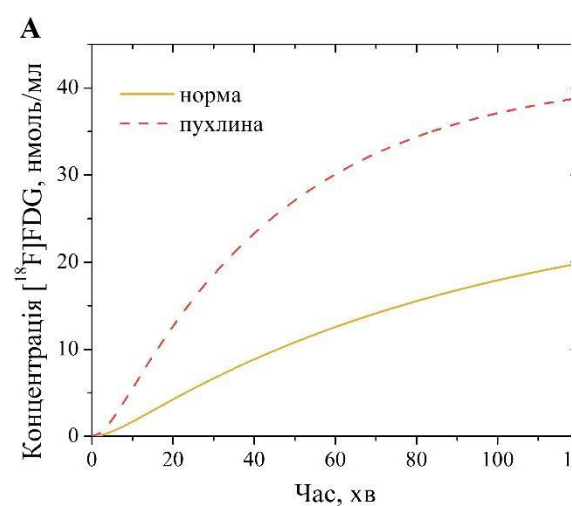


Рис 1.3. Модельовані криві «активність-час» загальної тканинної активності (сума оборотного та необоротного компартментів) для пухлинної та нормальної тканин 5 18F-мічених РФП.

Крива $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ у пухлинній тканині демонструє монотонне прогресивне зростання концентрації протягом усього 120-хвилинного вікна спостереження. Обидві криві зростають без ознак виходу на плато або зниження, проте крива пухлини зростає помітно швидше та має більш виражену увігнуту форму у ранній фазі, після чого темп зростання дещо сповільнюється, але залишається стабільним. Такий характер кривої є прямим відображенням біологічного механізму дії $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$. Після надходження в клітину через транспортери глюкози (GLUT1/GLUT3) препарат фосфорилується гексокіназою з утворенням $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -6-фосфату, який не може бути метаболізований далі через відсутність субстратної специфічності до глюкозо-6-фосфатізомерази і залишається «замкненим» у клітині. Низька активність глюкозо-6-фосфатази в більшості пухлинних тканин унеможливорює зворотну реакцію дефосфорилювання, що обумовлює практично необоротний характер захоплення [37]. Те, що крива нормальної тканини також зростає, але набагато повільніше, обумовлюється ненульовим значенням k_3 у нормі. Це пояснюється тим, що навіть у нормальній печінці відбувається певний рівень фосфорилювання FDG, що є характерною особливістю цього органу. $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ демонструє прогресивне та необоротне зростання концентрації в пухлинній тканині, що відповідає фосфорилюванню гексокіназою як рушійному механізму метаболічного захоплення. Таким чином, $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ є класичним представником групи «трейсерів захоплення», для яких основним визначником діагностичного сигналу є константа k_3 .

Крива $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$ є принципово відмінною від усіх інших досліджених препаратів і демонструє найбільш виражену двофазну динаміку з чітко вираженим піком у ранній фазі та подальшим швидким зниженням. У пухлинній тканині пік концентрації становить близько $78 \frac{\text{нмоль}}{\text{мл}}$, після чого крива різко знижується і до 60-ї хв практично досягає нуля. У нормальній мозковій тканині динаміка аналогічна, але пік нижчий та становить близько 63

$\frac{\text{нмоль}}{\text{мл}}$. Окрім цього, пік у нормальній тканині досягається дещо раніше, після чого крива також швидко знижується до нуля вже до 40 хв. Ця картина відображає переважно транспортний механізм накопичення $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$. Після надходження препарату через транспортери, утримання все одно залишається обмеженим. Вищий пік у пухлині порівняно з нормою пояснюється підвищеною експресією LAT1 у гліомних клітинах та зміненою активністю AADC. [37] Після 60 хв обидві криві практично зливаються з нульовою лінією, що свідчить про повне вимивання препарату з тканини. $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$ демонструє швидке початкове накопичення з подальшою стабілізацією, що відображає насичення транспортних систем, опосередкованих носіями.

Крива $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ у пухлинній тканині демонструє близьке до лінійного стабільне зростання концентрації протягом усього часу, що є характерною ознакою необоротного захоплення з повільною кінетикою. Це узгоджується з біологічним процесом фосфорилювання до $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ -монофосфату, який залишається в клітині. До 120-ї хв концентрація в пухлині досягає приблизно $44 \frac{\text{нмоль}}{\text{мл}}$. Крива нормальної тканини також зростає, але значно повільніше і з виходом на плато до 60-ї хв. Це інтерпретується як досягнення рівноваги між надходженням та зворотним вимиванням препарату в умовах низької активності ТК1. Контраст накопичується з часом. Активність ТК1 є маркером клітинної проліферації і значно підвищена у пухлинних клітинах, що і обумовлює вищу швидкість накопичення препарату в пухлині. Водночас значення k_1 у пухлині є нижчим, що пояснює відносно повільне початкове надходження препарату та відсутність вираженого піку у ранній фазі. $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ належить до класу трейсерів захоплення, проте характеризується повільнішою кінетикою надходження в тканину, що зумовлює нижчі абсолютні концентрації у ранній фазі.

Крива $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ є найбільш специфічною серед усіх досліджених препаратів і демонструє виражену динаміку зростання у пухлинній тканині при практично нульовій концентрації в нормальній тканині. У пухлині

концентрація зростає від нуля до $3,8 \frac{\text{нмоль}}{\text{мл}}$ до 120-ї хв. У нормальній мозковій тканині крива також зростає, але надзвичайно повільно. Максимальна концентрація, що спостерігається у нормальній тканині не перевищує $0,6 \frac{\text{нмоль}}{\text{мл}}$. $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ демонструє найнижчі абсолютні концентрації серед усіх препаратів, що узгоджується з малим значенням k_3 . Механізм дії $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ ґрунтується на біовідновному захопленні нітроїмідазольної групи[54], що є необоротним лише за умов вираженої гіпоксії, коли реокиснення неможливе. Саме тому в нормальній тканині, де парціальний тиск кисню є нормальним, k_3 є мінімальним, а в гіпоксичній пухлині показник є дещо вищим.

Крива пухлини для $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ не досягає плато протягом 120 хвилин, що свідчить про те, що система ще не вийшла на рівновагу і накопичення препарату продовжуватиметься. Це підтверджує, що оптимальним часом сканування для $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ є пізня фаза, коли контраст між гіпоксичною пухлиною та нормальною тканиною є максимальним. $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ демонструє поступову пухлинну селективність протягом 120 хв, що узгоджується з механізмом біовідновного утримання в гіпоксичних мікрооточеннях[3].

Крива $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ є найбільш контрастною, демонструючи найвищі абсолютні значення концентрації серед усіх п'яти препаратів. Ця особливість обумовлює найвищий контраст у пізній фазі серед усіх препаратів. У пухлинній тканині спостерігається надзвичайно швидке зростання у ранній фазі з досягненням максимального рівня близько $95 \frac{\text{нмоль}}{\text{мл}}$ вже, після чого крива виходить на стабільне плато протягом усього часу спостереження. У нормальній мозковій тканині динаміка відрізняється тим, що після швидкого зростання у ранній фазі і досягнення піку $26 \frac{\text{нмоль}}{\text{мл}}$, крива поступово спадає. Характер кривих відображає швидкий транспорт через LAT1 з частковим внутрішньоклітинним утриманням. У пухлині вища k_3 забезпечує стабільне плато після піку, тоді як у нормальній тканині переважає зворотний відтік, що спричиняє поступове зниження кривої. Дана поведінка є типовою для трейсерів із транспортно-домінованою кінетикою.

РОЗДІЛ 3.2. Аналіз ключових фармакокінетичних показників та результати локального аналізу чутливості

Для кількісної оцінки та порівняння діагностичного потенціалу досліджуваних радіофармпрепаратів було розраховано ключові фармакокінетичні метрики на основі отриманих часових профілів концентрації (Табл. 3). Площа під кривою за 60 хвилин (AUC_{0-60}) є показником загального накопичення препарату у пухлинній тканині; співвідношення концентрацій у пухлині та нормальній тканині ($TNR@30$, $TNR@60$) характеризує контрастність зображення; та початкова швидкість накопичення (S_{0-20}) описує ранню динаміку надходження РФП у тканину, а також T_{max} , що вказує на момент максимальної концентрації препарату.

Препарат	AUC_{0-60}	$TNR@30$	$TNR@60$	S_{0-20}	T_{max}
$[^{18}F]FDG$	117,51	2,78948	2,39747	0,68408	120
$[^{18}F]FET$	2807,61	4,60517	5,90716	22,09821	16,92
$[^{18}F]DOPA$	1318,48	4,16609	6,16502	19,84003	5,5
$[^{18}F]FMISO$	1,38	7,53563	7,13784	0,0395	120
$[^{18}F]FLT$	26,94	2,80725	3,09268	0,4048	120

Таблиця 3. Ключові фармакокінетичні показники (AUC_{0-60} , $TNR@30$, $TNR@60$, S_{0-20} , T_{max}), отримані за результатами симуляцій у COPASI для кожного РФП в умовах пухлинної тканини

Показово, що T_{max} для $[^{18}F]DOPA$ становить лише 5,5 хв. Цей показник найменше серед усіх РФП, тоді як для $[^{18}F]FDG$, $[^{18}F]FMISO$ та $[^{18}F]FLT$ він дорівнює 120 хв, тобто концентрація у пухлині продовжує зростати протягом усього модельованого вікна спостереження. $[^{18}F]FET$ займає проміжне положення $T_{max}=16,92$ хв, що свідчить про швидке насичення транспортної системи LAT1 після початкового піку надходження.

Стовпчаста діаграма (Рис. 3) порівнює відносну ефективність трейсерів за чотирма метриками. Нормалізація відносно максимального значення у кожній категорії усуває вплив абсолютного масштабу.

$[^{18}\text{F}]\text{FET}$ демонструє нормалізовані значення 1,0 за S_{0-20} та AUC_{0-60} , що робить його беззаперечним лідером за обома цими пріоритетами, тоді як за $\text{TNR}@60$ та $\text{TNR}@30$ він поступається $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$. $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ є лідером за обома показниками контрастності, проте має найнижчий нормалізований показник S_{0-20} , що відображає його повільне, але надзвичайно специфічне накопичення. $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$ демонструє збалансований профіль. Його нормалізовані значення за всіма показниками близькі до максимумів, що обумовлює відсутність вираженого домінування в одній категорії. $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ та $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ показують помірні нормалізовані значення.

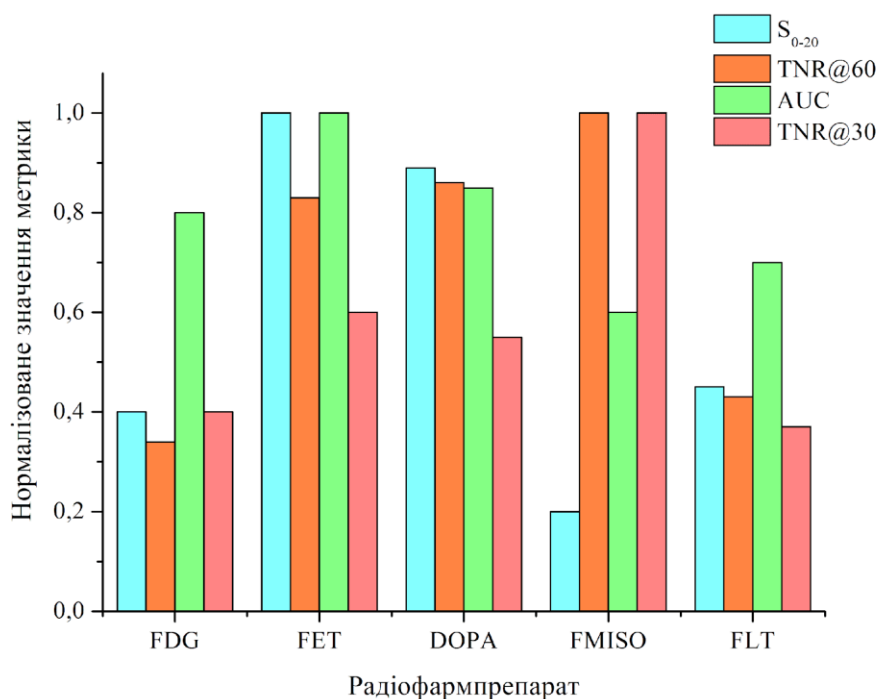


Рисунок 3. Нормалізовані значення діагностичних метрик (S_{0-60} , $\text{TNR}@30$, $\text{TNR}@60$, AUC_{0-60}) для п'яти ^{18}F -мічених РФП за даними компартментного моделювання у COPASI. Кожне значення нормалізовано відносно максимального серед усіх препаратів для відповідної метрики.

Графік динаміки TNR (Рис. 4) наочно демонструє, як змінюється контрастність зображення кожного РФП протягом 120 хвилин після введення. $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ демонструє найнижчий TNR серед усіх препаратів з монотонним зниженням. Це пояснюється тим, що в нормальній тканині печінки, рівень гліколізу є відносно високим, що обмежує контрастність. $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$

демонструє найвищий TNR серед усіх препаратів на пізніх часових точках, з безперервним зростанням протягом усього спостереження та досягненням максимуму у кінці сканування. Це відображає прогресивне накопичення препарату в пухлині внаслідок AADC-опосередкованого декарбоксилування при одночасному вимиванні з нормальної тканини. [^{18}F]FET характеризується помірним початковим TNR з поступовим зростанням. [^{18}F]FET демонструє перевагу в ранній фазі візуалізації, досягнувши найкрутішого нахилу накопичення, що зумовлено його швидким LAT1-опосередкованим транспортом та частковим внутрішньоклітинним утриманням [37]. [^{18}F]FMISO зберігає стабільно високий TNR протягом усього вікна спостереження без суттєвої динаміки, що є характерною ознакою гіпоксія-залежного захоплення. [^{18}F]FLT демонструє найнижчий і найбільш стабільний TNR, що відображає помірну різницю між пухлиною та нормальною тканиною за рівнем проліферації у використаній моделі.

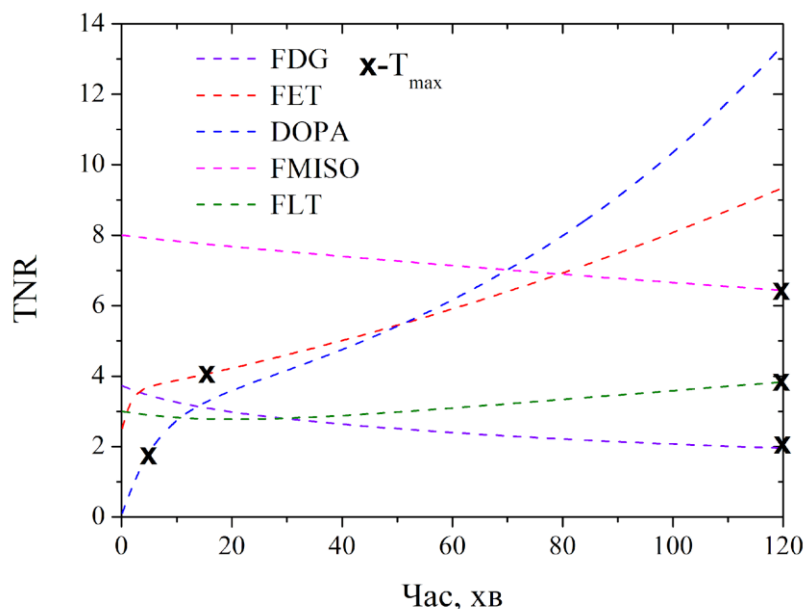


Рисунок 4. Динаміка відношення пухлина/норма (TNR) протягом 120 хв для п'яти ^{18}F -мічених РФП за даними компартментного моделювання. Позначки «x» відповідають часу досягнення максимального накопичення ($T_{\max}$) для кожного препарату.

Висока швидкість раннього накопичення [^{18}F]FET та стрімке зростання TNR обґрунтовують можливість скорочення часу від ін'єкції до сканування до 30 хв, що є клінічно значущим для пацієнтів з обмеженою переносимістю

тривалих процедур. Для [^{18}F]DOPA критично важливо розпочати сканування якомога раніше після ін'єкції, щоб зафіксувати пік накопичення до перерозподілу між компартментами. Стабільно високий TNR [^{18}F]FMISO протягом усього 120-хвилинного вікна свідчить про те, що цей препарат не потребує суворого дотримання часового вікна сканування, що спрощує логістику клінічного застосування. Для [^{18}F]FDG та [^{18}F]FLT оптимальним є 60 хв після ін'єкції, коли TNR досягає достатнього рівня для діагностичної оцінки.

Моделювання ступенів гіпоксії пухлинної тканини шляхом варіації константи незворотнього захоплення k_3 для [^{18}F]FMISO.

У трикомпаратментній моделі [^{18}F]FMISO константа k_3 прямо залежить від ступеня тканинної гіпоксії. Чим нижчий парціальний тиск кисню, тим вищий k_3 . Таким чином, k_3 є специфічним маркером гіпоксії, незалежним від перфузійного статусу тканини. [45] Для кількісної оцінки чутливості моделі до змін оксигенації проводилось параметричне сканування k_3 в діапазоні 0,0001-0,015 хв^{-1} при фіксованих k_1 та k_2 , що охоплює сценарії від нормоксії до максимальної гіпоксії (Рис. 5А-Б).

При нормоксії концентрація трейсера на 120-й хвилині становить лише $0,062 \frac{\text{нмоль}}{\text{л}}$, тоді як при максимальній гіпоксії вона досягає $5,989 \frac{\text{нмоль}}{\text{л}}$. Розкид майже у два порядки величини, що свідчить про високу чутливість моделі до ступеня оксигенації тканини.

Отримані значення TNR(рис. А)свідчать про достатню контрастність для клінічної диференціації ступенів гіпоксії. Вже при слабкій гіпоксії TNR перевищує клінічний поріг. При помірній гіпоксії TNR становить 12, при тяжкій гіпоксії понад 53. Таким чином, компартментна модель забезпечує кількісне розрізнення щонайменше шести ступенів гіпоксії в межах клінічно спостережуваного діапазону k_3 .

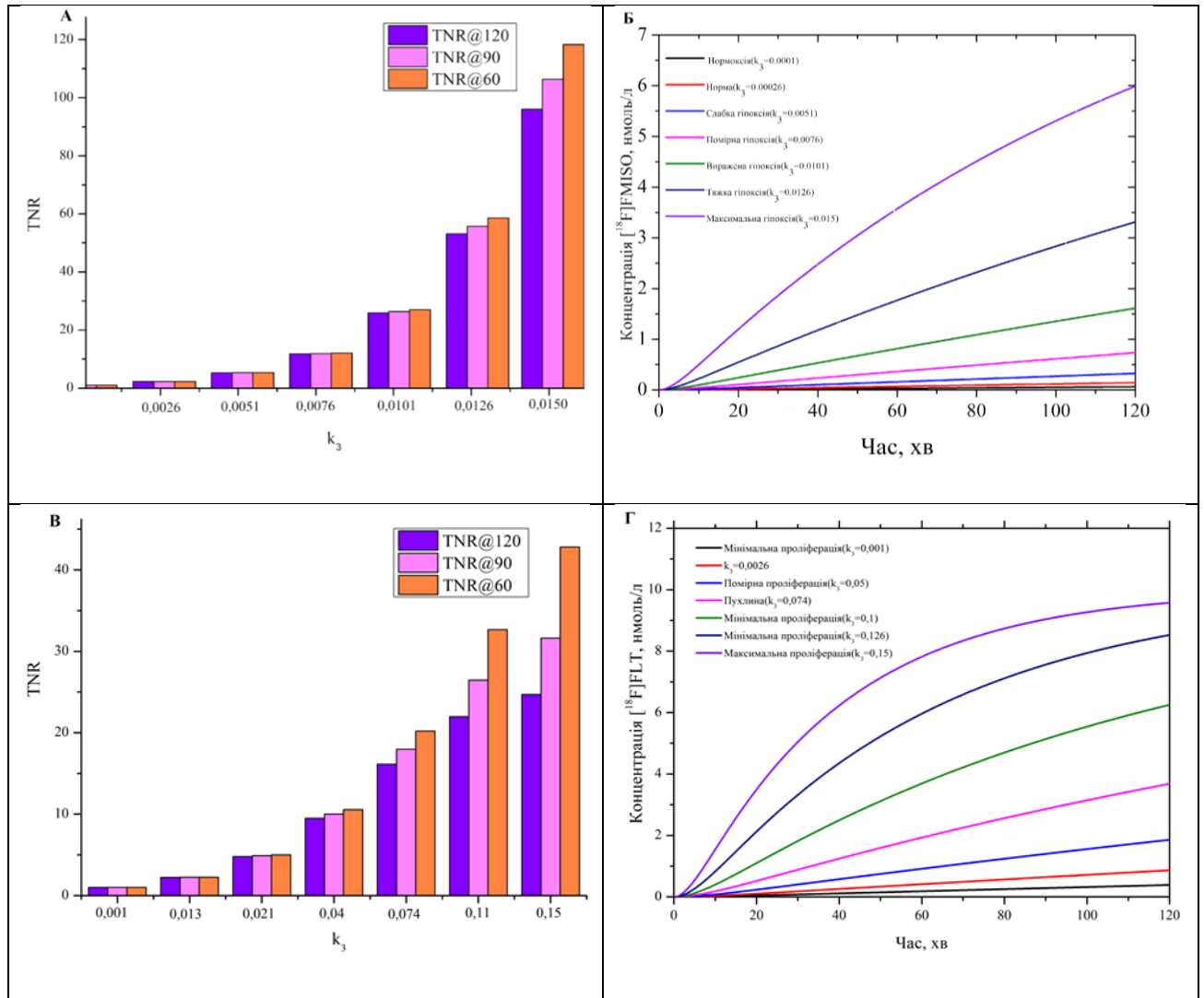


Рисунок 5. Параметричний аналіз k_3 для $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ (А, Б) та $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ (Б, Г): залежність TNR від k_3 у часових точках 60, 90 та 120 хв (А, Б) і криві накопичення трейсера при різних ступенях гіпоксії, проліферації (Б, Г)

Важливою закономірністю є монотонне зниження TNR з часом для всіх ступенів, хоча абсолютна концентрація продовжує зростати. При спаданні концентрації у плазмі нормоксична тканина продовжує рівномірно і повільно накопичувати трейсер протягом усього часу спостереження, тоді як темп захоплення у гіпоксичній тканині сповільнюється разом зі зменшенням доступного субстрату.[45] В результаті знаменник TNR зростає пропорційно швидше, ніж чисельник, і відносний контраст знижується. Тобто з точки зору максимального відносного контрасту оптимальним є раннє сканування (60 хв), тоді як пізнє сканування (120 хв) забезпечує вищий абсолютний сигнал і краще зменшення шуму зображення. Протокол сканування через 90 хв після введення $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ є компромісом між цими двома факторами, що підтверджується результатами даної симуляції.

При $k_3 < 0,003 \text{ хв}^{-1}$ різниця між концентраціями при нормоксії і концентрацією при граничній гіпоксії може знаходитись у межах шуму реального сканування [48], що робить статичний ПЕТ нездатним розрізнити ці стани. Кінетичний аналіз з роздільною оцінкою k_3 дозволяє подолати це обмеження. Нелінійна залежність TNR від k_3 свідчить про те, що компартментна модель є особливо інформативною у клінічно значущому діапазоні помірної гіпоксії.

Моделювання проліферативної активності шляхом варіації константи незворотнього захоплення k_3 для $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$

Параметричне сканування k_3 проведено в діапазоні $0,001\text{--}0,150 \text{ хв}^{-1}$ при фіксованих k_1 та k_2 відповідно до табличних значень для пухлини легені. Нижня межа відповідає тканині з мінімальною проліферацією, верхня межа притаманна агресивній пухлині.

Результати моделювання (рис. 5Б-Г) демонструє зниження TNR з часом є значно виразнішим, ніж для FMISO. При $k_3 = 0,150 \text{ хв}^{-1}$ зафіксовано зниження на 42%, тоді як для FMISO аналогічне зниження становило лише 19%. Це свідчить про те, що для $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ раннє сканування є ще важливішим для максимізації діагностичного контрасту. Дана закономірність пояснюється меншим значенням k_1 , тобто при низькій швидкості доставки трейсера відносно накопичення в нормоксичній тканині з часом стає порівнянним з пухлинним, що знижує контраст.

При слабкій проліферації ($k_3 = 0,026 \text{ хв}^{-1}$) TNR перевищує клінічний поріг. Важливо, що різниця між часовими точками є мінімальною, що свідчить про стабільність контрасту в цьому діапазоні.

Тобто існує поріг, нижче якого FLT не забезпечує діагностичного контрасту. Пухлини з низькою активністю TK1 (диференційовані нейроендокринні пухлини, аденокарциноми) можуть давати хибнонегативні результати FLT-ПЕТ незалежно від рівня перфузії.

При некрозі (низький k_1) і при низькій проліферації (низький k_3) трейсер однаково не формує діагностичного контрасту. Це підкреслює необхідність

ретельного відбору пацієнтів для FLT з урахуванням гістологічного типу та ступеня злоякісності пухлини.[51]

Оцінка ризику хибнонегативних результатів ПЕТ при некрозі пухлини.

Зони активної проліферації, хронічної гіпоксії та некрозу співіснують у межах одного ПЕТ-вокселя пухлинної тканини. Некроз виникає внаслідок недостатнього кровопостачання центральних ділянок пухлини. Тож типова структура агресивної пухлини це некротичне ядро, оточене тонким шаром живих гіпоксичних клітин на периферії.[48] Як наслідок, некроз призводить до того, що мертві клітини не захоплюють жоден трейсер. Окрім цього, руйнування судинного русла різко знижує параметр k_1 , тож навіть живі клітини поряд можуть не сформувати діагностичного контрасту через недостатню доставку трейсера.

Ускладнення у діагностиці, викликані некрозом:

- *Зона нульової активності.* На ПЕТ-знімку некротичне ядро виглядає як зона з нульовою активністю. При великому некрозі та тонкому шарі живих клітин на периферії загальний сигнал пухлини може бути настільки заниженим, що вона помилково сприймається як менш агресивна або доброякісна.
- *Диференціація рецидиву та радіонекрозу.* Після променевої терапії виникає радіонекроз. На ПЕТ-зображенні він може виглядати ідентично до рецидиву. Ця картина характерна для FDG, FLT і FET.

Чутливість до зниження k_1 суттєво відрізняється між трейсерами і визначається ефективністю захоплення. Якщо переважає зв'язування ($k_3 > k_2$), навіть мала кількість доставленого трейсера майже повністю зв'язується з мішенню, і TNR залишається відносно стабільним. У протилежному випадку, сигнал майже повністю визначається кількістю доставленого трейсера, і зниження k_1 призводить до пропорційного падіння TNR. Трейсер з найменшим відносним падінням TNR при зниженні k_1 є найменш схильним до хибнонегативних результатів.[49]

Для кожного трейсера у середовищі COPASI проводилась серія симуляцій на основі трикомпаратментної кінетичної моделі. У кожній симуляції k_1 послідовно знижувався до 50%, 25% та 10% від базового значення при незмінних k_2 і k_3 . Це моделює перинекротичну зону, де клітини є живими, але перфузія критично знижена. Для оцінки відносної вразливості кожного трейсера розраховувалось відносне падіння TNR, результати наведені у Таб. 4.

	$\Delta\text{TNR}@60, \%$				$\Delta\text{TNR}@90, \%$				$\Delta\text{TNR}@120, \%$			
	50%	25%	10%	$\approx 0\%$	50%	25%	10%	$\approx 0\%$	50%	25%	10%	$\approx 0\%$
$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$	22.2	47.8	74.2	98.7	15.3	38.5	67.4	98.3	10.2	30.3	60.7	97.9
$[^{18}\text{F}]\text{FET}$	5.5	22.1	54.1	97.3	1.4	10.5	39.8	96	0.4	4.9	29.1	94.7
$[^{18}\text{F}]\text{F/DOPA}$	8.1	26.8	57.5	97.5	2.8	14.5	44	96.3	0.9	7.6	33.3	95
$[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$	36.3	63.1	83.7	93.7	35.7	62.5	83.4	93.5	35.3	62.1	83.1	93.4
$[^{18}\text{F}]\text{FLT}$	46.6	72.6	89.2	98.4	45.5	71.7	88.7	98.4	44.3	70.7	88.3	98.3

Таблиця 4. Відносне падіння TNR (%) відносно базового значення k_1 при моделюванні некрозу пухлини ($t = 60, 90, 120$ хв)

FET є єдиним серед досліджуваних препаратів, що зберігає TNR вище клінічного порогу при зниженні константи до 10% у всіх трьох часових точках. Висока ефективність захоплення амінокислотним забезпечує практично повне утримання трейсера у клітині навіть при суттєво обмеженій доставці. Це робить його найнадійнішим трейсером для оцінки пухлин з вираженою некротичною компонентою. При зниженні k_1 до 10% від базового значення найвищу стійкість до некрозу демонструє $[^{18}\text{F}]\text{FET}$, за яким у порядку спадання слідує $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$, $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ та $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$.

У свою чергу FMISO демонструє найвищий базовий TNR серед усіх трейсерів (4.003 при $t=60$ хв), однак при зниженні константи до 10-25% TNR падає до граничного клінічного порогу. Це означає, що FMISO може давати хибнонегативний результат саме у випадку некрозу. Надійне застосування FMISO у таких випадках вимагає кінетичного аналізу для розрізнення гіпоксії та перфузійного дефіциту, а не інтерпретації статичного зображення.

Для $[^{18}\text{F}]\text{FET}$, $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$ і $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ відносне падіння TNR при константі 10% суттєво зменшується у проміжку 60-120хв (FET на 25%, для DOPA на 20%, для FDG на 13,5%). Це пояснюється тим, що при більших t внесок незворотнього зв'язування (k_3) у загальний сигнал зростає відносно внеску доставки

У випадку $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ відносне падіння TNR при 10% буде дорівнювати приблизно 88,3-89,2% у всіх часових точках і практично не змінюється з часом, що свідчить про принципову нездатність пізніших протоколів сканування компенсувати вплив некрозу для цього трейсера.

При 60 хв DOPA втрачає поріг TNR при 25%. Відносне падіння ΔTNR при $k_1 = 10\%$ знижується з 57,5% до 33,3% у проміжку 60-120 хв, що є найбільшою часовою компенсацією серед усіх трейсерів. Це означає, що для DOPA вибір часового вікна сканування є критично важливим, оскільки пізній протокол (120 хв) суттєво знижує ризик хибнонегативного результату порівняно з раннім (60 хв). Пізніші протоколи сканування також суттєво знижують ризик хибнонегативного результату для FET, DOPA, але не мають ефекту для FMISO і FLT.

Аналіз чутливості фармакокінетичних метрик до варіацій кінетичних параметрів.

Кінетичні параметри k_1 , k_2 , k_3 , що використовуються у компартментних моделях ПЕТ, не є фіксованими фізичними константами. Константи відображають складні біологічні процеси, які варіюють залежно від типу пухлини, ступеня її злоякісності, мікросередовища та стану пацієнта. Оскільки всі біологічні процеси варіюються між пацієнтами та навіть між різними ділянками однієї пухлини, необхідним є аналіз чутливості. Для оцінки стійкості розрахованих фармакокінетичних показників та визначення ключових параметрів, що найбільше впливають на діагностичну ефективність радіофармпрепаратів, було додатково проведено аналіз чутливості. Аналіз чутливості виконувався методом локального збурення базових значень кінетичних параметрів для стану пухлинної тканини. Кожен параметр по черзі

змінювався на $\pm 20\%$ від базового значення при незмінних інших. Для кожної такої варіації перераховувалися чотири ключові метрики. Результати представлені у вигляді теплових карт (Рис. 6), де колірний градієнт відображає відсоткову зміну відповідної метрики відносно її базового значення.

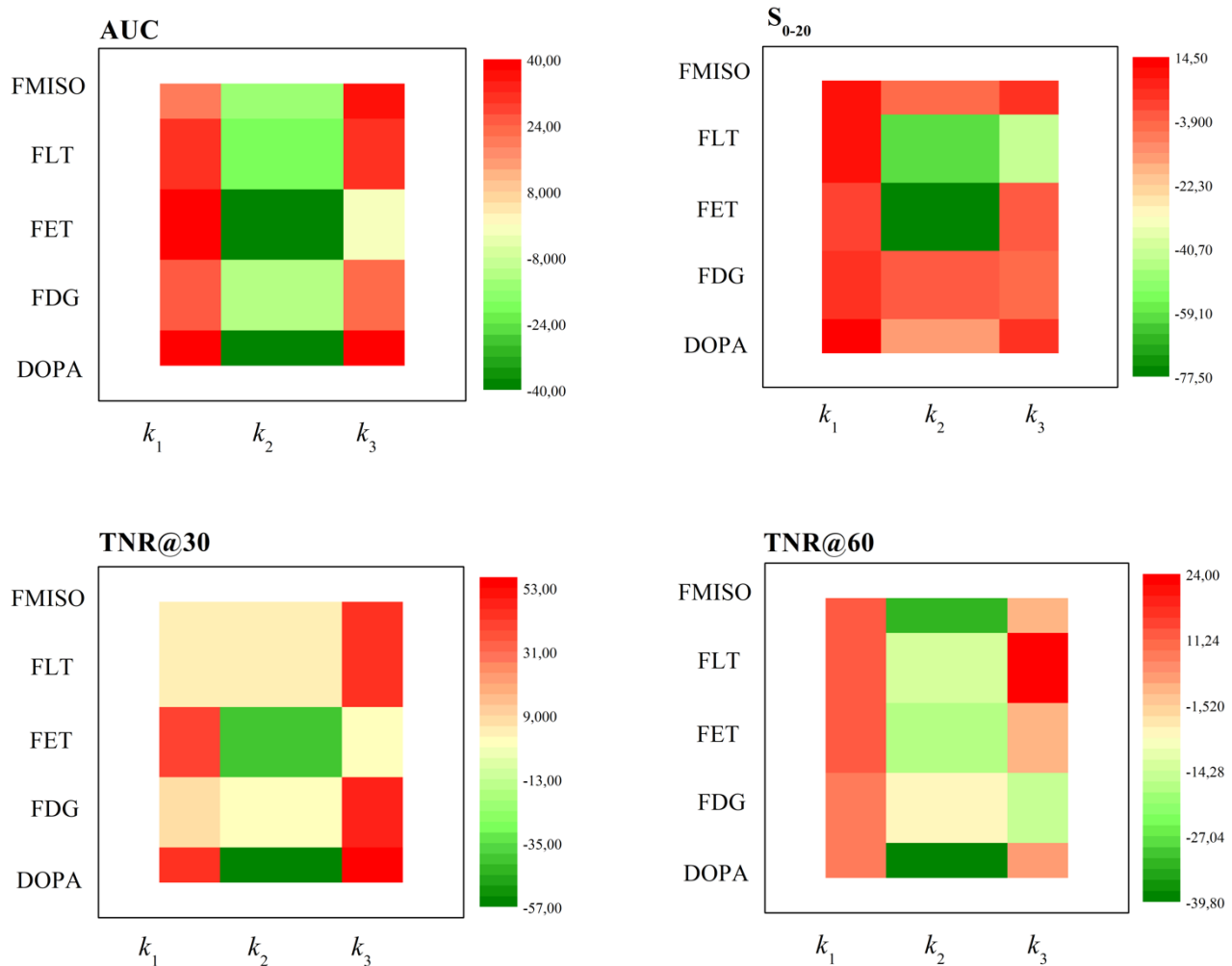


Рисунок 6. Чутливість фармакокінетичних метрик до варіацій $\pm 20\%$ кінетичних параметрів k_1 , k_2 , k_3 . Аналіз чутливості проведено методом локального збурення базових значень параметрів для стану пухлинної тканини за даними симуляцій у COPASI.

Метрика AUC_{0-60} . Для всіх препаратів збільшення константи k_1 призводить до пропорційного зростання AUC_{0-60} . Найменше зростання спостерігається у $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ (+20,56%), а найбільше зростання у $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$ (+39,94%). Натомість збільшення константи зворотного відтоку k_2 очікувано викликає зниження загального накопичення, причому найсильніше цей ефект виражений для $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$ (-39,89%) та $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ (-38,51%), що вказує на високу залежність цих препаратів від балансу прямого та зворотного транспорту. Для $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$, $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ та $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ збільшення k_3 суттєво

підвищує AUC_{0-60} , тоді як для $[^{18}F]FET$ вплив k_3 є практично нульовим (-0,96%). Це пояснюється тим, що $[^{18}F]FET$ не піддається подальшому метаболічному перетворенню після транспортування в клітину, тому його накопичення визначається виключно балансом k_1 та k_2 .

Метрика раннього накопичення S_{0-20} виявляє принципово інший профіль чутливості. Для $[^{18}F]FET$ та $[^{18}F]FLT$ найкритичнішим параметром є константа зворотного відтоку k_2 . Її збільшення призводить до різкого падіння початкової швидкості накопичення на -77,13% для $[^{18}F]FET$ та на -59,34% для $[^{18}F]FLT$. Це означає, що раннє утримання цих препаратів надзвичайно вразливе до посилення зворотного транспорту. Для $[^{18}F]DOPA$ вплив k_1 становить +14,28% та k_2 13,44% є збалансованим, тобто початкова швидкість накопичення цього препарату у перші 20 хвилин однаковою мірою залежить і від того, скільки препарату надходить у клітину, і від того, скільки з неї виходить назад. Для $[^{18}F]FLT$ вплив k_3 на S_{0-20} становить -41,53%. У ранній фазі вільного препарату в тканині ще мало, тому збільшення k_3 прискорює перехід вільної фракції у зв'язаний стан швидше, ніж встигає накопичитись зв'язана форма. Це може спричинити короткочасне зниження загального сигналу, оскільки вимивання вільного трейсера випереджає його метаболічне захоплення.

На 30-й хвилині препарати розподіляються на дві групи за механізмом формування контрасту. Для $[^{18}F]FMISO$ та $[^{18}F]FLT$ $TNR@30$ визначається майже виключно k_3 , тоді як транспортні константи мають мінімальний вплив. Для $[^{18}F]FET$ контраст формується переважно через k_1 (+38%) і k_2 (-38%), що підтверджує транспортну природу його накопичення у ранній фазі. $[^{18}F]DOPA$ демонструє найвищу чутливість до k_3 серед усіх препаратів (+53%), відображаючи швидке включення механізму декарбоксилювання. Для $[^{18}F]FDG$ збільшення k_3 парадоксально знижує $TNR@30$ (-12%) через конкуренцію з фоновим фосфорилуванням у нормальних тканинах, що робить 30-хвилинну точку неоптимальною для цього трейсера.

На 60-й хвилині вплив k_1 на TNR стає помірним (+7,9% для FDG , +12,6% для FLT), оскільки пухлинна тканина вже насичена трейсером і

додаткова доставка не є визначальною. Натомість k_2 знижує $TNR@60$ для всіх препаратів, причому ефект є сильнішим за позитивний вплив k_1 . Тобто якість пізнього зображення визначається передусім здатністю препарату утримуватись у пухлині. Найвищу чутливість до k_2 демонструють $[^{18}F]DOPA$ та $[^{18}F]FMISO$ [13]. $[^{18}F]FLT$ є єдиним препаратом, для якого k_3 є головним позитивним фактором пізньої контрастності, підтверджуючи, що саме фосфорилування тимідинкіназою-1 визначає його ефективність як маркера проліферації [50]. $[^{18}F]FDG$ демонструє найнижчі абсолютні значення чутливості за всіма метриками, що забезпечує його передбачуваність і пояснює статус клінічного стандарту.

Препарат	Найбільш чутлива метрика	Клінічне значення
$[^{18}F]FDG$	-	Найбільш стабільний і передбачуваний препарат у клінічних умовах з біологічною варіабельністю
$[^{18}F]FET$	S_{0-20}	Будь-яке посилення зворотного відтоку амінокислот різко знижує ранній контраст. Потрібне раннє сканування
$[^{18}F]DOPA$	AUC_{0-60}	Порушення транспорту або ферментної активності суттєво впливає на результат ПЕТ. Точне дотримання часового вікна сканування
$[^{18}F]FMISO$	$TNR@60$	Відстрочене сканування є обов'язковою умовою для досягнення діагностично значущого контрасту
$[^{18}F]FLT$	$TNR@60$	Оптимальне вікно, коли ефект ТК1-фосфорилування повністю реалізований

Таблиця 5. Найбільш чутливі метрики та клінічне значення результатів аналізу чутливості для п'яти ^{18}F -мічених ПЕТ-трейсерів

РОЗДІЛ 3.3 Оцінка ADMET-дескрипторів досліджуваних сполук та їх кореляція зі змодельованими кінетичними параметрами

Admet аналіз

Для доповнення кінетичних симуляцій та глибшого розуміння механізмів розподілу було відібрано цільовий набір найбільш визначних дескрипторів (Табл. 6).

Параметр	$[^{18}F]FDG$	$[^{18}F]FET$	$[^{18}F]DOPA$	$[^{18}F]FMISO$	$[^{18}F]FLT$
----------	---------------	---------------	----------------	-----------------	---------------

Фізико-хімічні властивості	<i>logP(коефіцієнт розподілу октанол/вода)</i>	-1,295	-0,452	-0,731	-0,322	-0,492
	<i>TPSA(топологічна полярна площа поверхні)</i>	90,15	72,55	103,78	81,19	84,32
Всмоктування	<i>Людське кишкове всмоктування</i>	0,72	0	0	0,001	0,001
	<i>Проникність Caco-2,</i>	-5,033	-5,123	-5,863	-4,705	-5,432
	<i>Субстрат Р-глікопротеїну</i>	0,18	0,538	0,115	0,055	0,035
Розподіл	<i>VDss(об'єм розподілу в стаціонарному стані)</i>	0,428	1,319	1,709	0,931	0,921
	<i>Проникність через ГЕБ</i>	0,499	0	0	0,287	0,695
	<i>Зв'язування з білками плазми крові</i>	26	59,5	35,1	24	4,5
Метаболізм	<i>Інгібітор CYP2D6</i>	0,002	0,002	0	0	0
	<i>Інгібітор CYP3A4</i>	0	0,054	0	0	0,001
	<i>Стабільність у мікросомах печінки людини (HLM)</i>	0,464	0,297	0,021	0,001	0,029
Виведення	<i>Плазмовий кліренс</i>	2,155	14,629	20,337	6,934	7,223
	<i>Період напіввиведення</i>	2,453	1,371	2,358	2,188	1,291
Токсичність	<i>AMES(Показник мутагенності)</i>	0,422	0,893	0,57	0,88	0,54
	<i>hERG(Показник кардіотоксичності)</i>	0,146	0,164	0,156	0,314	0,165
	<i>DILI(Показник ураження печінки)</i>	0,24	0,251	0,06	0,966	0,967
	<i>Сенсибілізація шкіри</i>	0,273	0,226	0,418	0,959	0,126
	<i>Канцерогенність</i>	0,14	0,37	0,086	0,805	0,355

Таблиця 6. ADMET-дескриптори п'яти ¹⁸F-мічених ПЕТ-трейсерів: фізико-хімічні властивості, всмоктування, розподіл та метаболізм

Ліпофільність ($\log P$) та топологічна полярна площа поверхні (TPSA) є базовими структурними дескрипторами, що визначають здатність молекули до пасивної дифузії через біологічні мембрани. [¹⁸F]DOPA, який є високогідрофільним та полярним (TPSA = 103,78), продемонстрував низьку пасивну проникність та мінімальне проникнення через ГЕБ, що узгоджується з низькими значеннями k_1 у моделі та його залежністю від специфічних транспортерів для поглинання тканинами» [13]. Натомість [¹⁸F]FMISO та [¹⁸F]FLT, маючи помірну ліпофільність, здатні до пасивної дифузії через мембрани, що сприяє як початковому надходженню, так і тривалому внутрішньоклітинному утриманню. TPSA < 90 відповідає задовільній пасивній

проникності. Таким чином [^{18}F]FET, [^{18}F]FMISO та [^{18}F]FLT здатні проникати через мембрани пасивною дифузією, тоді як [^{18}F]FDG та [^{18}F]DOPA перевищують цей поріг і критично залежать від активного транспорту.

Проникність Caco-2 є корисним предиктором здатності молекули долати клітинні бар'єри. Усі п'ять препаратів мають значення Caco-2 нижче порогу - 5,15, що класифікує їх як низькопроникні. Найнижчу проникність демонструє [^{18}F]FDG, а [^{18}F]FMISO має найвищу пасивну проникність серед усіх досліджуваних препаратів, що дозволяє йому ефективно надходити у гіпоксичні зони пухлини навіть за умов порушеного активного транспорту.

Усі досліджувані РФП мають низьку ймовірність бути субстратом Р-глікопротеїну. Р-гр є основним ефлюкс-насосом ГЕБ, тож його активація призводить до виведення препарату з мозку. Таким чином, жоден з досліджуваних РФП не буде активно виводитися з ЦНС через цей механізм, що є необхідною умовою для отримання достатнього сигналу при ПЕТ-візуалізації пухлин головного мозку.

Окрім цього, жоден з досліджуваних РФП не є значущим інгібітором або субстратом CYP3A4 чи CYP2D6. Це означає появу мінімального ризику фармакокінетичних взаємодій між РФП та супутніми медикаментами пацієнта, а також відсутність конкурентного метаболізму.

Прогнозовані значення VD_{ss} узгоджуються з кінетичними профілями препаратів. [^{18}F]FDG та [^{18}F]DOPA мають низький VD_{ss} , що відповідає обмеженому позасудинному розподілу. [^{18}F]FET демонструє позитивне значення, що підтверджує його ширший тканинний розподіл і корелює з швидкою оборотною кінетикою накопичення. [^{18}F]FMISO та [^{18}F]FLT мають значення VD_{ss} , близькі до нуля, що відповідає помірному розподілу в тканинах.

Найвище зв'язування з білками плазми характерне для [^{18}F]FET, що обмежує доступність препарату для тканинного захоплення і може пояснювати зниження контрасту у пізній фазі. [^{18}F]FLT, навпаки, має найнижче зв'язування, забезпечуючи майже повну біодоступність для тканин.

$[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$ та $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ демонструють помітно високу метаболічну стабільність у мікросомах печінки людини, що сприяє тривалому збереженню сигналу[36]. Натомість відносно вища ймовірність метаболізму для $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ може бути пов'язана з тим, що глюкоза є субстратом численних печінкових ферментів, хоча в контексті доз для ПЕТ цим можна нехтувати.

$[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$ демонструє найвищий плазмовий кліренс. Це, з одного боку, скорочує вікно для тканинного захоплення, але з іншого боку сприяє швидкому зниженню фонового сигналу. $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ також має високий кліренс, що узгоджується з його відносно коротким часом досягнення максимуму накопичення.

Щодо мутагенності, $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ (0,827) та $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ мають підвищені значення за тестом Еймса, тоді як $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ залишається найбезпечнішим за цим показником. Кардіотоксичний ризик є мінімальним для всіх досліджуваних РФП, що є важливим для онкологічних пацієнтів, які нерідко отримують кардіотоксичну хіміотерапію. Загалом усі п'ять препаратів мають прийнятний профіль безпеки для діагностичного застосування в мікродозах.

Кластеризація та аналіз головних компонентів.

З метою узагальнення та систематизації отриманих фармакокінетичних даних було проведено багатовимірний статистичний аналіз, що включав ієрархічну кластеризацію та метод головних компонент (PCA). Вхідними даними слугувала матриця кількісних параметрів для п'яти досліджуваних ^{18}F -радіофармпрепаратів нормалізованих для усунення впливу різних одиниць вимірювання.

Ієрархічна кластеризація виконувалась із застосуванням методу та евклідової відстані як міри подібності, що дозволило об'єктивно згрупувати РФП за схожістю їх кінетичних профілів без апріорних припущень щодо кількості кластерів.

Результати представлено у вигляді дендрограми (рис. А), яка виявила два чітко відокремлені кластери. Перший кластер об'єднав $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ та $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$, як препарати з переважаючими механізмами необоротного

захоплення(фосфорилування у випадку FDG, FLT або гіпоксія-опосередкованого біовідновлення у випадку FMISO). Другий кластер склали $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ та $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$, для яких характерна кінетика оборотного транспорту через LAT1 та AADC-опосередковане накопичення. Злиття двох кластерів відбувається на евклідовій відстані приблизно 21, що свідчить про суттєву кінетичну та фармакокінетичну відмінність між групами.

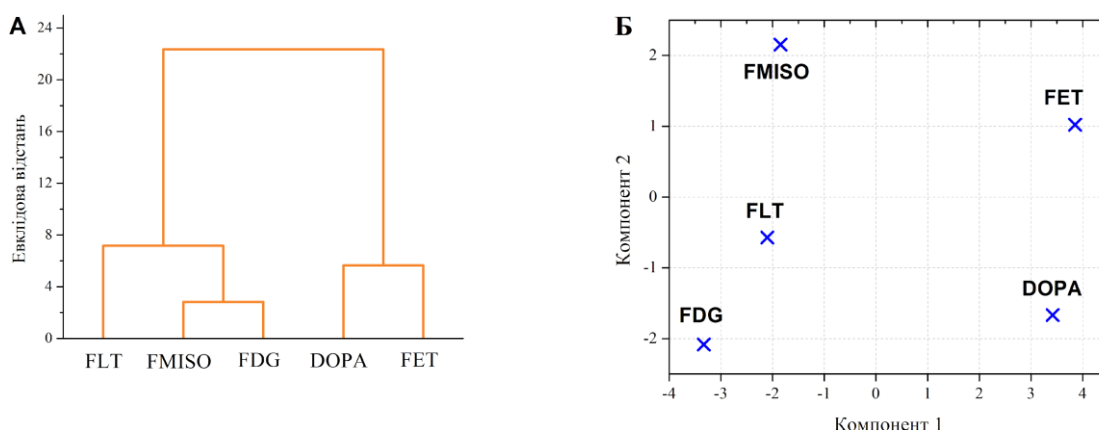


Рисунок 7. Результати багатовимірного аналізу п'яти F-мічених ПЕТ-трейсерів. А — дендрограма ієрархічної кластеризації; Б — розподіл препаратів у просторі перших двох головних компонент (PC1 та PC2) за результатами PCA на основі інтегрованого набору кінетичних, чутливісних та ADMET-дескрипторів.

РСА-аналіз (рис. Б) застосовувався для диференціації препаратів, що впливають на транспорт, від тих, що впливають на метаболізм [37]. Перші два компоненти пояснюють понад 75% загальної дисперсії. Домінантні осі дисперсії визначалися значеннями AUC_{0-60} , чутливістю до k_3 та дескрипторами структурної проникності. У просторі $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ та $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$ (розташовані у правій частині графіка, відображаючи їхній профіль активного транспорту. $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ та $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ кластеризуються у лівій частині простору, що узгоджується з їхньою гідрофільністю та метаболічним механізмом захоплення. Примітно, що $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ займає проміжне положення у просторі РСА, що свідчить про поєднання транспортної залежності та необоротного захоплення.

У сукупності отримані результати концептуально свідчать про те, що ПЕТ-радіофармацевтичні препарати не слід суворо класифікувати як агенти

захоплення або транспорту, а радше розташовувати їх вздовж динамічного континууму, визначеного кінетикою транспорту, внутрішньоклітинною обробкою та структурними властивостями. Ця точка зору узгоджує традиційні класифікації з даними багатопараметричної візуалізації та підтримує використання динамічних критеріїв відбору в клінічному прийнятті рішень.[36]

РОЗДІЛ 3.4.Обмеження

Попри інтегративний характер та механістичну деталізацію отриманих результатів, ряд методологічних обмежень потребує окремого розгляду для коректної інтерпретації висновків.

Трикомпаратментна модель, застосована у даній роботі, є просторово однорідною, оскільки ми описували кожен компартмент єдиним усередненим значенням концентрації, і внутрішньопухлинна гетерогенність не моделюється явно. Початково передбачалось, що пухлинна тканина є однорідною. Проте для часткового врахування гетерогенності було проведено систематичне варіювання кінетичних констант k_1 та k_3 , що дозволило оцінити здатність моделі розрізняти різні ступені гіпоксії ($[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$) та проліферації ($[^{18}\text{F}]\text{FLT}$). Повноцінне моделювання просторової динаміки залишається перспективним напрямком подальших досліджень.

Спрощення артеріальної функції введення. У роботі не використовувалась індивідуалізована артеріальна функція введення (AIF), натомість надходження препарату моделювалось як болус у перший компартмент, що дозволило виключити міжорганний обмін, глобальний кліренс, метаболізм препарату тощо та зосередитись на порівнянні внутрішніх кінетичних властивостей трейсерів. Проте це означає, що отримані метрики (AUC, TNR, нахил раннього накопичення) є стандартизованими дескрипторами відносної поведінки трейсерів, а не індивідуалізованими клінічними предикторами. Для безпосереднього клінічного застосування модель потребує доповнення препарат-специфічними AIF та валідації на реальних ПЕТ-даних.

Фізико-хімічні та фармакокінетичні властивості розраховувались *in silico* за допомогою платформи ADMETlab 3.0. Незважаючи на її валідовану прогностичну ефективність для малих молекул, вона може не повністю відображати специфічні шляхи біотрансформації радіофармпрепаратів, включаючи метаболізм радіомічених інтермедіатів та нестандартні шляхи кліренсу.

Окрім хибнонегативних результатів, слід враховувати й можливість хибнопозитивних детекцій. Підвищене захоплення [^{18}F]FDG може спостерігатись у запальних та інфекційних вогнищах. [^{18}F]FLT може давати хибний позитивний результат у регенеруючій тканині кісткового мозку після хіміотерапії, а [^{18}F]FET у зонах реактивного гліозу або постопераційних змін. Ці ситуації можуть призводити до хибної інтерпретації сигналу як пухлинного, що підкреслює необхідність урахування клінічного контексту при інтерпретації результатів ПЕТ-візуалізації.

Кластеризація та PCA виконувались на вибірці з п'яти препаратів, що є достатнім для початкового механістичного дослідження, однак обмежує узагальнюваність виявлених закономірностей і підвищує чутливість до ефекту викидів. [37].

Локальний аналіз чутливості. Застосований локальний аналіз чутливості забезпечує інтерпретовані профілі стійкості кінетичних параметрів, проте не охоплює багатовимірних взаємодій між ними.

ВИСНОВКИ

1. На основі трикомпаратментної фармакокінетичної моделі у середовищі COPASI проведено симуляцію часових профілів накопичення п'яти РФП у нормальній та пухлинній тканинах. Встановлено, що $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ демонструє найвищі абсолютні значення AUC_{0-60} та найшвидшу ранню кінетику, тоді як $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ забезпечує найвищий контраст за показниками $\text{TNR}@30$ та $\text{TNR}@60$ завдяки гіпоксія-специфічному механізму біовідновного захоплення.
2. Аналіз динаміки (TNR) дозволив визначити оптимальні часові вікна сканування для кожного препарату: для $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ та $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$ - рання фаза, для $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ та $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ - 60 хв, для $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ - 90 хв як компроміс між максимальним відносним контрастом та абсолютним сигналом.
3. Локальний аналіз чутливості виявив, що для $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ та $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ найбільш чутливим параметром є k_3 , тоді як для $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ та $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$ це є константа доставки, що відображає транспортно-домінований механізм їхнього накопичення. $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ виявився найбільш стійким до варіацій кінетичних параметрів завдяки низьким абсолютним значенням констант.
4. Параметричне сканування k_3 для $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ показало, що компартментна модель здатна кількісно розрізнити щонайменше шість ступенів гіпоксії з TNR від порогового значення при слабкій гіпоксії до понад 53 при тяжкій. Для $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ варіювання k_3 підтвердило здатність моделі диференціювати рівні проліферативної активності, хоча зниження TNR з часом є значно виразнішим.

5. Розрахунок ADMET-дескрипторів методами *in silico* виявив, що [^{18}F]FET, [^{18}F]FMISO та [^{18}F]FLT мають TPSA нижче порогу, що забезпечує пасивну проникність через мембрани, тоді як [^{18}F]FDG та [^{18}F]DOPA перевищують цей поріг і критично залежать від активного транспорту. Встановлено кореляцію між прогнозованими фізико-хімічними властивостями та змодельованими кінетичними параметрами.
6. Ієрархічна кластеризація розділила досліджувані препарати на два функціональних класи: трейсери з переважаючим механізмом необоротного захоплення ([^{18}F]FDG, [^{18}F]FLT, [^{18}F]FMISO) та трейсери з оборотним транспортом ([^{18}F]FET, [^{18}F]DOPA). Аналіз головних компонентів підтвердив цей поділ. Перша головна компонента (PC1) відображає переважно кінетику транспорту, тоді як друга (PC2) асоціюється зі специфічністю метаболічного захоплення.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ter-Pogossian, M.M.; Phelps, M.E.; Hoffman, E.J.; Mullani, N.A. A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PET). *Radiology* 1975, 114, 89-98.
2. Partridge, S.; Timothy, A.; O'Doherty, M.J.; Hain, S.F.; Rankin, S.; Mikhaeel, G. 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the

pretreatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution. *Ann. Oncol.* 2000, 11, 1273-1279.

3. Dimitrakopoulou-Strauss, A.; Pan, L.; Sachpekidis, C. Kinetic modeling and parametric imaging with dynamic PET for oncological applications: general considerations, current clinical applications, and future perspectives. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2021, 48, 21-39.

4. Dimitrakopoulou-Strauss, A.; Pan, L.; Sachpekidis, C. Kinetic modeling and parametric imaging with dynamic PET for oncological applications: general considerations, current clinical applications, and future perspectives. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2021, 48, 21-39.

5. Boellaard, R.; Delgado-Bolton, R.; Oyen, W.J.G.; et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2015, 42, 328-354.

6. Watabe, H.; Ikoma, Y.; Kimura, Y.; Naganawa, M.; Shidahara, M. PET kinetic analysis - compartmental model. *Ann. Nucl. Med.* 2006, 20, 583-588.

7. Rahman, Md Saidur, et al. "Role of insulin in health and disease: an update." *International journal of molecular sciences* 22.12 (2021): 6403.

8. Huang, T.; Civelek, A.C.; Li, J.; Jiang, H.; Ng, C.K.; Postel, G.C.; Shen, B.; Li, X.F. Tumor microenvironment-dependent ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-fluorothymidine, and ¹⁸F-misonidazole uptake: a pilot study in mouse models of human non-small cell lung cancer. *J. Nucl. Med.* 2012, 53, 1262-1268.

9. Ataeinia, B.; Heidari, P. Artificial intelligence and the future of diagnostic and therapeutic radiopharmaceutical development: in silico smart molecular design. *PET Clin.* 2021, 16, 513-523.

10. Soydal, C.; Demir, B.; Kuru Öz, D.; Dursun, E.; Araz, M.; Küçük, N. Integrated dedicated liver ¹⁸F-FDG PET/MR imaging of hepatocellular carcinoma and correlations of PET with DWI and morphological findings. *J. Nucl. Med.* 2025, 66 (Suppl. 1), 251164.

11. Langen, K.J.; Hamacher, K.; Weckesser, M.; Floeth, F.; Stoffels, G.; Bauer, D.; et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl. Med. Biol.* 2006, 33, 287-294.
12. Dunet, V.; Pomoni, A.; Hottinger, A.; Nicod-Lalonde, M.; Prior, J.O. Performance of 18F-FET versus 18F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology* 2016, 18, 426-434.
13. Nawashiro, H.; Otani, N.; Shinomiya, N.; Fukui, S.; Ooigawa, H.; Shima, K.; Matsuo, H.; Kanai, Y.; Endou, H. L-type amino acid transporter 1 as a potential molecular target in human astrocytic tumors. *Int. J. Cancer* 2006, 119, 484-492.
14. Snow, B.J.; Tooyama, I.; McGeer, E.G.; Yamada, T.; Calne, D.B.; Takahashi, H.; Kimura, H. Human positron emission tomographic [18F]fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels. *Ann. Neurol.* 1993, 34, 324-330.
15. Nandhagopal, R.; Kuramoto, L.; Schulzer, M.; Mak, E.; Cragg, J.; Lee, C.S.; McKenzie, J.; McCormick, S.; Samii, A.; Troiano, A.; et al. Longitudinal progression of sporadic Parkinson's disease: a multi-tracer positron emission tomography study. *Brain* 2009, 132, 2970-2979.
16. Michler, E.; Hoberück, S.; Martino, F.; Platzek, I.; Kotzerke, J. Diagnosis of Huntington's disease via sequential 18F-DOPA and 18F-FDG PET/MRI. *Nuklearmedizin* 2019, 58, 403-404.
17. Ledermann, K.; von Känel, R.; Berna, C.; et al. Understanding and restoring dopaminergic function in fibromyalgia patients using a mindfulness-based psychological intervention: a [18F]-DOPA PET study. Study protocol for the FIBRODOPA study - a randomized controlled trial. *Trials* 2021, 22, 798.
18. Fahn, S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008, 23 (Suppl. 3), S497-S508.
19. Booij, J.; Tissingh, G.; Winogrodzka, A.; van Royen, E.A. Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999, 26, 171-182.

20. Booij, J.; Tissingh, G.; Winogrodzka, A.; van Royen, E.A. Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999, 26, 171-182.
21. Heiss, W.-D.; Hilker, R. The sensitivity of 18-fluorodopa positron emission tomography and magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2004, 11, 5-12.
22. Taïeb, D.; Imperiale, A.; Pacak, K. 18F-DOPA: the versatile radiopharmaceutical. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2016, 43, 1187-1189.
23. Treglia, G.; Castaldi, P.; Rindi, G.; Giordano, A.; Rufini, V. Diagnostic accuracy of [18F]DOPA PET and PET/CT in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Clin. Transl. Oncol.* 2013, 1, 111-122.
24. Guillaumond, F.; Leca, J.; Olivares, O.; Lavaut, M.N.; Vidal, N.; Berthezene, P.; Dusetti, N.J.; Loncle, C.; Calvo, E.; Turrini, O.; et al. Strengthened glycolysis under hypoxia supports tumor symbiosis and hexosamine biosynthesis in pancreatic adenocarcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013, 110, 3919-3924.
25. Ren, Y.; Hao, P.; Dutta, B.; Cheow, E.S.; Sim, K.H.; Gan, C.S.; Lim, S.K.; Sze, S.K. Hypoxia modulates A431 cellular pathways association to tumor radioresistance and enhanced migration revealed by comprehensive proteomic and functional studies. *Mol. Cell. Proteomics* 2013, 12, 485-498.
26. Carmeliet, P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology* 2005, 69 (Suppl. 3), 4-10.
27. Walsh, J.C.; Lebedev, A.; Aten, E.; Madsen, K.; Marciano, L.; Kolb, H.C. The clinical importance of assessing tumor hypoxia: relationship of tumor hypoxia to prognosis and therapeutic opportunities. *Antioxid. Redox Signal.* 2014, 21, 1516-1554.
28. Bruehlmeier, M.; Roelcke, U.; Schubiger, P.A.; Ametamey, S.M. Assessment of hypoxia and perfusion in human brain tumors using PET with 18F-fluoromisonidazole and 15O-H₂O. *J. Nucl. Med.* 2004, 45, 1851-1859.

29. Nehmeh, S.A.; Lee, N.Y.; Schroder, H.; Squire, O.; Zanzonico, P.B.; Erdi, Y.E.; Greco, C.; Mageras, G.; Pham, H.S.; Larson, S.M.; et al. Reproducibility of intratumor distribution of (18)F-fluoromisonidazole in head and neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008, 70, 235-242.
30. Cobben, D.C.P.; Elsinga, P.H.; van Waarde, A.; Jager, P.L. Correspondence re: H. Barthel et al., 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine as a new marker for monitoring tumor response to antiproliferative therapy in vivo with positron emission tomography. *Cancer Res.* 2003, 63, 8558-8559.
31. Herrmann, K.; Buck, A.K.; Schuster, T.; et al. Predictive value of initial 18F-FLT uptake in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma receiving R-CHOP treatment. *J. Nucl. Med.* 2011, 52, 690-696.
32. Herrmann, K.; Buck, A.K.; Schuster, T.; et al. Week one FLT-PET response predicts complete remission to R-CHOP and survival in DLBCL. *Oncotarget* 2014, 5, 4050-4059.
33. Sohn, H.-J.; Yang, Y.-J.; Ryu, J.-S.; et al. [18F]fluorothymidine positron emission tomography before and 7 days after gefitinib treatment predicts response in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *J. Clin. Oncol.* 2008, 26, 4455-4462.
34. Anazodo, U.; Kewin, M.; Finger, E.; Thiessen, J.; Hadway, J.; Butler, L.; et al. Preliminary evaluation of MRI-derived input function for quantitative measurement of glucose metabolism in an integrated PET-MRI. *EJNMMI Phys.* 2015, 2 (Suppl. 1), A80.
35. Graham, M.M.; Lewellen, B.L. High-speed automated discrete blood sampling for positron emission tomography. *J. Nucl. Med.* 1993, 34, 1357-1360.
36. Feng, S.T.; Cui, M.; Gao, J.; Wu, B.; Sha, W.; Huang, B. Image-derived arterial input function in dynamic positron emission tomography-computed tomography: a method using both positron emission tomographic and computed tomographic images. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2012, 36, 762-767.
37. Trusova, V.; Malovytsia, U.; Kuznietsov, P.; Yakymenko, I.; Gorbenko, G. Multidimensional in silico evaluation of fluorine-18 radiopharmaceuticals:

integrating pharmacokinetics, ADMET, and clustering for diagnostic stratification. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* 2025, 39, 75.

38. Wang, Y.; Spencer, B.A.; Schmall, J.; Li, E.; Badawi, R.D.; Jones, T.; Cherry, S.R.; Wang, G. High-temporal-resolution lung kinetic modeling using total-body dynamic PET with time-delay and dispersion corrections. *J. Nucl. Med.* 2023, 64, 1154-1161.

39. Allott, L.; Aboagye, E.O. Chemistry considerations for the clinical translation of oncology PET radiopharmaceuticals. *Mol. Pharmaceutics* 2020, 17, 4046–4066.

40. Wang, J.; et al. Dynamic ¹⁸F-FDG PET imaging of liver lesions: evaluation of a two-tissue compartment model with dual blood input function. *BMC Med. Imaging* 2021, 21, 90.

41. Okazumi, S.; Isono, K.; Enomoto, K.; Kikuchi, T.; Ozaki, M.; Yamamoto, H.; Hayashi, H.; Asano, T.; Ryu, M. Evaluation of liver tumors using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET: characterization of tumor and assessment of effect of treatment. *J. Nucl. Med.* 1992, 33, 333-339.

42. Pöpperl, G.; Götz, C.; Rachinger, W.; Gildehaus, F.J.; Tonn, J.C.; Tatsch, K. Value of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2004, 31, 1464-1470.

43. Langen, K.J.; Galldiks, N.; Hattingen, E.; Shah, N.J. Advances in neuro-oncology imaging. *Methods* 2017, 130, 124-134.

44. Schiepers, C.; Chen, W.; Cloughesy, T.; Dahlbom, M.; Huang, S.C. ¹⁸F-FDOPA kinetics in brain tumors. *J. Nucl. Med.* 2007, 48, 1651-1661.

45. Wang, W.; Georgi, J.C.; Nehmeh, S.A.; Narayanan, M.; Paulus, T.; Bal, M.; O'Donoghue, J.; Zanzonico, P.B.; Schmidtlein, C.R.; Lee, N.Y.; Humm, J.L. Pharmacokinetic analysis of hypoxia ¹⁸F-fluoromisonidazole dynamic PET in head and neck cancer. *J. Nucl. Med.* 2010, 51, 37-45.

46. Muzi, M.; Mankoff, D.A.; Grierson, J.R.; Wells, J.M.; Vesselle, H.; Krohn, K.A. Kinetic modeling of 3'-deoxy-3'-fluorothymidine in somatic tumors: mathematical studies. *J. Nucl. Med.* 2005, 46, 371-380.

47. Xiong, G.; Wu, Z.; Yi, J.; et al. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Res.* 2021, 49 (W1), W5-W14.
48. Warren, D.R.; Partridge, M. The role of necrosis, acute hypoxia and chronic hypoxia in ¹⁸F-FMISO PET image contrast: a computational modelling study. *Phys. Med. Biol.* 2016, 61, 8596-8614.
49. Skeldon, A.C.; Chaffey, G.; Lloyd, D.J.B.; Mohan, V.; Bradley, D.A.; Nisbet, A. Modelling and detecting tumour oxygenation levels. *PLoS ONE* 2012, 7, e38597.
50. Muzi, M.; Vesselle, H.; Grierson, J.R.; Mankoff, D.A.; Schmidt, R.A.; Peterson, L.; Wells, J.M.; Krohn, K.A. Kinetic analysis of 3'-deoxy-3'-fluorothymidine PET studies: validation studies in patients with lung cancer. *J. Nucl. Med.* 2005, 46, 274-282.
51. McKinley, E.T.; Ayers, G.D.; Smith, R.A.; Saleh, S.A.; Zhao, P.; Washington, M.K.; Coffey, R.J.; Manning, H.C. Limits of [¹⁸F]-FLT PET as a biomarker of proliferation in oncology. *PLoS ONE* 2013, 8, e58938.

III використовувався для перевірки орфографії