

УДК 615.011

## ФАРМАКОКИНЕТИКА $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА – НОВОГО РАДИОФАРМПРЕПАРАТА ДЛЯ ОФЭКТ ВИЗУАЛИЗАЦИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2025 г. В. К. Тищенко<sup>а, \*</sup>, О. П. Власова<sup>а, b</sup>, А. И. Иванников<sup>а</sup>, С. А. Дороватовский<sup>а, с</sup>, А. А. Панкратов<sup>д</sup>, Н. Б. Морозова<sup>д</sup>, А. В. Федорова<sup>а</sup>, А. А. Лебедева<sup>а</sup>, К. А. Кузенкова<sup>а</sup>, Е. Д. Степченкова<sup>а</sup>, А. М. Хайлов<sup>а</sup>, П. В. Шегай<sup>а, b</sup>, С. А. Иванов<sup>а, е</sup>, А. Д. Каприн<sup>б, d, е</sup>

<sup>а</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии МЗ РФ, Обнинск, Калужская область, 249031 Россия

<sup>б</sup>Национальный медицинский исследовательский центр радиологии МЗ РФ, Обнинск, Калужская область, 249036 Россия

<sup>с</sup>ООО «МЕДИКЭР», Москва, 109004 Россия

<sup>д</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии МЗ РФ, Москва, 125284 Россия

<sup>е</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, 117198 Россия

\*E-mail: vikshir82@mail.ru

Поступила в редакцию 30.05.2023 г.

После доработки 06.06.2023 г.

Принята к публикации 12.06.2023 г.

Простат-специфический мембранный антиген (ПСМА), гиперэкспрессированный при распространенном раке предстательной железы, является хорошо зарекомендовавшей себя мишенью для разработки противоопухолевых диагностических и терапевтических радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП). Цель данной работы – изучение фармакокинетики нового РФЛП  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА в рамках доклинических исследований. Было установлено, что концентрация  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА в опухоли составила 1.81–3.91%/г, причем максимальная концентрация ( $3.91 \pm 0.35\%$ /г) была отмечена через 3 ч после введения препарата. Из внутренних органов наиболее высокая концентрация  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА в течение всего исследования была зарегистрирована в почках (до 140.11%/г). Накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА в опухоли было выше, чем в остальных органах и тканях, за исключением почек.

**Ключевые слова:** простат-специфический мембранный антиген (ПСМА), технеций-99m, рак предстательной железы, радионуклидная диагностика, фармакокинетика

**DOI:** 10.56304/S2079562924050464

### ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. По данным Глобальной онкологической обсерватории (GCO) в 2020 г. было зарегистрировано 1.4 млн случаев РПЖ [1]. По прогнозам, к 2040 число пациентов с РПЖ увеличится до 2.3 млн в год [1]. В России РПЖ занимает второе место по распространенности среди мужского населения после рака легких, а заболеваемость за период с 2011 по 2021 гг. выросла более чем в 2 раза с 84.6 до 187.3 на 100000 населения [2]. У пациентов с локализованным РПЖ пятилетняя выживаемость составляет почти 100%, однако при развитии метастазов этот показатель снижается до 30% [3].

Важнейшей клинической проблемой является ранняя диагностика первичной опухоли, а также визуализация очагов метастазирования или реци-

дивов. Текущие рекомендации по диагностике рака простаты включают определение уровня простат-специфического антигена (ПСА) в крови и секторную биопсию у мужчин с повышенным уровнем ПСА в сыворотке крови [4]. Кроме того, в настоящее время для обнаружения и оценки структурных изменений рекомендуются различные технологии визуализации, включая компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), но оба метода имеют ограничения по чувствительности и специфичности при обнаружении метастазов в лимфатических узлах и скелете [5]. Получение функциональной информации о распространении или рецидиве РПЖ стало возможным после внедрения в клиническую практику высокочувствительных методов ядерной медицины, таких как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

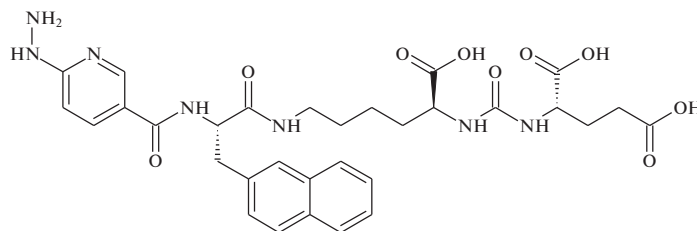


Рис. 1. Структурная формула молекулы HYNIC-iPSMA.

В основе успешного применения ОФЭКТ или ПЭТ для диагностики РПЖ лежит сверхэкспрессия специфических рецепторов на поверхности опухолевых клеток, в частности простат-специфического мембранного антигена (ПСМА). ПСМА – трансмембранный несекреторный гликопротеин типа II с молекулярной массой около 100 кДа. Гиперэкспрессия ПСМА характерна практически для всех гистологических типов РПЖ, особенно в случае низкодифференцированных, метастатических и гормонрезистентных опухолей, а также для очагов метастазирования в костях и лимфатических узлах [6]. Таким образом, ПСМА является подходящей молекулярной мишенью для адресной доставки диагностических или терапевтических радионуклидов.

Адресная доставка может осуществляться с помощью синтетических низкомолекулярных ингибиторов, моноклональных антител и их фрагментов, нацеленных на ПСМА [7]. Однако наибольший интерес представляют низкомолекулярные ингибиторы ПСМА, способные накапливаться в солидных опухолях и быстрее выводиться из кровотока по сравнению с моноклональными антителами, обеспечивая, тем самым, высокую контрастность ОФЭКТ или ПЭТ изображений [7].

Наиболее доступным и широко используемым диагностическим радионуклидом является техний-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Он обладает оптимальными ядерно-физическими свойствами ( $T_{1/2} = 6.01$  ч,  $E_\gamma = 140.5$  кэВ, 98.6%), а возможность его получения из генератора  $^{99}\text{W}/^{99m}\text{Tc}$  позволяет легко готовить РФЛП с  $^{99m}\text{Tc}$  непосредственно перед введением пациенту. Большая доступность ОФЭКТ-камер по сравнению с ПЭТ-сканерами и их существенные усовершенствования за счет оснащения современными детекторами и коллиматорами способствовали возобновлению интереса к гамма-сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$  [8].

В ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России была разработана технология синтеза собственного РФЛП  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА, предназначенного для ОФЭКТ диагностики РПЖ, и в настоящее время проводятся доклинические исследования этого РФЛП. Цель работы – изучение фармакокинетики нового РФЛП  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА в организме

мышей с опухолевым ксенографтом рака предстательной железы 22Rv1.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

$^{99m}\text{Tc}$  в виде раствора  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  получали при элюировании изотоническим раствором (0.9% раствор  $\text{NaCl}$ ) генератора  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  типа ГТ-4К производства АО “НИФХИ им. Л.Я. Карпова” (г. Обнинск, Россия).

В исследованиях использовали молекулу HYNIC-iPSMA (рис. 1), произведенную на фармацевтическом предприятии АО “Фарм-Синтез” (г. Москва, Россия).

Во флакон емкостью 10 см<sup>3</sup>, содержащий лиофилизированную смесь 15.0 мг трицина, 0.015 мг олова дихлорида двухводного, 20.0 мг глюконата натрия, 5.0 мг ЭДДА и 0.025 мг HYNIC-iPSMA, добавляли 14.8 МБк раствора  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  в 0.5 мл физиологического раствора, перемешивали до полного растворения осадка, выдерживали в защитном контейнере в течение 5 мин, затем нагревали 25–30 мин при 95°C. После нагрева смесь охлаждали до комнатной температуры, объем раствора доводили до 4.0 мл путем добавления физиологического раствора. Полученный раствор фильтровали через шприцевую насадку с размером пор 0.22 мкм в стерильный флакон объемом 10 см<sup>3</sup> [9].

Контроль качества проводили с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) с последующим радиометрическим измерением участков ТСХ пластины. Радиохимические примеси в виде несвязанного и гидролизованного  $^{99m}\text{Tc}$  не превышали 2.0%.

В качестве тест-систем были использованы иммунодефицитные мыши Nu/J, самцы (ЦКП “Центр генетических ресурсов лабораторных животных (“SPF-виварий”) ИЦиГ СО РАН г. Новосибирск, Россия), самцы, с перевитым раком предстательной железы (масса: 17–23 г; возраст: 7–8 недель; количество: 20 особей).

В работе была использована клеточная линия карциномы предстательной железы человека 22Rv1 (ATCC коллекция, США). Методики культивирования клеток и их инокуляции животным подробно описаны в работе [10].

Введение РФЛП  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА осуществлялось через 10 сут после перевивки опухоли. Для изучения фармакокинетики каждому животному (мышь Nu/J) вводили внутривенно (в хвостовую вену) однократно 0.37 МБк РФЛП  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА в объеме 0.1 мл.

Через 5 мин, 1, 3, 24 и 48 ч после внутривенного введения  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА по 4 животных на каждый срок подвергали эвтаназии путем цервикальной дислокации, выделяли образцы органов и тканей, помещали их в предварительно взвешенные пластиковые пробирки, взвешивали на электронных весах и проводили радиометрию с помощью автоматического гамма-счетчика "2480 Wizard" (Perkin Elmer/Wallac, Финляндия). На момент введения в отдельную пробирку отбирали пробу  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА в объеме 0.1 мл для использования в качестве стандарта введенной дозы

По данным радиометрии на каждый срок наблюдения рассчитывали удельную активность на 1 г органа или ткани, а также общее содержание активности в органе или ткани с использованием непосредственно полученных результатов взвешивания органов или таблиц среднего веса соответствующих органов или тканей мышей [11]. Также были рассчитаны коэффициенты дифференциального накопления (КДН) как частное от деления величин концентрации РФЛП  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА в опухоли к концентрации в других органах и тканях мышей.

Результаты радиометрии обрабатывали статистически в программе Microsoft Excel 2010 с вычислением средних арифметических значений ( $M$ ) и стандартных ошибок среднего ( $m$ ).

Расчет периодов полувыведения  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА осуществлялся на основе построения фармакокинетической кривой "Активность-время", представляющей собой сумму экспоненциальных функций (1):

$$F(t) = \sum_i A_i \exp(-a_i \cdot t), \quad (1)$$

где  $F(t)$  — активность РФЛП как функция времени  $t$ ;  $A_i$  — угловой коэффициент при экспоненте (активность РФЛП, ассоциированная с  $i$ -й экспонентой);  $a$  — константа скорости выведения активности, ассоциированной с  $i$ -й экспонентой,  $\text{ч}^{-1}$ .

Данные об эффективном периоде полувыведения  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА рассчитывались исходя из предположения, что активность радионуклида со временем уменьшается. Для построения функций  $F(t)$  на основе данных динамики распределения  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА использовали метод анализа наименьших квадратов (метод аппроксимации Рунге-Кутты), который позволяет минимизировать отклонение суммы квадратов расстояний меж-

ду экспериментальными точками данных и аппроксимирующей кривой.

Период биологического полувыведения ( $T_{\text{biol}}$ ) вычисляли исходя из экспериментальных данных динамики распределения  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА органов и тканей мышей по формуле (2):

$$T_{\text{biol}} = \frac{1}{a} \cdot \ln \left( \frac{2A}{\%/\text{орган}} \right), \quad (2)$$

где  $A$  — угловой коэффициент при экспоненте;  $a$  — константа скорости,  $\text{ч}^{-1}$ ;  $\%/\text{орган}$  — первоначальная доля от введенной активности в органе или ткани.

Эффективный период полувыведения ( $T_{\text{eff}}$ ) рассчитывали по формуле (3):

$$T_{\text{eff}} = \frac{T_{\text{biol}} \cdot T_{1/2}}{T_{1/2} - T_{\text{biol}}}, \quad (3)$$

где  $T_{\text{biol}}$  — биологический период полувыведения препарата, ч;  $T_{1/2}$  — физический период полураспада радионуклида, ч.

Построение функций  $F(t)$ , оценка углового коэффициента  $A$  и константы скорости  $a$ , осуществлялось в программе Origin Lab Pro 7.5.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из представленных данных, уже через 5 мин после введения накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА в опухоли составило  $2.88 \pm 0.24\%/г$  и оставалось практически неизменным в течение последующего часа. Максимальная концентрация  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА ( $3.91 \pm 0.35\%/г$ ) была зарегистрирована в срок 3 ч после введения, снижаясь к концу исследования до  $1.81 \pm 0.10\%/г$  (табл. 1).

К настоящему времени синтезировано значительное число меченных  $^{99m}\text{Tc}$  радиолигандов к ПСМА, однако лишь пять из них дошли до фазы клинических исследований [8]. Их сравнительные характеристики представлены в табл. 2. Обращает на себя внимание более низкое накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА в опухоли по сравнению с другими РФЛП, что, вероятнее всего связано с проведением экспериментальных исследований на опухоли 22Rv1, которая экспрессирует значительно меньше ПСМА-рецепторов по сравнению с клеточной линией LNCaP [12].

В крови наибольшая зарегистрированная концентрация ( $C_{\text{max}}$ )  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА составила  $3.81 \pm 0.44\%/г$  в срок 5 мин после введения. Однако уже через 1 ч эта величина снизилась более чем в 4 раза до  $0.86 \pm 0.03\%/г$ . К концу эксперимента концентрация препарата составила всего  $0.11 \pm 0.01\%/г$  (табл. 1).

**Таблица 1.** Концентрация  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА в органах и тканях мышей линии Nu/J с перевитым раком предстательной железы 22Rv1 после внутривенного введения препарата (в % от введенной дозы на 1 г органа или ткани)

Наименование органа, ткани	Время после введения препарата				
	5 минут	1 час	3 часа	24 часа	48 часов
Кровь	$3.81 \pm 0.44$	$0.86 \pm 0.03$	$0.63 \pm 0.04$	$0.13 \pm 0.01$	$0.11 \pm 0.01$
Головной мозг	$0.25 \pm 0.03$	$0.07 \pm 0.01$	$0.033 \pm 0.003$	$0.007 \pm 0.002$	$0.002 \pm 0.001$
Легкие	$4.48 \pm 0.43$	$1.50 \pm 0.11$	$0.79 \pm 0.04$	$0.28 \pm 0.06$	$0.08 \pm 0.01$
Печень	$2.85 \pm 0.25$	$0.92 \pm 0.06$	$0.69 \pm 0.05$	$0.43 \pm 0.06$	$0.25 \pm 0.04$
Почки	$85.87 \pm 2.95$	$140.11 \pm 10.40$	$113.53 \pm 8.61$	$9.43 \pm 0.90$	$3.35 \pm 0.21$
Сердце	$3.53 \pm 0.27$	$0.83 \pm 0.08$	$0.40 \pm 0.04$	$0.11 \pm 0.02$	$0.25 \pm 0.04$
Селезенка	$6.20 \pm 0.66$	$5.88 \pm 0.90$	$2.94 \pm 0.37$	$0.62 \pm 0.04$	$0.59 \pm 0.22$
Желудок б/сод	$1.83 \pm 0.19$	$0.49 \pm 0.03$	$0.39 \pm 0.04$	$0.13 \pm 0.03$	$0.14 \pm 0.02$
Кишечник б/сод	$2.77 \pm 0.20$	$0.69 \pm 0.07$	$0.42 \pm 0.09$	$0.12 \pm 0.02$	$0.08 \pm 0.03$
Мышца бедра	$1.21 \pm 0.13$	$0.32 \pm 0.01$	$0.20 \pm 0.04$	$0.08 \pm 0.01$	$0.010 \pm 0.002$
Опухоль	$2.88 \pm 0.24$	$2.87 \pm 0.15$	$3.91 \pm 0.35$	$2.44 \pm 0.11$	$1.81 \pm 0.10$
Кость бедра	$1.90 \pm 0.21$	$0.56 \pm 0.04$	$0.41 \pm 0.09$	$0.16 \pm 0.03$	$0.02 \pm 0.01$
Кожа	$3.37 \pm 0.57$	$1.42 \pm 0.22$	$0.80 \pm 0.06$	$0.28 \pm 0.03$	$0.14 \pm 0.04$
Щитовидная железа	$1.69 \pm 0.10$	$0.74 \pm 0.18$	$0.48 \pm 0.03$	$0.17 \pm 0.03$	$0.21 \pm 0.12$
Предстательная железа	$2.31 \pm 0.26$	$0.93 \pm 0.22$	$0.78 \pm 0.17$	$0.08 \pm 0.02$	$0.07 \pm 0.04$

**Таблица 2.** Сравнительные характеристики меченных  $^{99m}\text{Tc}$  низкомолекулярных ПСМА-ингибиторов [8, 13]

РФЛП	Животные и опухолевая линия	Накопление в опухоли (1 ч), %/г	Накопление в почках (1 ч), %/г	Опухоль/кровь	Опухоль/мышца
$^{99m}\text{Tc}$ -PSMA	Nu/J mice; 22Rv1	$2.87 \pm 0.15$	$140.11 \pm 10.40$	3.34	9.05
$^{99m}\text{Tc}$ -MIP-1404	NCr-nu/nu mice; LNCaP	$10.3 \pm 2.5$	$105 \pm 37$	79	57
$^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S	Mice CB17-SCID; LNCaP	$8.28 \pm 3.27$	$186 \pm 23$	4.8	21.2
$^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-iPSMA	BALB/c nu/nu mice; LNCaP	$10.22 \pm 2.96$	$23.63 \pm 3.56$	—	—
$^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-ALUG	SCID mice; LNCaP	$14.13 \pm 2.95$	$195.5 \pm 7.1$	—	—
$^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-T4	BALB/c nu/nu mice; LNCaP	$10.09 \pm 5.62$	$141.08 \pm 25.79$	12.5	31.5

Наиболее высокая концентрация  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА была отмечена в почках (табл. 1). Начальное накопление препарата составило  $85.87 \pm 2.95\%$ /г. Максимальная зарегистрированная концентрация  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА в почках наблюдалась через 1 ч после внутривенной инъекции испытуемого средства и составила  $140.11 \pm 10.40\%$ /г, после чего отмечалось снижение концентрации  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА в почках до  $113.53 \pm 8.61\%$ /г,  $9.43 \pm 0.90\%$ /г и  $3.35 \pm 0.21\%$ /г в сроки 3, 24 и 48 ч после введения препарата, соответственно. Почки характеризовались максимальными значениями периодов полувыведения:  $T_{\text{biol}} = 3.14$  ч,  $T_{\text{eff}} = 6.57$  ч (рис. 2).

Высокий уровень накопления в почках отмечен для всех меченных  $^{99m}\text{Tc}$  низкомолекулярных ПСМА-ингибиторов (табл. 2). Данные соединения являются производными мочевины и экскретируются почками [14].

В остальных внутренних органах и тканях пищеварительной системы концентрации  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА были отмечены уже через 5 мин после введения, после чего содержание препарата в них быстро снижалось. Минимальная концентрация  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА была зарегистрирована в головном мозге ( $0.002\text{--}0.25\%$ /г). Обращает на себя внимание высокий уровень накопления ( $2.94\text{--}6.20\%$ /г)  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА в селезенке в первые 3 ч после введения (табл. 1). Как следствие, значения периодов полувыведения препарата ( $T_{\text{biol}} = 2.07$  ч,  $T_{\text{eff}} = 3.15$  ч) из селезенки были значительно выше по сравнению с большинством органов и тканей, где величины периодов полувыведения не превышали 1 ч (рис. 2).

Следует отметить, что на рис. 2 представлены только те органы и ткани, для которых удалось построить экспоненциальную кривую выведения. В опухоли в течение первых 3 ч после введе-

ния отмечалось накопление <sup>99m</sup>Tc-ПСМА, а данных по снижению концентрации <sup>99m</sup>Tc-ПСМА в более поздние сроки недостаточно, так как одна экспонента является слишком грубым приближением спада активности в опухоли.

Для диагностических РФЛП важна не столько величина удельного содержания в опухоли, сколько относительное накопление РФЛП в ней по отношению к окружающим здоровым тканям, прежде всего крови и мышечной ткани. При анализе численных значений коэффициентов дифференциального накопления (КДН) опухоль/внутренние органы было установлено, что наиболее низкие величины КДН были отмечены через 5 мин после введения <sup>99m</sup>Tc-ПСМА. Так, в срок 5 мин после введения содержание <sup>99m</sup>Tc-ПСМА в опухоли было ниже, чем в крови, легких, почках, сердце, селезенке и коже, о чем свидетельствуют величины КДН меньше 1 (табл. 3).

В последующие сроки за счет накопления <sup>99m</sup>Tc-ПСМА в опухоли и выведения из внутренних органов и тканей наблюдался рост величин КДН, и для большинства органов и тканей эти значения были существенно выше 1. Максимальные значения КДН опухоль/кровь достигали  $19.11 \pm 2.50$ , опухоль/мышца —  $182.50 \pm 22.07$ , опухоль/предстательная железа —  $36.48 \pm 8.87$ . Наиболее высокие значения КДН были отмечены для отношений опухоль/головной мозг: от  $12.95 \pm 3.28$  в срок 5 мин до  $907.12 \pm 60.40$  в срок 48 ч после внутривенного введения препарата (табл. 3). Лишь численные значения отношений опухоль/почки не превышали 1 во все сроки ис-

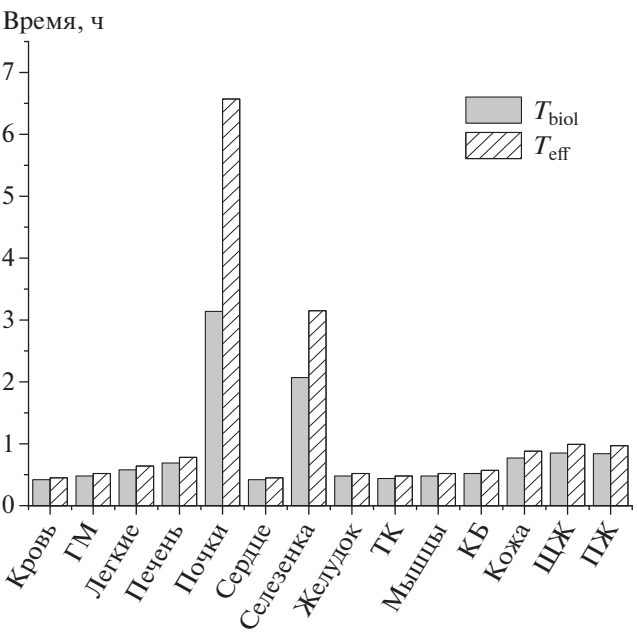


Рис. 2. Периоды биологического ( $T_{\text{biol}}$ ) и эффективного ( $T_{\text{eff}}$ ) полувыведения <sup>99m</sup>Tc-ПСМА из органов и тканей мышей Nu/J с перевитым раком предстательной железы 22Rv1. ГМ — головной мозг, ТК — тонкая кишка, КБ — кость бедра, ЩЖ — щитовидная железа, ПЖ — предстательная железа.

следования. Максимальные значения КДН были зарегистрированы преимущественно в поздние сроки эксперимента (через 24–48 ч после введения препарата).

Таблица 3. Коэффициенты дифференциального накопления <sup>99m</sup>Tc-ПСМА в опухоли мышей линии Nu/J с перевитым раком предстательной железы 22Rv1 после внутривенного введения препарата

Наименование органа, ткани	Время после введения препарата				
	5 минут	1 час	3 часа	24 часа	48 часов
Опухоль/кровь	$0.77 \pm 0.03$	$3.34 \pm 0.07$	$6.22 \pm 0.15$	$19.11 \pm 2.50$	$17.90 \pm 2.57$
Опухоль/головной мозг	$12.95 \pm 3.28$	$43.38 \pm 5.46$	$117.70 \pm 6.50$	$397.01 \pm 83.04$	$907.12 \pm 60.40$
Опухоль/легкие	$0.66 \pm 0.07$	$1.94 \pm 0.15$	$4.95 \pm 0.39$	$10.16 \pm 2.12$	$26.36 \pm 6.21$
Опухоль/печень	$1.03 \pm 0.10$	$3.13 \pm 0.09$	$5.69 \pm 0.19$	$6.11 \pm 0.96$	$8.01 \pm 1.93$
Опухоль/почки	$0.03 \pm 0.01$	$0.02 \pm 0.01$	$0.03 \pm 0.01$	$0.26 \pm 0.02$	$0.55 \pm 0.04$
Опухоль/сердце	$0.83 \pm 0.07$	$3.53 \pm 0.27$	$9.85 \pm 1.12$	$24.49 \pm 5.77$	$7.87 \pm 1.16$
Опухоль/селезенка	$0.48 \pm 0.06$	$0.52 \pm 0.07$	$1.37 \pm 0.12$	$3.94 \pm 0.25$	$5.19 \pm 1.96$
Опухоль/желудок	$1.63 \pm 0.21$	$5.90 \pm 0.11$	$10.24 \pm 0.66$	$22.49 \pm 5.58$	$13.47 \pm 2.07$
Опухоль/кишечник	$1.05 \pm 0.09$	$4.21 \pm 0.27$	$9.95 \pm 1.10$	$22.72 \pm 3.59$	$39.91 \pm 16.55$
Опухоль/мышца	$2.45 \pm 0.27$	$9.05 \pm 0.25$	$21.11 \pm 3.08$	$34.52 \pm 7.51$	$182.50 \pm 22.07$
Опухоль/кость бедра	$1.57 \pm 0.19$	$5.21 \pm 0.30$	$3.02 \pm 0.42$	$18.37 \pm 5.25$	$90.16 \pm 15.34$
Опухоль/кожа	$0.97 \pm 0.25$	$2.11 \pm 0.22$	$4.93 \pm 0.25$	$16.23 \pm 2.68$	$15.94 \pm 4.19$
Опухоль/щитовидная железа	$1.72 \pm 0.19$	$4.46 \pm 0.85$	$8.15 \pm 0.39$	$9.23 \pm 1.40$	$8.62 \pm 1.14$
Опухоль/предстательная железа	$1.27 \pm 0.12$	$3.77 \pm 0.96$	$5.90 \pm 1.50$	$36.48 \pm 8.87$	$26.57 \pm 2.75$

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при однократном внутривенном введении  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА мышам линии BALB/c *nu/nu* (*nude*) с раком предстательной железы 22Rv1 концентрация препарата в опухоли возрастала с  $2.88 \pm 0.24\%$ /г в срок 5 мин до максимального значения  $3.91 \pm 0.35\%$ /г через 3 ч после введения препарата. К концу исследования (48 ч) концентрация препарата в опухоли снижалась до  $1.81 \pm 0.10\%$ /г. Накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА в опухоли было выше, чем в остальных органах и тканях, за исключением почек. Почки характеризовались наиболее высокой концентрацией  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА в течение всего исследования (3.35–140.11%/г). Значения периодов биологического и эффективного полувыведения  $^{99m}\text{Tc}$ -ПСМА из большинства органов и тканей не превышали 1 ч, за исключением почек и селезенки.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках выполнения в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России государственного задания (2021–2023 гг.) на тему: «Проведение доклинических исследований безопасности и диагностической ОФЭКТ эффективности разработанного РФЛП на основе ПСМА-специфического лиганда, меченого радионуклидом  $^{99m}\text{Tc}$ ».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/>.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (Eds.). State of Cancer Care in Russia in 2021. 2022 (in Russian).
3. Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E., et al. // Eur. Urol. 2021. V. 79 (2). P. 243.
4. Okarvi S.M. // Clin. Transl. Imaging. 2019. V. 7 (3). P. 189.
5. Trabulsi E.J., Rumble R.B., Jadvar H., et al. // J. Clin. Oncol. 2020. V. 38. P. 1963.
6. Czerwińska M., Bilewicz A., Kruszewski M., et al. // Molecules. 2020. V. 25. P. 1743.
7. Tishchenko V.K., Petriev V.M., Vlasova O.P., et al. // Phys. At. Nucl. 2022. V. 85 (9). P. 1608.
8. Tishchenko V.K., Petriev V.M., Vlasova O.P., et al. // Vestn. RAMN. 2022. V. 77 (6). P. 420.
9. RF Patent Application RU2022133324.
10. Tishchenko V.K., Petriev V.M., Vlasova O.P., et al. // Zh. Khim. Farm. 2023. V. 57 (2). P. 12.
11. Besyadovskiy R.A., Ivanov K.V., Kozyura A.K. Spravochnoye rukovodstvo dlya radiobiologov. 1978. Moscow: Atomizdat (in Russian).
12. Juzeniene A., Stenberg V.Y., Bruland O.S., et al. // Cancers. 2021. V. 13. P. 779.
13. Maurin M., Wyczółkowska M., Sawicka A., et al. // Molecules. 2022. V. 27. P. 7216.
14. Gourni E., Henriksen G. // Molecules. 2017. V. 22. P. 523.

## Pharmacokinetic Properties of $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA: a New Radiopharmaceutical for SPECT Imaging of Prostate Cancer

V. K. Tishchenko<sup>1, \*</sup>, O. P. Vlasova<sup>1, 2</sup>, A. I. Ivannikov<sup>1</sup>, S. A. Dorovatovskiy<sup>1, 3</sup>, A. A. Pankratov<sup>4</sup>, N. B. Morozova<sup>4</sup>, A. V. Fedorova<sup>1</sup>, A. A. Lebedeva<sup>1</sup>, K. A. Kuzenkova<sup>1</sup>, E. D. Stepchenkova<sup>1</sup>, A. M. Khailov<sup>1</sup>, P. V. Shegai<sup>1, 2</sup>, S. A. Ivanov<sup>1, 5</sup>, and A. D. Kaprin<sup>2, 4, 5</sup>

<sup>1</sup>Tsyb Medical Radiological Research Centre, Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Kaluga oblast, 249031 Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Kaluga oblast, 249036 Russia

<sup>3</sup>“MEDICARE”, LLC, Moscow, 109004 Russia

<sup>4</sup>Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 125284 Russia

<sup>5</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, 117198 Russia

\*e-mail: vikshir82@mail.ru

Received May 30, 2023; revised June 6, 2023; accepted June 12, 2023

**Abstract**—Prostate-specific membrane antigen (PSMA), which is overexpressed in advanced prostate cancer, is a well-established target for the development of antitumor diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals. The aim of this work was to preclinical study the pharmacokinetics of a new radiopharmaceutical  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA. Tumor uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA was  $1.81\text{--}3.91\%$ /g with a maximum uptake of  $3.91 \pm 0.35\%$ /g at 3 h post-injection. The highest uptake (up to  $140.11\%$ /g) of  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA throughout the study was observed in kidneys. Tumor uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA was higher than in other organs and tissues, except kidneys.

**Keywords:** prostate-specific membrane antigen (PSMA), technetium-99m, prostate cancer, radionuclide diagnostics, pharmacokinetics