

УДК 615.011

## ОБЩЕТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА

© 2025 г. В. К. Тищенко<sup>а, \*</sup>, А. А. Панкратов<sup>б</sup>, О. П. Власова<sup>а, с</sup>, Г. А. Демяшкин<sup>а</sup>,  
А. В. Федорова<sup>а</sup>, Е. А. Плотникова<sup>б</sup>, Ю. Б. Венедиктова<sup>б</sup>, С. П. Орленко<sup>а</sup>,  
Е. Д. Степченкова<sup>а</sup>, А. А. Остроухов<sup>а</sup>, А. Н. Щербакова<sup>а</sup>, С. А. Иванов<sup>а, d</sup>, А. Д. Каприн<sup>б, с, d</sup>

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

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

<sup>с</sup>Национальный медицинский исследовательский центр радиологии МЗ РФ, Обнинск, Калужская обл., 249036 Россия

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

\*E-mail: vikshir82@mail.ru

Поступила в редакцию 17.06.2024 г.

После доработки 17.06.2024 г.

Принята к публикации 18.06.2024 г.

Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП), специфичные в отношении простат-специфического мембранного антигена (ПСМА), являются крайне перспективными для проведения радиолигандной терапии рака предстательной железы. Цель работы — изучить общетоксические свойства РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА при его однократном внутривенном введении лабораторным животным (“острая” токсичность). Было показано, что введение РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА мышам и крысам (самцам и самкам) в дозах, равных 100, 200 и 500 кБк/кг, было удовлетворительно перенесено животными. Значимых признаков интоксикации или гибели животных не отмечалось. При аутопсии животных патоморфологических изменений внутренних органов и тканей не выявлено. У мышей, получавших  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА в дозах 200 и 500 кБк/кг, было отмечено снижение массы слюнных желез на 8–15% по сравнению с контрольной группой ( $p > 0.05$ ).

**Ключевые слова:** актиний-225, простат-специфический мембранный антиген (ПСМА), рак предстательной железы, радиолигандная терапия, “острая” токсичность

**DOI:** 10.56304/S2079562925010245

### ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. В мире ежегодно диагностируют около 1.6 млн случаев РПЖ, а 366 тыс. мужчин ежегодно погибают от этой патологии [1]. По данным [2], распространенность РПЖ в Российской Федерации составляет 198.9 на 100 тыс. населения, уступая лишь раку легкого.

Значительный прогресс в лечении РПЖ, особенно его терминальной формы, известного как метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ), достигнут благодаря внедрению в клиническую практику радиолигандной терапии (РЛТ). Данный метод предполагает взаимодействие радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) с простат-специфическим мембранным антигеном (ПСМА) — специфическими рецепторами, сверхэкспресси-

рованными опухолевыми клетками предстательной железы и ее метастазами [3].

В настоящее время процедура РЛТ осуществляется преимущественно с использованием конъюгатов на основе низкомолекулярных ПСМА-ингибиторов и бета-излучающего радионуклида лютеция-177. Безопасность и эффективность такой терапии в отношении мКРРПЖ была продемонстрирована многими исследовательскими группами по всему миру [4–6]. Результатом этих исследований стало одобрение РФЛП  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 (Pluvicto<sup>TM</sup>, Novartis) для терапии прогрессирующего ПСМА-положительного мКРРПЖ в США и Европе [7]. В Российской Федерации РЛТ с отечественными РФЛП на основе  $^{177}\text{Lu}$  доступна лишь в некоторых медицинских исследовательских центрах [8, 9].

Тем не менее, часть пациентов со временем перестает отвечать на РЛТ с радиолигандами, мечеными  $^{177}\text{Lu}$  [10]. В этой связи огромный интерес

представляют радионуклиды, чей распад сопровождается испусканием альфа-частиц. Физическими свойствами альфа-излучателей, определяющими их биологический потенциал, являются их малая дальность действия в тканях (50–80 мкм) и высокая линейная передача энергии (80–100 кэВ/мкм), что на несколько порядков выше по сравнению с бета-излучением [11]. Благодаря этому альфа-излучение приводит к эффективному уничтожению опухолемишени за счет возникновения нерепарируемых двухцепочечных разрывов ДНК с минимальной токсичностью в отношении здоровых органов и тканей даже в условиях гипоксии опухоли.

Наиболее перспективным радионуклидом для терапии мКРРПЖ считается актиний-255 ( $T_{1/2} = 9.9$  сут.).  $^{225}\text{Ac}$  распадается с испусканием четырех альфа-частиц ( $E_\alpha$  от 5.8 до 8.4 МэВ) и двух бета-частиц (диапазон энергий от 0.6 до 1.6 МэВ) до  $^{209}\text{Bi}$  [12].

На сегодняшний день за рубежом имеются два РФЛП на основе низкомолекулярных ингибиторов ПСМА с  $^{225}\text{Ac}$ :  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 и  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-I&T [12]. Высокая эффективность и безопасность вышеуказанных РФЛП была продемонстрирована при проведении ретроспективных исследований во многих странах мира [13–16]. Так, было показано, что внутривенное введение как  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617, так и  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-I&T, в дозе 100 кБк/кг не приводило к развитию серьезных нежелательных явлений. При увеличении вводимой активности до 150–200 кБк/кг, у пациентов развивалась тяжелая ксеростомия (сухость ротовой полости), из-за чего часть пациентов была вынуждена прервать лечение [17]. По данным недавно опубликованного метаанализа [18], в котором были обобщены результаты 10 исследований с участием 256 пациентов, наиболее частым нежелательным явлением была ксеростомия, которая наблюдалась у 72.7% пациентов. Анемия, лейкопения и тромбоцитопения 3–4 степени развивались у 12.3, 8.3, 6.3% пациентов соответственно. Нефротоксичность была отмечена всего у 3.8% пациентов [18]. Таким образом, в случае, когда вводимая активность не превышала 100 кБк/кг, РЛТ с ПСМА-специфичными лигандами, меченными  $^{225}\text{Ac}$ , продемонстрировала благоприятный профиль токсичности [13, 17, 19].

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба был разработан отечественный РФЛП на основе низкомолекулярного ингибитора ПСМА ( $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА). Одним из направлений доклинических исследований РФЛП является оценка его безопасности. Важность проведения такого рода исследований обусловлена необходимостью установления характера и выраженности токсических эффектов РФЛП на организм экспериментальных животных. Цель работы — изучить общетоксические свойства РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА при его однократном

введении лабораторным животным (“острая” токсичность).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали  $^{225}\text{Ac}$  в виде хлорида в твердой форме производства АО “ГНЦ РФ — ФЭИ” (г. Обнинск, Калужская обл., Россия), а также химический предшественник ДОТА-ПСМА (PSMA 617) производства АО “Фарм-Синтез” (г. Москва, Россия).

РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА получали следующим образом. Во флакон с 0.1 мг лиофилизата ДОТА-ПСМА добавляли воды для инъекций, после чего флакон тщательно перемешивали до полного растворения лиофилизата. Во флакон с раствором лиофилизата добавляли 0.5 мл буфера аскорбата натрия (рН 5.8–5.9), перемешивали и вводили необходимый объем  $^{225}\text{AcCl}_3$  в 0.1 М HCl. Полученную смесь тщательно перемешивали в течение 5 мин, после чего помещали в нагревательное устройство для приготовления РФП (НФ-10А, “НТЦ Амплитуда”) и выдерживали при 95°C в течение 30 мин. После нагрева смесь охлаждали естественным путем до комнатной температуры (около 30 мин). К остывшей смеси добавляли 1 мл буфера аскорбата натрия, перемешивали в течение 5 мин и добавляли 10 мкл раствора ДТПА, содержащего 40 мкг ДТПА. Смесь снова перемешивали в течение 5 мин, после чего фильтровали через шприцевую насадку с размером пор 0.22 мкм в стерильный вакуумированный флакон емкостью 10 см<sup>3</sup>. Флакон укупоривали резиновой пробкой и завальцовывали алюминиевым колпачком.

При проведении контроля качества РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА оценивали следующие параметры: внешний вид и наличие механических примесей, рН и радиохимическую чистоту (РХЧ). Внешний вид РФЛП и наличие механических примесей определяли визуально. РФЛП представляет собой прозрачный, слегка желтоватый раствор, без механических примесей.

Уровень рН РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА определяли с использованием универсальной индикаторной бумаги рН 1.0–14.0, шаг 0,5 (Merck, Millipore®, Германия), рН препарата находился в пределах 5.7–5.75.

Определение РХЧ РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА проводили методом бумажной хроматографии. РХЧ составила более 95.0%.

Тест-системами в данном исследовании были мыши F<sub>1</sub> (СВАхС57Bl/6j) и крысы Wistar (самцы и самки). Поставщик животных — филиал “Столбовая” ФГБУН “Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России (пос. Столбовая, Московская обл.).

По прибытию из питомника животные в течение 14 дней проходили период адаптации/карантина. Для этого животные размещались в отдельные помещения, где за ними проводилось наблюдение на предмет проявлений отклонений в состоянии здоровья. По истечении срока проведения карантина животных без признаков отклонений в состоянии здоровья взвешивали и распределяли по группам случайным отбором по массе тела так, чтобы масса тела животного не отклонялась более чем на 20% от среднего значения показателя для каждого пола. Опытные и контрольные группы состояли из 6 мышей и 6 крыс обоего пола.

РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА вводился животным в следующих дозах: 100 кБк/кг (эквивалентная терапевтическая доза, ЭТД), 200 кБк/кг (2 ЭТД) и 500 кБк/кг (5 ЭТД). Мыши (самцы и самки) получили РФЛП в дозе 2.0 кБк/мышь, 4.0 кБк/мышь и 10.0 кБк/мышь (1, 2 и 3-я группы соответственно). Для крыс (самцов и самок) вводимые дозы составили 20.0 кБк/крыса, 40.0 кБк/крыса и 100.0 кБк/крыса соответственно. Мышам и крысам РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА вводили однократно внутривенно в объеме 0.1 мл. Контрольное вещество (изотонический раствор хлористого натрия, ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ») вводили однократно внутривенно в дозах: 15.0 мл/кг мышам и 6.5 мл/кг крысам.

После введения РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА животные содержались в специальном помещении, предназначенном для работы с РФЛП.

В день введения РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА животные находились под наблюдением в течение двух часов непосредственно после введения. В последующие дни (30 суток) проверка состояния животных проводилась два раза в день.

У животных регистрировали клинические признаки интоксикации: изменение позы, общую подвижность, наличие судорог, тремора, аномальных движений, слезотечения, саливации, пилоэрекции, закрытие века, птоза, экзофтальма, состояние шерсти, цвет кожи и слизистых, реакцию на человека и резкий звук и др.

Животных взвешивали при формировании групп, перед введением (фон), а также на 3, 7, 10, 14, 17, 21, 25 и 30 сутки после введения РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА. Относительный прирост массы тела (ОПМТ) мышей или крыс определяли по формуле (1):

$$\text{ОПМТ} = (M_2 - M_1) / M_1 \times 100\%, \quad (1)$$

где  $M_2$  — масса тела на 30 сутки после введения препарата, а  $M_1$  — масса тела в день его введения.

Оценку потребления корма и воды по количеству съеденного корма и выпитой из поилки воды проводили перед введением препарата за одни сутки (фон), а затем в динамике на 2, 6, 9, 13, 20, 24 и 29 сутки после введения препарата.

В дни проведения исследования в 9:00 в кормушки животных насыпали корм в количестве 100.0 г для мышей и 400.0 г для крыс (с точностью до 0.5 г), а в поилки наливали воду в количестве 100.0 мл для мышей и 400.0 мл для крыс (с точностью до 0.5 мл). Через 24 ч из кормушек и поилок удаляли весь корм и воду и проводили их измерение. Потребление корма группой мышей и крыс, состоящей из 6 особей, рассчитывали по формуле: Количество потребленного корма за сутки (г) = начальная масса корма — масса корма в кормушке, оставшегося через 24 ч. Для расчета потребления корма одним животным количество потребленного корма за сутки делили на 6.

Потребление воды группой мышей и крыс рассчитывали по формуле: Количество выпитой воды за сутки (мл) = начальное количество воды — количество воды в поилке, оставшейся через 24 ч. Для расчета потребления воды, выпитой одним животным, количество выпитой воды за сутки делили на 6.

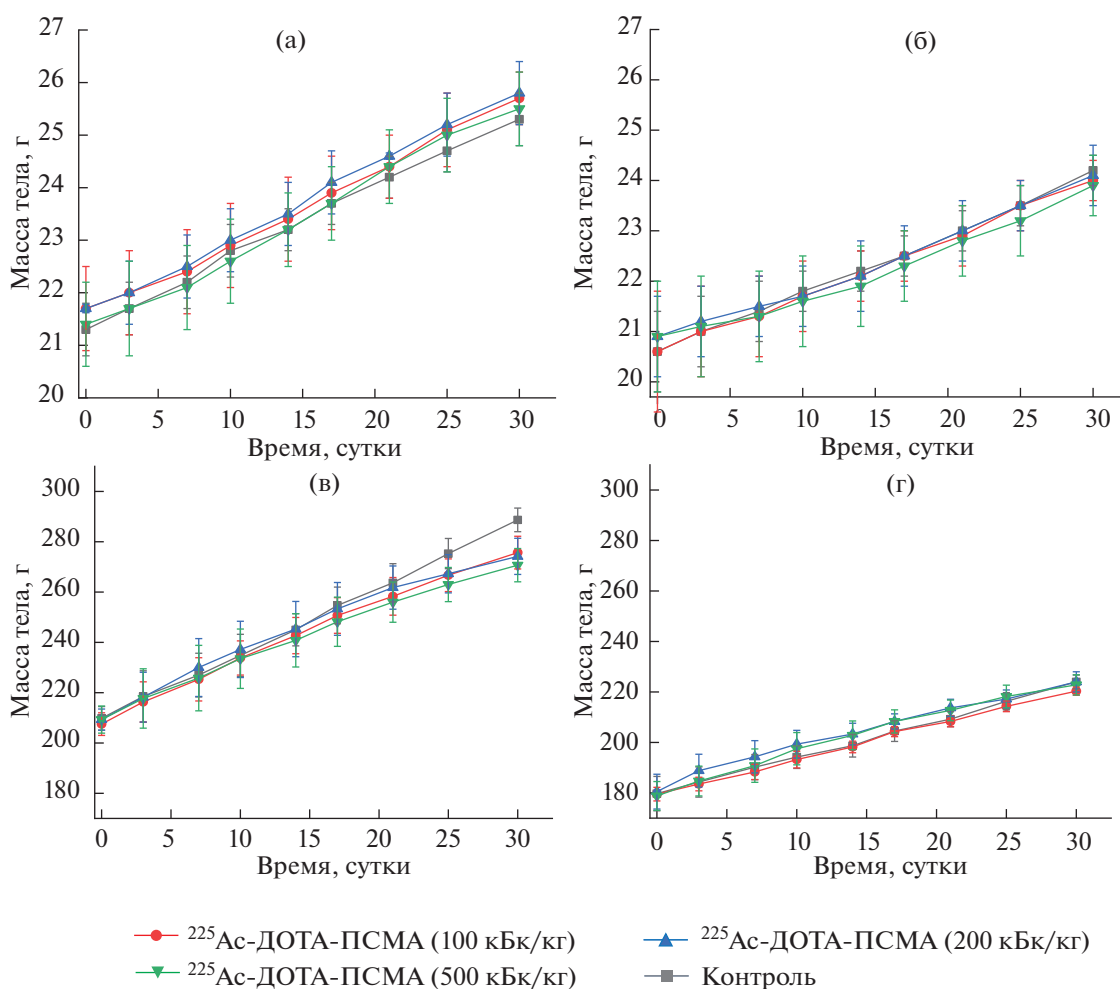
Через 30 суток после внутривенного введения РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА всем животным была проведена аутопсия, в ходе которой оценивали внешнее состояние тела, а также грудной и брюшной полости с органами и тканями. После макроскопического описания извлекали и взвешивали следующие органы: головной мозг, тимус, сердце, легкие, печень, селезенку, почки, надпочечники, семенники у самцов и яичники у самок. Парные органы (почки, надпочечники, семенники и яичники) взвешивались вместе.

Работы с лабораторными животными выполнялись в строгом соответствии с российскими нормами и современными международными биоэтическими стандартами по работе с лабораторными животными [20, 21].

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Рассчитывались следующие параметры: среднее арифметическое значение ( $M$ ), стандартное отклонение ( $\sigma$ ) и стандартная ошибка среднего ( $m$ ). Для оценки межгрупповых различий использовали критерий Краскела–Уоллиса, а также апостериорный Q-критерий Данна для попарных сравнений. Статистически значимыми различия считались в случае  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При однократном введении РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА животным (самцам и самкам) в дозах, равных 100 кБк/кг, 200 кБк/кг и 500 кБк/кг (соответствуют ЭТД, 2 ЭТД и 5 ЭТД), гибель от токсичности отсутствовала. После введения  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА в указанных дозах у животных отмечалось снижение двигательной активности, которое со-



**Рис. 1.** Динамика изменения массы тела у мышей-самцов (а), мышей-самок (б), крыс-самцов (в) и крыс-самок (г). Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ . Подписи к рисунку: ●  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА (100 кБк/кг); ▲  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА (200 кБк/кг); ▼  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА (500 кБк/кг); ■ Контроль.

хранялось в течение суток после введения РФЛП. При дальнейшем наблюдении за животными (30 суток) внешние признаки интоксикации отсутствовали: животные были активны, реакция на человека, тактильные и болевые раздражители были выражены. Потребление корма и воды у животных в опытных и контрольных группах было сопоставимым.

В течение 30 суток после введения наблюдалось равномерное увеличение массы тела животных. У контрольных мышей-самцов прирост массы тела к 30-м суткам наблюдения составил 18.8%, а у мышей-самцов, которым был введен РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА в дозах 100, 200 и 500 кБк/кг, прирост массы тела составил 18.4, 18.9 и 19.2% соответственно.

Мыши-самки, получавшие РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА в аналогичных дозах, несколько медленнее прибавляли в весе по сравнению с самцами:

ОПМТ на 30-е сутки наблюдения в опытных группах составил 16.5, 15.3 и 14.4%, а у мышей-самок контрольной группы – 17.5%.

Аналогичная тенденция наблюдалась и у крыс. Прирост массы тела у самцов контрольной группы составил 37.6%, тогда как у самцов, получавших РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА в дозах 100, 200 и 500 кБк/кг, эти показатели были чуть ниже: 32.9, 31.0 и 29.3% соответственно.

Равномерное увеличение массы тела было отмечено у крыс-самок контрольной и опытных групп (рис. 1). ОПМТ у самок опытных групп, получавших РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА в дозах 100, 200 и 500 кБк/кг, составил соответственно 23.3, 24.1 и 24.6%, что практически идентично приросту массы тела у крыс-самок контрольной группы – 24.7%.

При сравнительном макроскопическом исследовании внутренних органов животных опытных

и контрольных групп патоморфологических изменений не выявлено. При аутопсии животных (мышей и крыс) наблюдали следующее. Внешний вид животных без особенностей. Шерстные покровы и видимые слизистые чистые. При вскрытии грудной и брюшной полости органы расположены правильно, без признаков патологии, серозная оболочка, образующая выстилку брюшной полости, не изменена. Тимус состоял из двух долей округлой уплощенной формы, равномерного серовато-белого цвета. Сердце клиновидной формы, темно-красного цвета, покрыто блестящим эпикардом. Легкие спавшиеся, розовато-белого цвета, равномерной окраски. Слюнные железы без особенностей. Печень равномерного, темно-красного цвета, капсула блестящая, желчный пузырь слегка растянут содержимым. Желудок умеренно заполнен пищевыми массами, кишечник серовато-розового цвета, лимфоидные фолликулы хорошо выражены, толстый кишечник неравномерно растянут формирующимся содержимым. Селезенка темно-коричневого цвета, покрыта блестящей капсулой. Поджелудочная железа розоватого цвета, сосудистый рисунок выражен умеренно. Почки бобовидной формы с блестящей поверхностью, равномерно окрашены в темно-красный цвет. Надпочечники белесого цвета округлой формы. Семенники покрыты блестящей белочной оболочкой. Предстательная железа розового цвета, мягкой эластической консистенции. Яичники бугристые, розоватого цвета. Головной мозг: сосудистый рисунок пинеальной оболочки слабо выражен. Большие полушария и мозжечок равномерного светло-серого цвета.

Установлено, что статистически значимых различий между массами большинства органов самцов и самок опытных групп относительно соответствующего контроля не выявлено. Особый интерес представляли слюнные железы и почки, поскольку именно эти органы экспрессируют ПСМА в повышенных количествах по сравнению с остальными органами, из-за чего проведение РЛТ с радиолигандами, меченными  $^{225}\text{Ac}$ , может стать причиной возникновения токсических эффектов [14, 18, 22].

Так, у мышей-самцов при введении РФЛП в дозах 200 и 500 кБк/кг масса слюнных желез снизилась на 8,4% и 9% по сравнению с контрольной группой ( $p > 0.05$ ). У самок отмечено снижение массы слюнных желез на 15% лишь в группе, получавшей РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА в дозе 500 кБк/кг. У крыс опытных групп изменений массы слюнных желез не наблюдалось, даже у тех, кто получил РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА в максимальной исследуемой дозе 500 кБк/кг. Вероятно, это связано с более низким уровнем ПСМА у крыс по сравнению с человеком и мышью. Так, уровни ПСМА в подчелюстной слюнной железе человека примерно в четыре раза выше по сравнению с

мышью и в 54 раза выше по сравнению с подчелюстной железой крысы [23]. Этим может объясняться отсутствие изменений массы слюнных желез у крыс после инъекции РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА.

Статистически значимого изменения массы почек у животных опытных групп по сравнению с контрольными группами не было отмечено ни у мышей, ни у крыс. Несмотря на экспрессию ПСМА клетками извитых почечных канальцев, нефротоксичность является редким осложнением РЛТ в клинической практике. По данным [24], нефротоксичность 1–2 степени наблюдалась у 14–25% пациентов, получивших РЛТ с  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617, тогда как нефротоксичность 3–4 степени была отмечена лишь у пациентов с исходной почечной недостаточностью [14]. Поэтому в данной работе однократное введение РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА здоровым животным не приводило к значимым изменениям массы почек.

Следует также отметить статистически значимое снижение массы надпочечников и массы яичников в 1,3 раза у самок крыс, получавших РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА в дозе 500 кБк/кг, по сравнению с контрольной группой.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при однократном введении РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА животным в дозах, равных 100, 200 и 500 кБк/кг, было отмечено временное (в течение суток после введения РФЛП) снижение двигательной активности. Других признаков интоксикации или гибели животных не наблюдалось. Отсутствуют различия в чувствительности самцов и самок животных к токсическому действию РФЛП. При аутопсии животных патоморфологических изменений внутренних органов и тканей не выявлено. При введении  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА в дозах 200 и 500 кБк/кг у мышей было выявлено снижение массы слюнных желез на 8–15% по сравнению с контрольной группой ( $p > 0.05$ ). При инъекции у крыс-самок, получавших РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА в дозе 500 кБк/кг, отмечено снижение массы надпочечников и яичников по сравнению с контрольной группой ( $p < 0.05$ ).

По результатам исследования острой токсичности РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА следует считать безопасным для применения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Prostate cancer. Clinical recommendations. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rpzh.pdf> (Accessed 02.04.2024).
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) // Состояние онкологической помощи населению

- России в 2022 году. 2022. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена.
3. Тищенко В.К., Петруев В.М., Власова О.П. и др. // Ядерн. физ. инжинир. 2022. Т. 13 (6). С. 611 [Tishchenko V.K., Petriev V.M., Vlasova O.P., et al. // Phys. At. Nucl. 2022. V. 85 (9). P. 1608–1612].
  4. Yadav M.P., Ballal S., Sahoo R.K., et al. // Am. J. Roentgenol. 2019. V. 213. P. 275–285.
  5. Ahmadzadehfard H., Rahbar K., Baum R.P., et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2021. V. 48. P. 113–122.
  6. Hofman M.S., Violet J., Hicks R.J., et al. // Lancet Oncol. 2018. V. 19. P. 825–833.
  7. Keam S.J. // Mol. Diagn. Ther. 2022. V. 26 (4). P. 467–475.
  8. Крылов В.В., Легкодимова Н.С., Кочетова Т.Ю. и др. // Лучевая диагностика и терапия. 2022. № 4 (13). С. 75–85.
  9. Гелиашивили Т.М., Крылов А.С., Близанов П.И. и др. // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023. Т. 6 (1). С. 88–96.
  10. Selcuk N.A., Beydagi G., Demirci E., et al. // J. Nucl. Med. 2023. V. 64. P. 1574–1580.
  11. Ferrier M.G., Radchenko V. // J. Med. Imaging Radiat. Sci. 2019. V. 50. P. S58–S65.
  12. Juzeniene A., Stenberg V.Y., Bruland O.S., et al. // Cancers. 2021. V. 13. P. 779.
  13. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Rathke H., et al. // J. Nucl. Med. 2018. V. 59 (5). P. 795–802.
  14. Sathekge M., Bruchertseifer F., Vorster M., et al. // J. Nucl. Med. 2020. V. 61 (1). P. 62–69.
  15. Zacherl M.J., Gildehaus F.J., Mittlmeier L., et al. // J. Nucl. Med. 2021. V. 62. P. 669–674.
  16. Lawal I.O., Morgenstern A., Vorster M., et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2022. V. 49 (10). P. 3581–3592.
  17. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Rathke H., et al. // J. Nucl. Med. 2017. V. 58 (10). P. 1624–1631.
  18. Satapathy S., Sood A., Das C.K., et al. // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021. V. 24. P. 880–890.
  19. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Giesel F.L., et al. // J. Nucl. Med. 2016. V. 57. P. 1941–1944.
  20. Методические рекомендации по использованию лабораторных животных для сотрудников ФГБУ “НМИЦ радиологии” МЗ РФ, участвующих в доклинических исследованиях. 2020. Москва: НМИЦ радиологии.
  21. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals, Which Are Used for Experimental or Other Scientific Purposes. 2024. <https://rm.coe.int/168007a6a8>.
  22. Heynickx N., Herrmann K., Vermulen K., et al. // Nucl. Med. Biol. 2021. V. 98–99. P. 30–39.
  23. Roy J., Warner B.M., Basuli F., et al. // Cancer Biother. Radiopharm. 2020. V. 35 (4). P. 284–291.
  24. Yadav M.P., Ballal S., Sahoo R.K., et al. // Theranostics. 2020. V. 10. P. 9364–9377.

## General Toxic Properties of the Radiopharmaceutical $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-PSMA

V. K. Tishchenko<sup>1</sup> \*, A. A. Pankratov<sup>2</sup>, O. P. Vlasova<sup>1, 3</sup>, G. A. Demyashkin<sup>1</sup>, A. V. Fedorova<sup>1</sup>, E. A. Plotnikova<sup>2</sup>, Yu. B. Venediktova<sup>2</sup>, S. P. Orlenko<sup>1</sup>, E. D. Stepchenkova<sup>1</sup>, A. A. Ostroukhov<sup>1</sup>, A. N. Shcherbakova<sup>1</sup>, S. A. Ivanov<sup>1, 4</sup>, and A. D. Kaprin<sup>2, 3, 4</sup>

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

<sup>2</sup> Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 125284 Russia

<sup>3</sup> National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Kaluga region, 249036 Russia

<sup>4</sup> Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, 117198 Russia

\*e-mail: vikshir82@mail.ru

Received June 17, 2024; revised June 17, 2024; accepted June 18, 2024

**Abstract**—Radiopharmaceuticals, which are targeted prostate-specific membrane antigen (PSMA), are highly promising for radioligand therapy of prostate cancer. The aim of this work was to study the general toxic properties of radiopharmaceutical  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-PSMA after its single intravenous administration to animals (“acute” toxicity). It was shown that administration of  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-PSMA to mice and rats (male and female) at doses 100, 200 and 500 kBq/kg was adequately undergone by the animals. No significant signs of intoxication or animal death were observed. No pathomorphological changes of organs and tissues were revealed at autopsy of animals. In mice treated with  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-PSMA at doses of 200 and 500 kBq/kg a decrease of salivary gland weight by 8–15% was observed when compared with the control group ( $p > 0.05$ ).

**Keywords:** actinium-225, prostate-specific membrane antigen (PSMA), prostate cancer, radioligand therapy, “acute” toxicity