



© А.А. Медведева<sup>1,3</sup>, В.И. Чернов<sup>1,3</sup>, Р.В. Зельчан<sup>1,3</sup>, А.Н. Рыбина<sup>1,3</sup>,  
 О.Д. Брагина<sup>1,3</sup>, О.С. Зebbеева<sup>2</sup>

## Безопасность применения, фармакокинетика и дозиметрические характеристики радиофармацевтического препарата [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-ПСМА

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

<sup>2</sup>Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, Российская Федерация

© Anna A. Medvedeva<sup>1,3</sup>, Vladimir I. Chernov<sup>1,3</sup>, Roman V. Zelchan<sup>1,3</sup>, Anastasia N. Rybina<sup>1,3</sup>,  
 Olga D. Bragina<sup>1,3</sup>, Olga S. Zebzeeva<sup>2</sup>

## Safety of Use, Pharmacokinetics and Dosimetric Characteristics of the Radiopharmaceutical [<sup>99m</sup>Tc]Tc- HYNIC-PSMA

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

<sup>2</sup>Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, the Russian Federation

<sup>3</sup>Tomsk Polytechnic University, Tomsk, the Russian Federation

**Введение.** В последние годы наблюдается значительный интерес к созданию радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), меченых <sup>99m</sup>Tc, на основе низкомолекулярных ингибиторов ПСМА для визуализации опухолей предстательной железы.

**Цель.** Оценка безопасности применения, фармакокинетики и дозиметрических характеристик РФЛП [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-ПСМА.

**Материалы и методы.** В исследование включено 10 больных раком предстательной железы (РПЖ) T<sub>1-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0-1</sub> стадий. Радиофармацевтический лекарственный препарат [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-ПСМА вводился внутривенно болюсно в дозе 649,6 ± 70,7 МБк. Больные находились под динамическим наблюдением в течение 48 ч. после введения РФЛП с контролем лабораторных и клинических данных. Радионуклидное исследование проводилось на гамма-камере Symbia Intevo Bold (Siemens) в режиме Wholebody через 2, 4, 6 и 24 ч. после введения РФЛП, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с КТ (ОФЭКТ/КТ) выполнялась через 2 ч. после введения индикатора. По данным постпроцессинговой обработки анализировался уровень аккумуляции РФЛП в основных органах. Поглощенные дозы вычислялись программой OLINDA/EXM 1.1.

**Результаты.** Было показано, что [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-ПСМА хорошо переносится пациентами, не было обнаружено патологически значимых изменений клинических лабораторных анализов. Период полувыведения РФЛП из плазмы крови составил 2,7 ч. Дозиметрические исследования показали, что основными критическими органами при использовании изучаемого РФЛП являются почки. Эффективная доза облучения пациентов при однократном внутривенном введении РФЛП составила 0,004 ± 0,0005 мЗв/МБк, а эквивалентная эффективная доза — 0,00748 ± 0,00014 мЗв/МБк. Показано, что ОФЭКТ/КТ с [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-ПСМА

**Introduction.** In recent years, there has been considerable interest in the development of <sup>99m</sup>Tc-labelled radiopharmaceuticals based on small-molecule PSMA inhibitors for prostate tumor imaging.

**Aim.** Evaluation of the safety, pharmacokinetics and dosimetric characteristics of the radiopharmaceutical [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-PSMA.

**Materials and methods.** The study included 10 patients with prostate cancer (PC) stages T<sub>1-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0-1</sub>. The radiopharmaceutical [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-PSMA was administered intravenously as a bolus at a dose of 649.6 ± 70.7 MBq. Patients were dynamically followed for 48 hours after radiopharmaceutical administration, with laboratory and clinical data checked. The radionuclide study was performed on a Symbia Intevo Bold gamma camera (Siemens) in whole-body mode 2, 4, 6 and 24 hours after radiopharmaceutical administration, and single-photon emission computed tomography combined with CT (SPECT/CT) 2 hours after radiopharmaceutical administration. Based on the post-processing data, the level of radiopharmaceutical accumulation in the main organs was analyzed. Absorbed doses were calculated using the OLINDA/EXM 1.1 program.

**Results.** It was shown that [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-PSMA was well tolerated by the patients and no pathologically significant changes in clinical laboratory tests were detected. The half-life of the radiopharmaceutical in the blood was 2.7 hours. Dosimetric studies showed that the kidneys were the main critical organs. The effective radiation dose to patients for a single intravenous administration of the radiopharmaceutical was 0.004 ± 0.0005 mSv/MBq, the equivalent effective dose was 0.00748 ± 0.00014 mSv/MBq. It was shown that SPECT/CT with [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-PSMA allows visualization of PSMA-positive prostate tumors, regional and distant metastases of prostate cancer.

позволяет визуализировать ПСМА-позитивные опухоли предстательной железы, регионарные и отдаленные метастазы РПЖ.

**Заключение.** Полученные данные демонстрируют схожесть фармакокинетических параметров и дозовых нагрузок [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HYNIC-ПСМА с другими РФЛП на основе ПСМА-лигандов для ОФЭКТ-визуализации. Для оценки диагностической эффективности ОФЭКТ/КТ с [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HYNIC-ПСМА необходимо проведение дальнейших клинических исследований.

**Ключевые слова:** радионуклидная диагностика; рак предстательной железы;  $^{99m}\text{Tc}$ , ПСМА; фармакокинетика; дозиметрия

**Для цитирования:** Медведева А.А., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Рыбина А.Н., Брагина О.Д., Зебзеева О.С. Безопасность применения, фармакокинетика и дозиметрические характеристики радиофармацевтического препарата [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HYNIC-ПСМА. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (1): 117-127.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2175



## Введение

Рост интереса к радионуклидной диагностике с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в последние десятилетия связан как с большей доступностью аппаратуры для ОФЭКТ/КТ, по сравнению с ПЭТ/КТ, так и со значительными ее техническими усовершенствованиями, в т. ч. и внедрением современного программного обеспечения с возможностью количественного анализа. Относительно меньшие финансовые затраты на ОФЭКТ/КТ диагностику, отработанная логистика работы с генераторами  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ , оптимальные физические свойства  $^{99m}\text{Tc}$ , позволяющие, в т. ч., максимально просто осуществлять приготовление радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) в условиях клиники с помощью готовых наборов — все это делает этот метод более доступным для потребителя [1].

Эти факторы являются стимулом для значительного прогресса в создании РФЛП, меченых  $^{99m}\text{Tc}$  [2, 3, 4, 5, 6]. Данная тенденция коснулась также и РФЛП на основе ингибиторов простат-специфического мембранного антигена (ПСМА) [7, 8, 9]. Учитывая тот факт, что злокачественные опухоли предстательной железы как первичные, так и метастатические, часто сопровождаются гиперэкспрессией ПСМА, в настоящее время этот рецептор считается важной мишенью для визуализации и терапии рака предстательной железы (РПЖ) с помощью специфичных к нему молекул [8, 10, 22]. Наибольший интерес относительно разработок подобных РФЛП представляют низкомолекулярные ингибиторы ПСМА. Результаты опубликованных исследований говорят о том, что эти РФЛП характеризуются быстрым элиминированием из крови, интенсивным проникновением в опухоль, быстрой экскрецией с мочой, обеспечивая таким образом

**Conclusion.** The data obtained demonstrate that the pharmacokinetic parameters and dose loads of [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HYNIC-PSMA are similar to other PSMA ligand-based radiopharmaceuticals for SPECT imaging. Further clinical studies are needed to evaluate the diagnostic efficacy of SPECT/CT with [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HYNIC-PSMA.

**Keywords:** radionuclide diagnostics; prostate cancer;  $^{99m}\text{Tc}$ ; PSMA; pharmacokinetics; dosimetry

**For Citation:** Anna A. Medvedeva, Vladimir I. Chernov, Roman V. Zelchan, Anastasia N. Rybina, Olga D. Bragina, Olga S. Zebzeeva. Safety of use, pharmacokinetics and dosimetric characteristics of the radiopharmaceutical [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HYNIC-PSMA. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 117-127. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2175

высокую контрастность ОФЭКТ-изображений и демонстрируя значимый диагностический потенциал, особенно при высоких концентрациях ПСА [11]. Наиболее изученными сегодня являются соединения на основе производных мочевины, для которых характерна зависимость свойств РФЛП (аффинность, фармакокинетика, фармакодинамика) от структуры соединения и химической природы каждого фрагмента — ПСМА-связывающего мотива, линкера и хелатора [7, 12].

Многочисленными исследованиями показано, что выбор хелатора является важным фармакокинетическим фактором при разработке меченых  $^{99m}\text{Tc}$  радиофармацевтических препаратов, нацеленных на ПСМА. Использование в качестве хелатора HYNIC (6-гидразиноникотиновая кислота) дает возможность относительно простого синтеза РФЛП с высокой радиохимической чистотой без необходимости дальнейшей очистки, что крайне удобно в клинических условиях [13]. Одним из РФЛП на основе ингибитора ПСМА, где используется данный хелатор, является  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNICLys(Nal)-Urea-Glu ([ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA) [14]. Первые исследования показали его высокую стабильность в крови, активное поглощение опухолью и быструю элиминацию из крови через почки [14, 15]. Полученные результаты продемонстрировали достаточно высокое соотношение опухоль/фон, по сравнению с другими лигандами ПСМА, мечеными  $^{99m}\text{Tc}$  [16, 17]. Были также проведены исследования по сравнению диагностической эффективности ОФЭКТ/КТ с [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA и ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 [18]. Так, например, было показано, что на ОФЭКТ/КТ с [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA визуализировались все лимфатические узлы (ЛУ) размером более 10 мм и только 28 % ЛУ размером менее 10 мм. При сравнении полуколичественных

данных ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA и ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 статистически значимых различий накопления РФЛП в ЛУ выявлено не было [19].

В Томском политехническом университете совместно с НИИ онкологии Томского НИМЦ был разработан аналог  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA —  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-PSMA. Были проведены его доклинические исследования, полученные результаты позволили перейти к первой фазе клинических исследований. Целью данной работы была оценка фармакокинетики  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-PSMA, безопасности и переносимости его применения, расчет дозиметрических показателей, а также изучение возможности его использования для ОФЭКТ-визуализации ПСМА-позитивных злокачественных опухолей предстательной железы.

### Материалы и методы

Исследование проведено на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ и одобрено локальным биоэтическим комитетом (протокол № 17 от 21 июля 2023 г.). В исследование было включено 10 больных раком предстательной железы  $\text{T}_{1-4}\text{N}_{0-3}\text{M}_{0-1}$ , подписавших информированное согласие. Критериями включения являлись следующие: морфологически верифицированный диагноз РПЖ, нормальные гематологические, почечные и печеночные показатели, удовлетворительное общее состояние пациента с оценкой по системе ECOG - 0–1 балл с возможностью пройти весь объем запланированных диагностических исследований. Критерии исключения: вторая локализация опухолевого процесса, подтвержденная ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, наличие эпицисто- или нефростомы.

Всем пациентам было выполнено стандартное клинико-инструментальное обследование, включающее измерение уровня простат-специфического антигена (ПСА), биопсию простаты с гистологическим исследованием, магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза, по показаниям — МРТ брюшной полости, компьютерную томографию (КТ) грудной клетки, остеосцинтиграфию.

Радиофармацевтический лекарственный препарат  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-PSMA готовился в асептических условиях непосредственно перед введением. Радиохимическая чистота РФЛП составляла 98–99 %, введение пациентам осуществлялось внутривенно болюсно в дозе  $649,6 \pm 70,7$  МБк.

Больные находились под динамическим наблюдением в течение 48 ч. после введения РФЛП. До введения  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-PSMA и в течение времени наблюдения пациентам про-

водили измерение частоты сердечных сокращений, температуры тела, артериального давления (АД), ЭКГ. Лабораторное исследование общего, биохимического анализа крови, общего анализа мочи выполнялось также до введения РФЛП, через 48 ч. и 7 дней после инъекции.

Радионуклидное исследование проводилось на гамма-камере Symbia Intevo Bold (Siemens) в режиме Wholebody через 2, 4, 6 и 24 ч. после внутривенного введения РФЛП со скоростью сканирования 12 см/мин, матрицей  $1024 \times 256$  пикселей. Для регистрации изображений использовали низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения. Мультимодальное исследование в объеме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с КТ (ОФЭКТ/КТ) для оценки первоначальной функциональной пригодности РФЛП выполнялось только на одной временной точке — 2 ч. после введения индикатора. Для сбора изображений с помощью ОФЭКТ использовались следующие параметры: 60 проекций по 20 с. каждая, матрица —  $256 \times 256$  пикселей.

Полученные данные подвергались постпроцессинговой обработке с использованием специализированного пакета программ Syngo\_via (Siemens). Анализировался уровень аккумуляции РФЛП в основных органах и тканях путем обведения «зоны интереса» (region of interest, ROI) на планарных изображениях в передней и задней проекциях (для каждой области интереса вычислялось среднее геометрическое количество импульсов через 2, 4, 6 и 24 ч.). Биораспределение  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-PSMA определяли в процентах — накопление РФЛП в «зонах интереса» к общему счету в обеих проекциях. Для проведения квантификации использовался наполненный водой фантом с известной активностью  $^{99m}\text{Tc}$  (в сочетании с поправкой Чанга). Для оценки кинетики крови область интереса располагалась над сердцем. Данные аппроксимировали одной экспоненциальной функцией, а время пребывания рассчитывалось с помощью Prism 8 (GraphPad Software, LLC). Поглощенные дозы вычислялись программой OLINDA/EXM 1.1 с использованием фантома взрослого мужчины. Статистический анализ проводился в программе Statistica 10.0 (StatSoft). Нормальность распределения данных оценивалась с использованием критерия Шапиро – Уилка, статистические данные представлены как средние значения со стандартными отклонениями.

### Результаты

После однократного внутривенного болюсного введения  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-PSMA измерение температуры тела, частоты сердечных сокраще-

ний и артериального давления, анализ данных ЭКГ не показали каких-либо значимых отклонений от нормы при динамическом наблюдении в определенные промежутки времени. Также не было обнаружено патологически значимых изменений клинических лабораторных анализов, не зафиксировано жалоб на самочувствие, каких-либо побочных реакций у обследуемых пациентов.

Выполненные исследования по изучению фармакокинетических характеристик  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$  показали, что после однократного внутривенного введения РФЛП достаточно

быстро покидает кровеносное русло, его период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) из плазмы крови по данным непрямой радиометрии составил 2,7 ч. (рис. 1).

Фармакокинетические параметры определялись исходя из уровня аккумуляции РФЛП в основных органах и тканях на планарных изображениях через 2, 4, 6 и 24 ч. (рис. 2). При анализе биологического распределения были выявлены органы и ткани с наиболее интенсивным накоплением  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$  в выбранных временных точках после введения РФЛП (табл. 1, 2).

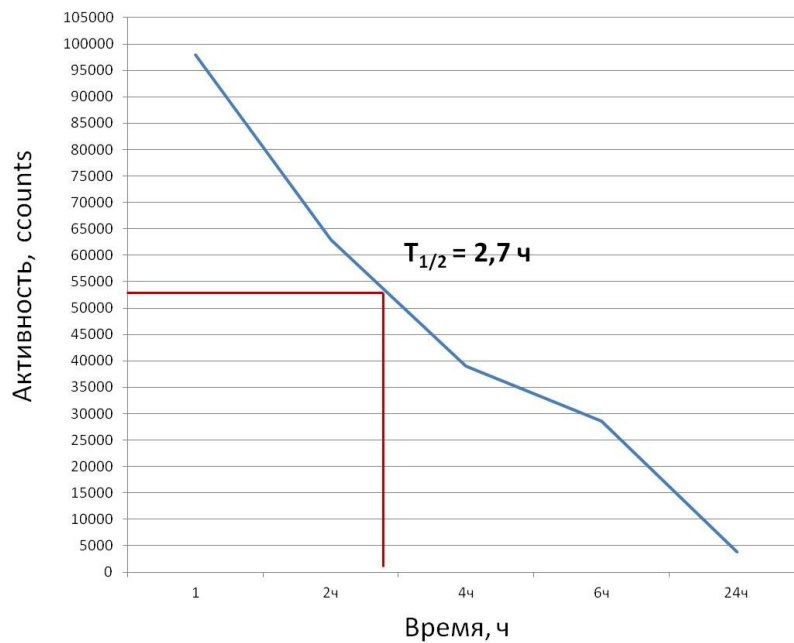


Рис. 1. Динамика выведения  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$  из плазмы крови пациентов. Результаты получены на основании радиометрии проекции сердца, по данным планарного исследования

Fig. 1. Dynamics of  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$  elimination from the blood plasma of patients. The results were obtained based on radiometry of the projection of the heart.

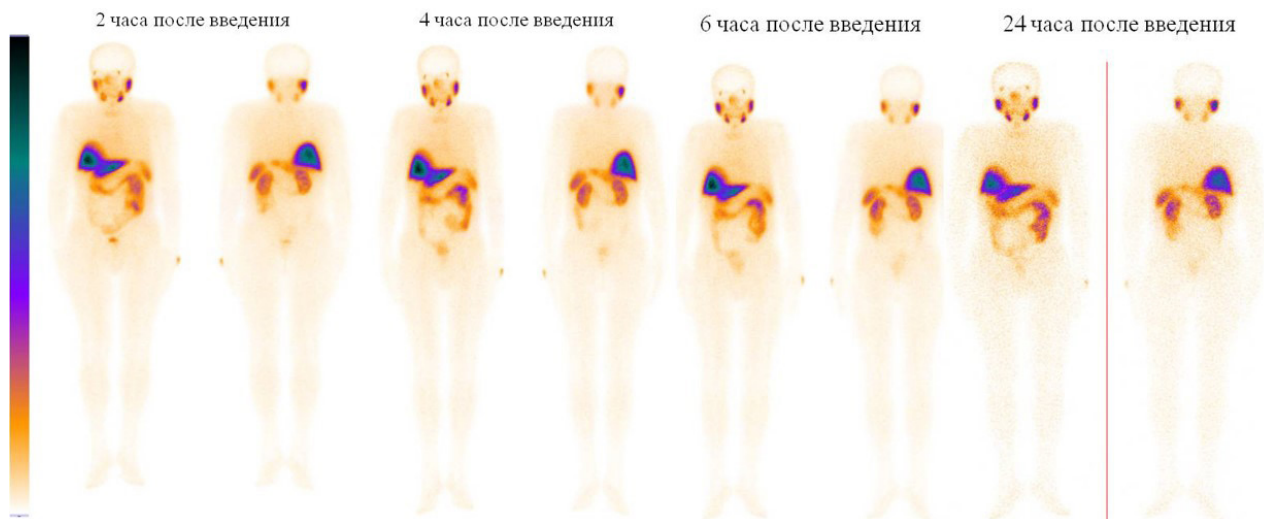


Рис. 2. Планарная сцинтиграфия (передняя и задняя проекции) больного раком предстательной железы через 2, 4, 6 и 24 ч. после инъекции  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$

Fig. 2. Planar scintigraphy (anterior and posterior projections) of a patient with prostate cancer 2, 4, 6 and 24 hours after injection of  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$

**Таблица 1. Накопление  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$  в органах с наибольшим захватом, по данным планарной сцинтиграфии (число импульсов/орган)**

Органы	2 часа	4 часа	6 часов	24 часа
Почки	140177 ± 51502	113462 ± 46481	88805 ± 34227	10373 ± 987
Печень	739234 ± 349545	574184 ± 256871	401959 ± 186403	19969 ± 5768
Поджелудочная железа	52348 ± 24857	31969 ± 7917	24106 ± 5982	2199 ± 1402
Селезенка	124013 ± 114103	106567 ± 98612	66838 ± 43871	5704 ± 2301
Нисходящий отдел толстой кишки	61955,75 ± 25842	43780,75 ± 20243	26019 ± 11659	3283 ± 1012
Тонкий кишечник	75248,5 ± 11290	60760,75 ± 14815	43198 ± 22339	4891 ± 2228
Мочевой пузырь	62694 ± 35894	34944 ± 13438	20324 ± 8406	6395 ± 3059
Слюнные железы	29908,25 ± 16795	22983,5 ± 12959	16124,25 ± 8933	3230 ± 1114
Все тело	3984557 ± 3991256	2990762 ± 279968	2239909 ± 222957	251027 ± 101255

**Table 1. Accumulation of  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$  in highest uptake organs by planar scintigraphy (number of counts/organ)**

Organs	2 hours	4 hours	6 hours	24 hours
Kidneys	140,177 ± 51,502	113,462 ± 46,481	88,805 ± 34,227	10,373 ± 987
Liver	739,234 ± 349,545	574,184 ± 256,871	401,959 ± 186,403	19,969 ± 5,768
Pancreas	52,348 ± 24,857	31,969 ± 7,917	24,106 ± 5,982	2,199 ± 1,402
Spleen	124,013 ± 114,103	106,567 ± 98,612	66,838 ± 43,871	5,704 ± 2,301
Descending colon	61,955.75 ± 25,842	43,780.75 ± 20,243	26,019 ± 11,659	3,283 ± 1,012
Small intestine	75,248.5 ± 11,290	60,760.75 ± 14,815	43,198 ± 22,339	4,891 ± 2,228
Bladder	62,694 ± 35,894	34,944 ± 13,438	20,324 ± 8,406	6,395 ± 3,059
Salivary glands	29,908.25 ± 16,795	22,983.5 ± 12,959	16,124.25 ± 8,933	3,230 ± 1,114
Whole body	3,984,557 ± 3,991,256	2,990,762 ± 279,968	2,239,909 ± 222,957	251,027 ± 101,255

**Таблица 2. Накопление  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$  в органах с наибольшим захватом, по данным планарной сцинтиграфии (%ИД/орган)**

Органы	2 часа	4 часа	6 часов	24 часа
Почки	3,8 ± 1,2	3,7 ± 1,4	3,1 ± 0,7	2,1 ± 0,8
Печень	20 ± 1,5	19,2 ± 2,1	7,9 ± 3,1	0,54 ± 0,2
Поджелудочная железа	1,4 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,5	0,04 ± 0,02
Селезенка	3,4 ± 1,6	3,6 ± 1,8	3,0 ± 1,2	0,16 ± 0,05
Нисходящий отдел толстой кишки	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,4	1,2 ± 0,2	0,2 ± 0,08
Тонкий кишечник	1,9 ± 0,4	2,0 ± 0,3	1,8 ± 0,4	0,2 ± 0,08
Мочевой пузырь	1,7 ± 0,8	1,7 ± 0,9	1,6 ± 0,8	0,16 ± 0,3
Слюнные железы	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,08 ± 0,02

Примечание: %ИД/орган — процент от введенной дозы на орган.

**Table 2. Accumulation of  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$  in organs with the highest uptake according to planar scintigraphy (%ID/organ)**

Organs	2 hours	4 hours	6 hours	24 hours
Kidneys	3.8 ± 1.2	3.7 ± 1.4	3.1 ± 0.7	2.1 ± 0.8
Liver	20 ± 1.5	19.2 ± 2.1	7.9 ± 3.1	0.54 ± 0.2
Pancreas	1.4 ± 0.3	1.1 ± 0.4	1.1 ± 0.5	0.04 ± 0.02
Spleen	3.4 ± 1.6	3.6 ± 1.8	3.0 ± 1.2	0.16 ± 0.05
Descending colon	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.4	1.2 ± 0.2	0.2 ± 0.08
Small intestine	1.9 ± 0.4	2.0 ± 0.3	1.8 ± 0.4	0.2 ± 0.08
Bladder	1.7 ± 0.8	1.7 ± 0.9	1.6 ± 0.8	0.16 ± 0.3
Salivary glands	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.08 ± 0.02

Note: %ID/organ — percentage of dose administered per organ.

Полученные результаты показали, что наиболее интенсивно [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-PSMA накапливался в печени, почках и селезенке. Относительно высокое накопление РФЛП в указанных органах обусловлено физиологическими особенностями распределения (за счет наличия высокой экспрессии рецепторов ПСМА). Достаточно умеренное накопление препарата было выявлено в поджелудочной железе, нисходящем отделе толстой кишки, тонком кишечнике. Определяется физиологическая аккумуляция исследуемого РФЛП в слюнных железах. Анализ данных демонстрирует, что [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-PSMA элиминируется из организма в основном через почки. Несмотря на относительно высокий уровень накопления РФЛП в печени гепатобилиарная система вносит минимальный вклад в его элиминацию.

На основании полученных данных о физиологическом распределении исследуемого РФЛП в организме пациентов были рассчитаны дозовые нагрузки и определены основные критические органы (табл. 3). Расчет поглощенных доз показал, что наибольшая абсорбционная доза

зафиксирована в почках ( $0,0968 \pm 0,0027$  мГр/МБк), которые и являются основными критическими органами при использовании [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-PSMA у больных РПЖ. Умеренная поглощенная доза определялась в печени, желчном пузыре, желудке, поджелудочной железе, селезенке и стенке мочевого пузыря. Минимальные поглощенные дозы при внутривенном введении [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-PSMA у пациентов отмечаются в головном мозге, восходящем отделе толстой кишки, яичках. Эффективная доза облучения пациентов при однократном внутривенном введении РФЛП составила  $0,004 \pm 0,0005$  мЗв/МБк, а эквивалентная эффективная доза —  $0,00748 \pm 0,00014$  мЗв/МБк.

У 4 пациентов из обследованных в анамнезе было проведено радикальное лечение первичной опухоли в объеме либо простатэктомии (n = 2), либо дистанционной лучевой терапии (n = 2), по результатам динамического наблюдения данных за рецидив заболевания, продолженный рост опухоли получено не было, накопления [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-PSMA в ложе предстательной железы (ПЖ) также не наблюдалось. У 6 пациентов

**Таблица 3. Поглощенные дозы радиации в органах и тканях после инъекции [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-PSMA у больных раком предстательной железы**

Органы и ткани	Поглощенная доза (мГр/МБк)
Головной мозг	$0,000111 \pm 0,00001$
Щитовидная железа	$0,000367 \pm 0,000018$
Тимус	$0,000331 \pm 0,00002$
Сердце	$0,000858 \pm 0,00022$
Молочные железы	$0,000289 \pm 0,00011$
Легкие	$0,000710 \pm 0,00011$
Надпочечники	$0,00559 \pm 0,00002$
Желудок	$0,00217 \pm 0,00006$
Желчный пузырь	$0,00334 \pm 0,00012$
Восходящий отдел толстой кишки	$0,000665 \pm 0,000013$
Тонкая кишка	$0,00195 \pm 0,00004$
Нисходящий отдел толстой кишки	$0,00185 \pm 0,00014$
Печень	$0,00272 \pm 0,00015$
Поджелудочная железа	$0,00394 \pm 0,00018$
Почки	$0,0968 \pm 0,0027$
Селезенка	$0,00516 \pm 0,00022$
Мышцы	$0,000921 \pm 0,000001$
Красный костный мозг	$0,00148 \pm 0,00002$
Кожа	$0,000403 \pm 0,000011$
Семенники	$0,000198 \pm 0,000002$
Стенка мочевого пузыря	$0,00373 \pm 0,00031$
Предстательная железа	$0,000749 \pm 0,000017$
Все тело	$0,00140 \pm 0,00025$
Эффективная эквивалентная доза (мЗв/МБк)	$0,00748 \pm 0,00014$
Эффективная доза (мЗв/МБк)	$0,004 \pm 0,0005$

**Table 3. Absorbed radiation doses in organs and tissues after injection of [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-PSMA in patients with prostate cancer**

Organs and Tissues	Absorbed Dose (mGy/MBq)
Brain	0.000111 ± 0.00001
Thyroid gland	0.000367 ± 0.000018
Thymus	0.000331 ± 0.00002
Heart	0.000858 ± 0.00022
Mammary glands	0.000289 ± 0.00011
Lungs	0.000710 ± 0.00011
Adrenal glands	0.00559 ± 0.00002
Stomach	0.00217 ± 0.00006
Gallbladder	0.00334 ± 0.00012
Ascending colon	0.000665 ± 0.000013
Small intestine	0.00195 ± 0.00004
Descending colon	0.00185 ± 0.00014
Liver	0.00272 ± 0.00015
Pancreas	0.00394 ± 0.00018
Kidneys	0.0968 ± 0.0027
Spleen	0.00516 ± 0.00022
Muscles	0.000921 ± 0.000001
Red bone marrow	0.00148 ± 0.00002
Skin	0.000403 ± 0.000011
Testes	0.000198 ± 0.000002
Urinary bladder wall	0.00373 ± 0.00031
Prostate gland	0.000749 ± 0.000017
Whole body	0.00140 ± 0.00025
Effective Equivalent Dose (mSv/MBq)	0.00748 ± 0.00014
Effective Dose (mSv/MBq)	0.004 ± 0.0005

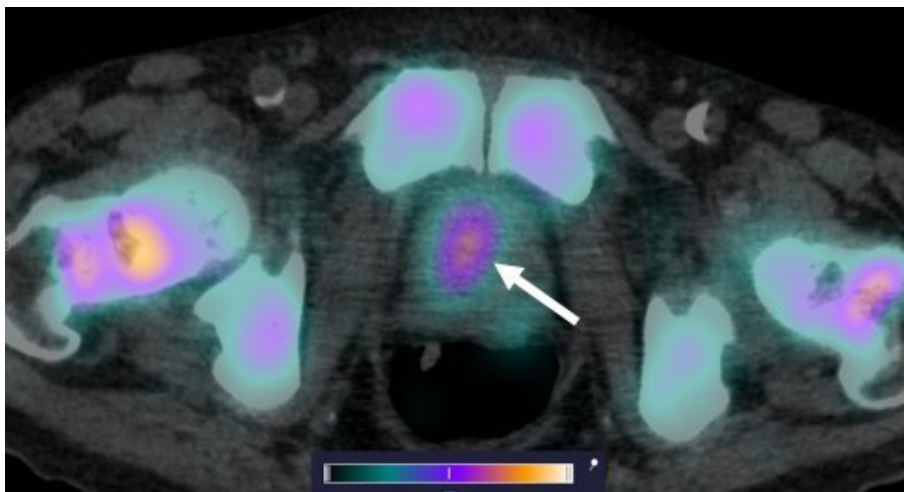


Рис. 3. ОФЭКТ/КТ изображение больного раком предстательной железы через 2 ч. после инъекции [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-PSMA. На ОФЭКТ-КТ-изображении стрелкой отмечено накопление РФЛП в предстательной железе (SUV<sub>max</sub> 10,68). В костных структурах на уровне сканирования также визуализируется накопление РФЛП

Fig. 3. SPECT/CT image of a prostate cancer patient 2 hours after injection of [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-PSMA. Accumulation of radiopharmaceutical in the prostate is indicated by the arrow (SUV<sub>max</sub> 10.68). Accumulation of radiopharmaceutical is also visualized in bone structures at the scanning level

ПЖ не была удалена, у одного из этих пациентов начата антиандрогенная терапия, еще у одного пациента диагностировано прогрессирование заболевания после 2 линии терапии — у всех больных отмечалось очаговое накопление РФЛП в предстательной железе (рис. 3). Для количественной оценки интенсивности накопления индикатора использовался показатель стандартизированного уровня накопления (SUV, the standardized uptake value). Средние значения SUV<sub>max</sub> в проекции предстательной железы составили  $6,575 \pm 2,307$ .

У 4 пациентов, вошедших в исследование, по данным референсных методов исследования, было выявлено метастатическое поражение костных структур, у 2 пациентов — поражение ЛУ. Накопление  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$  в патологических участках отмечалось у 3 больных с костными метастазами (SUV<sub>max</sub> по всем костным очагам  $28,57 \pm 16,09$ ) и у одного пациента с поражением ЛУ (SUV<sub>max</sub>  $15,32 \pm 8,11$ ). Примеры накопления  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$  в ПСМА-положительных костных и лимфогенных метастазах представлены на рис. 4, 5.

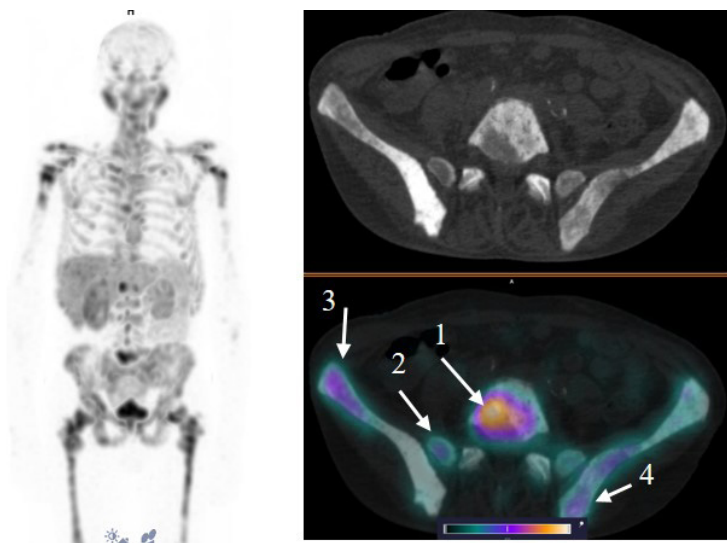


Рис. 4. MIP-реконструкция, КТ и совмещенное ОФЭКТ/КТ изображение больного кастрат-резистентным раком предстательной железы с множественными метастазами в кости через 2 ч. после инъекции  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$ . На ОФЭКТ-КТ-изображении стрелкой отмечено накопление РФЛП в патологических очагах: L5 (1) SUV<sub>max</sub> 22,8; боковые массы крестца справа (2) SUV<sub>max</sub> 9,7; подвздошная кость справа (3) SUV<sub>max</sub> 13,4; подвздошная кость слева (4) SUV<sub>max</sub> 10,4

Fig. 4. MIP reconstruction, CT and SPECT/CT image of a patient with castrate-resistant prostate cancer with multiple bone metastases 2 hours after injection of  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$ . Accumulation of radiopharmaceutical in the pathological areas is indicated by the arrow on the SPECT-CT image: L5 (1) SUV<sub>max</sub> 22.8; lateral masses of the sacrum on the right (2) SUV<sub>max</sub> 9.7; ilium on the right (3) SUV<sub>max</sub> 13.4; ilium on the left (4) SUV<sub>max</sub> 10.4

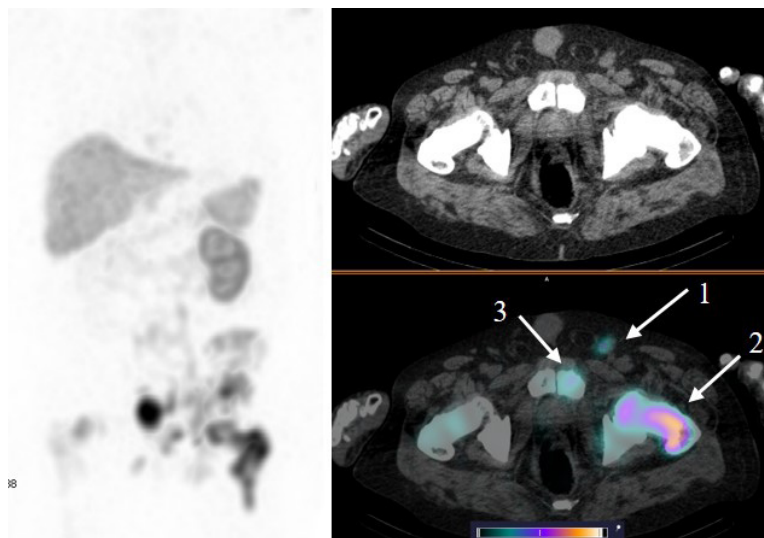


Рис. 5. MIP-реконструкция, КТ и совмещенное ОФЭКТ/КТ изображение больного раком предстательной железы с множественными метастазами в кости и лимфатические узлы малого таза через 2 ч. после инъекции  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$ . На ОФЭКТ-КТ-изображении стрелкой отмечено накопление РФЛП в паховом лимфатическом узле слева (1) SUV<sub>max</sub> 22; бедренной кости слева (2) SUV<sub>max</sub> 53; лонной кости слева (3) SUV<sub>max</sub> 22,8

Fig. 5. MIP reconstruction, CT and SPECT/CT image of a patient with prostate cancer with multiple metastases to bones and pelvic lymph nodes 2 hours after injection of  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$ . Accumulation of radiopharmaceutical in the pathological areas is indicated by the arrow on the SPECT-CT image: inguinal lymph node on the left (1) SUV<sub>max</sub> 22; femur on the left (2) SUV<sub>max</sub> 53; pubic bone on the left (3) SUV<sub>max</sub> 22.8



## Обсуждение

Несмотря на широкую доступность изотопов для ПЭТ-диагностики  $^{99m}\text{Tc}$  остается радионуклидом выбора для разработки диагностических радиофармпрепаратов в большинстве развивающихся стран. Многочисленные исследования показывают, что этот радионуклид характеризуется оптимальной химической структурой для включения в биологические таргетные агенты [1]. Публикации, касающиеся ингибиторов ПСМА, меченных  $^{99m}\text{Tc}$ , содержащих в своей структуре карбонильную систему в качестве хелатора для связывания радионуклида, были выпущены более десяти лет назад [20, 21]. Однако указанные препараты отличались неоптимальными диагностическими характеристиками, в частности медленной фармакокинетикой, высоким поглощением печенью и медленным выведением из желудочно-кишечного тракта, что явилось причиной поиска возможностей улучшения биораспределения и фармакокинетики подобных РФЛП. К настоящему времени для включения этого радионуклида в биотаргетные препараты доступен ряд хорошо известных хелатирующих агентов и многочисленными исследованиями показано, что изменение хелатора может приводить к значительным изменениям в паттерне биораспределения РФЛП [22, 23, 24]. Одним из наиболее эффективных бифункциональных хелаторов для связывания  $^{99m}\text{Tc}$  с ингибиторами ПСМА на сегодняшний день считается HYNIC [12, 13, 14, 25, 26].

В данной работе представлены результаты первой фазы клинических исследований радиофармацевтического лекарственного препарата [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HYNIC-PSMA, который является аналогом [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA. Анализ полученных результатов показал, что [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HYNIC-PSMA хорошо переносится пациентами, не вызывает побочных эффектов после однократного применения. Как и большинство низкомолекулярных ингибиторов ПСМА, меченных  $^{99m}\text{Tc}$ , изучаемый РФЛП выводится почками, что, в какой-то мере, может ограничивать адекватную оценку местно-распространенного процесса у больных РПЖ. Фармакодинамика [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HYNIC-PSMA характеризуется относительно быстрой элиминацией из кровяного русла — период полувыведения РФЛП из плазмы крови, по данным исследования, составил 2,7 ч. Дозиметрические исследования показали, что основными критическими органами при использовании изучаемого РФЛП являются почки, в которых зафиксирована наибольшая абсорбционная доза —  $0,0968 \pm 0,0027$  мГр/МБк. Эффектив-

ная доза облучения для [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HYNIC-PSMA ( $0,004 \pm 0,0005$  мЗв/МБк) сопоставима с таковыми для других РФЛП, меченых  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA I&S —  $0,0052$  мЗв/МБк;  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-PSMA-T4 —  $0,0075$  мЗв/МБк) и существенно ниже, чем для ингибиторов ПСМА, меченных  $^{68}\text{Ga}$  или  $^{18}\text{F}$  ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 —  $0,0236$ ;  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 —  $0,022$  мЗв/МБк) [27].

Необходимо еще раз подчеркнуть, что метод ОФЭКТ с использованием РФЛП, меченных  $^{99m}\text{Tc}$ , по-прежнему составляет подавляющее большинство процедур ядерной медицины. В связи с этим считается, что роль данного вида диагностики будет только возрастать и в настоящее время продолжают исследования новых лигандов ПСМА со все более совершенными биологическими свойствами.

## Заключение

Проведенное исследование показало переносимость и безопасность применения радиофармацевтического препарата [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HYNIC-PSMA. При введенной активности  $649,6 \pm 70,7$  МБк [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HYNIC-PSMA для условного пациента с массой тела 75–80 кг эффективная доза облучения составит около 3 мЗв. Показано, что ОФЭКТ/КТ с [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HYNIC-PSMA позволяет визуализировать ПСМА-позитивные опухоли предстательной железы, регионарные и отдаленные метастазы РПЖ.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 17 от 21 июля 2023 г.). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

### Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures were performed in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki as amended in 2013. The study protocol was approved by the Bioethics Committee of the Tomsk National Research Medical Center Oncology Research Institute (No. 17 of 21 July 2023). All patients signed an informed consent to participate in the study.

### Финансирование

Исследование было выполнено в рамках Программы «Приоритет 2030» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Приоритет-2030-ИЗ-024-202-2024.

### Financing

The study was carried out under the Priority 2030 program of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030-IZ-024-202-2024.

## Участие авторов

Медведева А.А. — проведение исследований, анализ и интерпретация данных;

Чернов В.И. — разработка концепции и дизайна;

Зельчан Р.В. — анализ материала, участие в написании текста статьи;

Рыбина А.Н. — проведение исследований;

Брагина О.Д. — участие в написании текста статьи;

Зелзеева О.С. — набор и анализ материала.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## Authors' contributions

Medvedeva A.A. — carried out the research, analyzed and interpreted the data;

Chernov V.I. — developed the concept and design of the study;

Zelchan R.V. — analyzed the material and participated in the drafting of the article;

Rybina A.N. — carried out the research;

Bragina O.D. — participated in the drafting of the article;

Zelzееva O.S. — collected and analyzed the material.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pillai M.R.A., Dash A., Knapp F.F. Sustained availability of  $^{99m}\text{Tc}$ : possible paths forward. *J Nucl Med.* 2013; 54: 313-323.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.110338>.
- Chernov V.I., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., et al. The first experience of using  $^{99m}\text{Tc}$ -1-thio-d-glucose for single-photon emission computed tomography imaging of lymphomas. *Siberian Journal of Oncology.* 2018; 17(4): 81-87.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-4-81-87>.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35458986>.
- Chernov V.I., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., et al. Experimental study of  $^{99m}\text{Tc}$ -aluminum oxide use for sentinel lymph nodes detection. *AIP Conference Proceedings.* 2016; 1760: 020012.-DOI: <https://doi.org/10.1063/1.4960231>.
- Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., et al. Изучение функциональной пригодности туморотропного радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc}$ -1-тио-6-глюкоза в эксперименте. *Молекулярная медицина.* 2018; (16)3: 54-57.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34932642>. [Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., et al. To study the functional suitability of the tumorotropic radiopharmaceutical  $^{99m}\text{Tc}$ -1-thio-6-glucose in an experiment. *Molecular Medicine.* 2018; (16)3: 54-57.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34932642>. (In Rus)].
- Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., et al. Study of potential utility of new radiopharmaceuticals based on technetium- $^{99m}$  labeled derivative of glucose. *AIP Conference Proceedings.* 2016; 1760: 020072.-DOI: <https://doi.org/10.1063/1.4960291>.
- Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., et al. Разработка радиофармпрепаратов для радионуклидной диагностики в онкологии. *Медицинская визуализация.* 2016; 2: 63-66.-EDN: VWOIPT.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25981425>. [Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., et al. Development radiopharmaceuticals for nuclear medicine in oncology. *Medical Imaging.* 2016; 2: 63-66.-EDN: VWOIPT.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25981425>. (In Rus)].
- Тищенко В.К., Петриев В.М., Власова О.П., et al. Меченные технецием- $^{99m}$  низкомолекулярные ингибиторы простат-специфического мембранного антигена. *Вестник РАМН.* 2022; 77(6): 420-436.-EDN: NDEQUS.-DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn2207>.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50359378>. [Tishchenko V.K., Petriev V.M., Vlasova O.P., et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled low molecular weight inhibitors of prostate-specific membrane antigen. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022; 77(6): 420-436.-EDN: NDEQUS.-DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn2207>.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50359378>. (In Rus)].
- Леонтьев А.В., Халимон А.И., Кулиев М.Т., et al. Современные возможности применения радиофармпрепаратов на основе лигандов к простатспецифическому мембранному антигену, меченных  $^{99m}\text{Tc}$ , при раке предстательной железы. *Онкоурология.* 2021; 17(4): 136-150.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-4-136-150>.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47940445>. [Leontyev A.V., Khalimon A.I., Kuliev M.T., et al. Modern possibilities of application  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled prostate-specific membrane antigen ligands in prostate cancer. *Oncourology.* 2021; 17(4): 136-150.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-4-136-150>.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47940445>. (In Rus)].
- Брагина О.Д., Чернов В.И., Ларькина М.С., et al. Простатический специфический мембранный антиген: современные возможности в диагностике рака предстательной железы. *Молекулярная медицина.* 2018; 16(4): 3-8.-DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2018-04-01>.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35357624>. [Bragina O.D., Chernov V.I., Larkina M.S., et al. Prostate-specific membrane antigen: modern possibilities in the diagnosis of prostate cancer. *Molecular Medicine.* 2018; 16(4): 3-8.-DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2018-04-01>.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35357624>. (In Rus)].
- Игнатова М.В., Тлостанова М.С., Станжевский А.А. Первый опыт выполнения совмещенной позитронно-эмиссионной с компьютерной томографией с простатспецифическим мембранным антигеном, меченым галлием-68, у пациентов с минимальным уровнем простатспецифического антигена после радикальной простатэктомии. *Вопросы онкологии.* 2018; 64(4): 508-514.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36351533>. [Ignatova M.V., Tlostanova M.S., Stanzhevsky A.A. The first experience of performing combined positronemission with computed tomography with prostate-specific membrane antigen labeled with gallium-68 in patients with minimal level of prostate-specific antigen after radical prostatectomy. *Voprosy Oncologii = Problems in Oncology* 2018; 64(4): 508-514.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36351533>. (In Rus)].
- Stott Reynolds T.J., Smith C.J., Lewis M.R. Peptide-based radiopharmaceuticals for molecular imaging of prostate cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1096: 135-158.-DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-99286-0\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-319-99286-0_8).
- Brunello S., Salvatore N., Carpanese D., et al. A review on the current state and future perspectives of [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-housed PSMA-i in prostate cancer. *Molecules.* 2022; 27(9): 2617.-DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27092617>.
- Banerjee S.R., Pullambhatla M., Foss C.A., et al. Effect of chelators on the pharmacokinetics of  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled imaging agents for the prostate-specific membrane antigen (PSMA).

- J Med Chem.* 2013; 56(15): 6108-6121.-DOI: <https://doi.org/10.1021/jm400823w>.
14. Ferro-Flores G., Luna-Gutiérrez M., Ocampo-García B., et al. Clinical translation of a PSMA inhibitor for 99mTc-based SPECT. *Nucl Med Biol.* 2017; 48: 36-44.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2017.01.012>.
  15. Kularatne S.A., Zhou Z., Yang J., et al. Design, synthesis, and preclinical evaluation of prostate-specific membrane antigen targeted 99mTc-radioimaging agents. *Mol Pharm.* 2009; 6: 790-800.-DOI: <https://doi.org/10.1021/mp9000712>.
  16. Santos-Cuevas C., Davanzo J., Ferro-Flores G., et al. 99mTc-labeled PSMA inhibitor: Biokinetics and radiation dosimetry in healthy subjects and imaging of prostate cancer tumors in patients. *Nucl Med Biol.* 2017; 52: 1-6.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2017.05.005>.
  17. Vallabhajosula S., Nikolopoulou A., Babich J.W., et al. 99mTc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen: pharmacokinetics and biodistribution studies in healthy subjects and patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med.* 2014; 55: 1791-1798.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.140426>.
  18. Lawal I.O., Ankrah A.O., Mokgoro N.P., et al. Diagnostic sensitivity of Tc-99m HYNIC PSMA SPECT/CT in prostate carcinoma: a comparative analysis with Ga-68 PSMA PET/CT. *Prostate.* 2017; 77(11): 1205-1212.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pros.23379>.
  19. García-Pérez F.O., Davanzo J., López-Buenrostro S., et al. Head to head comparison performance of 99mTc-EDDA/HYNIC-IPsMA SPECT/CT and 68Ga-PSMA-11 PET/CT a prospective study in biochemical recurrence prostate cancer patients. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 8(5): 332-340.
  20. Hillier S.M., Maresca K.P., Lu G., et al. 99m Tc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen for molecular imaging of prostate cancer. *J Nucl Med.* 2013; 54: 1369-1376.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.116624>.
  21. Maresca K., Wang J.C., Hillier S., et al. Development of a simple kit for Tc-99m-MIP-1404, a Single Amino Acid Chelate (SAAC II) derived small molecule inhibitor of Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 2012; 53(1): 523.
  22. Lodhi N.A., Park J.Y., Kim K., et al. Synthesis and evaluation of 99mTc-tricarbonyl labeled isonitrile conjugates for prostate-specific membrane antigen (PSMA) image. *Inorganics.* 2020; 8: 5.-DOI: <https://doi.org/10.3390/inorganics8010005>.
  23. Akizawa H., Alberto R., Arano, Y., et al. Radioisotopes and Radiopharmaceutical Series no. 1. Vienna: 2009. Tc-99m Radiopharmaceuticals: Status and Trends. *International Atomic Energy Agency.* 2009; 360.-URL: [https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1405\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1405_web.pdf).
  24. Wällberg H., Orlova A., Altai M., et al. Molecular design and optimization of 99mTc-labeled recombinant affibody molecules improves their biodistribution and imaging properties. *J Nucl Med.* 2011; 52(3): 461-9.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.083592>.
  25. Ruszkowski M., Qu T., Gupta S., et al. A comparison in monkeys of (99m)Tc labeled to a peptide by 4 methods. *J Nucl Med.* 2001; 42(12): 1870-7.
  26. Robu S., Schottelius M. Eiber M., et al. Preclinical evaluation and first patient application of 99m Tc-PSMA-I&S for SPECT imaging and radioguided surgery in prostate cancer. *J Nucl Med.* 2017; 58: 235-242.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178939>.
  27. Xu X., Zhang J., Hu S., et al. 99m Tc-labeling and evaluation of a HYNIC modified small-molecular inhibitor of prostate-specific membrane antigen. *Nucl Med Biol.* 2017; 48: 69-75.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2017.01.010>.
  28. Urbn S., Meyer C., Dahlbom M., et al. Radiation dosimetry of 99mTc-PSMA I&S: a single-center prospective study. *J Nucl Med.* 2021; 62(8): 1075-1081.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.253476>.

Поступила в редакцию / Received / 16.09.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 28.10.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

#### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Анна Александровна Медведева / Anna A. Medvedeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5840-3625>, SPIN: 9110-1730, Researcher ID (WOS): D-7455-2012, Author ID (Scopus): 57188995343.

Владимир Иванович Чернов / Vladimir I. Chernov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5524-9546>, SPIN: 6301-3612, Researcher ID (WOS): AAG-6392-2020, Author ID (Scopus): 7201429550.

Роман Владимирович Зельчан / Roman V. Zelchan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4568-1781>, SPIN: 2255-5282, Researcher ID (WOS): AAB-4884-2021, Author ID (Scopus): 56901332100.

Анастасия Николаевна Рыбина / Anastasiy N. Rybina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6488-0647>, SPIN: 4210-2711, Researcher ID (WOS): AAF-1249-2020, Author ID (Scopus): 56700070000.

Ольга Дмитриевна Брагина / Olga D. Bragina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5281-7758>, SPIN: 7961-5918, Researcher ID (WOS): E-9732-2017, Author ID (Scopus): 57190936256.

Ольга Сергеевна Зебзеева / Olga S. Zebzeeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2917-8158>, SPIN: 6861-8199.

