













Е.Д. Степченкова¹ 
В.К. Тищенко¹ 
О.П. Власова^{1,2} 
В.М. Петриев^{1,3} 
Н.С. Легкодимова¹ 
В.В. Крылов¹ 
А.В. Федорова¹ 
Е.А. Кузенкова¹ 
А.А. Остроухов¹ 
П.В. Шегай^{1,2} 

Распределение активности в крови и моче пациентов, получающих системную терапию радиофармпрепаратом с ¹⁷⁷Lu и локальную (внутрисуставную) терапию радиофармпрепаратом с ¹⁸⁸Re

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Королева, д. 4, г. Обнинск, 249036, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Королева, д. 4, г. Обнинск, 249036, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Каширское ш., д. 31, Москва, 115409, Российская Федерация


✉ Власова Оксана Петровна; somina@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

Параметры фармакокинетики радиофармпрепарата являются важными характеристиками для расчета поглощенной дозы, а также косвенной характеристикой его стабильности *in vivo*. **Цель работы:** определить скорость выведения активности «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА» и «МСА 5–10 мкМ, ¹⁸⁸Re» из крови и мочи пациентов при проведении системной и локальной радиотерапии в рамках клинических исследований. **Материалы и методы:** для радиометрии использовались образцы крови и мочи 12 мужчин с метастатическим раком простаты и 20 пациентов обоего пола с хроническим синовитом, отобранные после проведения радиотерапии экспериментальными радиофармпрепаратами: «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА» и «МСА 5–10 мкМ, ¹⁸⁸Re». Измерения активности образцов проводились на дозкалибраторе и гамма-счетчике. **Результаты:** активность ¹⁷⁷Lu в крови через 5 мин, 1, 3, 6 и 8 ч после введения «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА» составила 36,0–89,3, 10,4–55,7, 14,6–32,8, 10,6–35,7 и 7,3–25,1% соответственно. Выведение с мочой препаратов из организма через 48 ч после радиотерапии для «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА» составила 34,4–88,8%, для «МСА 5–10 мкМ, ¹⁸⁸Re» — 0,15–2,91%. **Выводы:** максимальные значения активности в крови через 8 ч после инъекции «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА» 9,6–25,1% соответствовали максимальной введенной активности препарата. Низкая скорость выведения с мочой ¹⁸⁸Re при внутрисуставном введении «МСА 5–10 мкМ, ¹⁸⁸Re» косвенно указывает на качество радиофармпрепаратов. Полученные фармакокинетические параметры свидетельствуют о высокой стабильности препаратов с ¹⁷⁷Lu и ¹⁸⁸Re *in vivo*. Полученные результаты будут использованы при расчете поглощенных доз в организме пациентов.

Ключевые слова: радиофармпрепарат; радиометрический анализ; радионуклид; ¹⁷⁷Lu; ¹⁸⁸Re; радиотерапия; фармакокинетика

Для цитирования: Степченкова Е.Д., Тищенко В.К., Власова О.П., Петриев В.М., Легкодимова Н.С., Крылов В.В., Федорова А.В., Кузенкова Е.А., Остроухов А.А., Шегай П.В. Распределение активности в крови и моче пациентов, получающих системную терапию радиофармпрепаратом с ^{177}Lu и локальную (внутри-суставную) терапию радиофармпрепаратом с ^{188}Re . *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(4):404–414. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-404-414>

E.D. Stepchenkova¹ 
V.K. Tishchenko¹ 
O.P. Vlasova^{1,2} 
V.M. Petriev^{1,3} 
N.S. Legkodimova¹ 
V.V. Krylov¹ 
A.V. Fedorova¹ 
E.A. Ostroukhoff¹ 
P.V. Shegai^{1,2} 

Radioactivity Distribution in the Blood and Urine of Patients Receiving Systemic Therapy with a ^{177}Lu Radiopharmaceutical and Local (Intra-Articular) Therapy with a ^{188}Re Radiopharmaceutical

¹ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre of the National Medical Research Radiological Centre, 4 Korolev St., Obninsk 249036, Russian Federation

² National Medical Research Radiological Centre, 4 Korolev St., Obninsk 249036, Russian Federation

³ National Research Nuclear University (MEPhI), 31 Kashirskoe Hwy, Moscow 115409, Russian Federation

✉ Oksana P. Vlasova; somina@inbox.ru

ABSTRACT

Pharmacokinetic parameters are important for calculating the absorbed dose; they also provide an indirect measure of the *in vivo* stability of a radiopharmaceutical. **The aim of the study** was to determine the excretion rate of the activity of ^{177}Lu -DOTA-PSMA-617 and MCA 5–10 μm , ^{188}Re , from the blood and urine of patients undergoing systemic and local radiotherapy in clinical trials. **Materials and methods:** the study involved radiometry of blood and urine samples of 12 male patients with metastatic prostate cancer and 20 patients of both sexes with chronic synovitis, selected after radiotherapy with the experimental radiopharmaceuticals ^{177}Lu -DOTA-PSMA-617 and MCA 5–10 μm , ^{188}Re , respectively. The activity of the samples was measured using a dose calibrator and a gamma counter. **Results:** the activity of ^{177}Lu in the blood of patients was 36.0–89.3%, 10.4–55.7%, 14.6–32.8%, 10.6–35.7%, and 7.3–25.1% at 5 min and at 1, 3, 6 and 8 h after the administration of ^{177}Lu -DOTA-PSMA-617, respectively. The 48-hour urine excretion varied within 34.4–88.8% for ^{177}Lu -DOTA-PSMA-617 and within 0.15–2.91% for MCA 5–10 μm , ^{188}Re . **Conclusions:** the maximum values of ^{177}Lu -DOTA-PSMA-617 activity in the blood 8 h after administration (9.6–25.1%) corresponded to the maximum injected activity of the radiopharmaceutical product. The low rate of ^{188}Re urinary excretion after intra-articular administration of MCA 5–10 μm , ^{188}Re , is an indirect indication of the quality of the radiopharmaceutical. The obtained pharmacokinetic parameters show high *in vivo* stability of the ^{177}Lu and ^{188}Re medicinal products. The results obtained will be used to calculate absorbed doses in patients.

Key words: radiopharmaceuticals; radiometric analysis; radionuclide; ^{177}Lu ; ^{188}Re ; radiotherapy; pharmacokinetics

For citation: Stepchenkova E.D., Tishchenko V.K., Vlasova O.P., Petriev V.M., Legkodimova N.S., Krylov V.V., Fedorova A.V., Kuzenkova E.A., Ostroukhoff A.A., Shegai P.V. Radioactivity distribution in the blood and urine of patients receiving systemic therapy with a ^{177}Lu radiopharmaceutical and local (intra-articular) therapy with a ^{188}Re radiopharmaceutical. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):404–414. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-404-414>

Введение

Радионуклиды в виде радиофармпрепаратов (РФЛП) применяются для диагностики и лечения онкологических и неонкологических заболеваний уже более 100 лет [1–3]. В странах Европы и США развитие ядерной медицины продвигалось быстрыми темпами [4, 5]. В России до 2016 г. было зарегистрировано всего 3 отечественных РФЛП: для терапии заболеваний щитовидной железы с ^{131}I (натрия йодид, ^{131}I , раствор для приема внутрь), лечения костных метастазов с ^{89}Sr (стронция хлорид, ^{89}Sr , раствор для внутривенного введения) и ^{153}Sm (самарий, Sm оксабифор, раствор для внутривенного введения) [6, 7]. В декабре 2016 г. был зарегистрирован один зарубежный РФЛП для лечения костных метастазов с ^{223}Ra (радия хлорид, ^{223}Ra , раствор для внутривенного введения).

В последние несколько лет в России были разработаны и прошли доклинические исследования сразу несколько РФЛП для терапии (для некоторых препаратов уже проводятся клинические исследования) с радионуклидами ^{177}Lu (^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617; ^{177}Lu -DOTATATE; ^{177}Lu -DOTATOC), ^{90}Y (МСА 25–40 мкм, ^{90}Y), ^{225}Ac (^{225}Ac -ПСМА-617; ^{225}Ac -DOTATATE) и ^{188}Re (МСА 5–10 мкм, ^{188}Re ; МСА 20–40 мкм, ^{188}Re ; коллоид с ^{188}Re) [8–10].

В 2022 г. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России были одобрены клинические исследования I и II фазы следующих радиофармпрепаратов: РФЛП на основе простат-специфического лиганда, меченного радионуклидом ^{177}Lu , для лечения метастатического кастрат-резистентного рака предстательной железы « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617», и РФЛП на основе микросфер альбумина крови человека диаметром 5–10 мкм, меченных радионуклидом ^{188}Re , для лечения хронических воспалительных заболеваний суставов, сопровождающихся синовитом «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re ». Согласно требованиям Протоколов этих клинических исследований, в I фазе исследований необходимо было изучить распределение РФЛП в организме пациентов, оценить стабильность препаратов *in vivo* и рассчитать поглощенные дозы в ткани-мишени и критических органах и тканях.

Цель работы — определить скорость выведения активности « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА» и «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re » из крови и мочи пациентов при проведении системной и локальной радиотерапии в рамках клинических исследований.

Материалы и методы

В 2022 г. были одобрены клинические исследования двух РФЛП отечественной разработки по следующим протоколам клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения:

- протокол № МСА 5–10 мкм, ^{188}Re «Проведение исследований безопасности и терапевтической эффективности разработанного радиофармпрепарата (РФЛП) на основе микросфер альбумина 5–10 мкм, меченных ^{188}Re , для процедуры радиосиноэктомии при местном лечении хронических воспалительных заболеваний суставов» (разрешение Минздрава России № 198 от 28.03.2022),
- протокол № ^{177}Lu -ПСМА «Проведение клинических испытаний радиофармацевтического лекарственного препарата на основе простат-специфического лиганда, меченного радионуклидом лютеций-177 (^{177}Lu), для проведения радиолигандной терапии метастатического кастрат-резистентного рака предстательной железы» (разрешение Минздрава России № 200 от 28.03.2022).

Клинические исследования РФЛП отечественной разработки на основе простат-специфического лиганда, меченного радиоизотопом ^{177}Lu , и РФЛП отечественной разработки на основе микросфер альбумина крови человека диаметром 5–10 мкм, меченного радиоизотопом ^{188}Re , в России проводятся впервые.

Оба РФЛП поступали в клинику в готовой для использования форме с производственной площадки — завода «Медрадиопрепарат» ФМБА России по заявкам из клиники. Производителем препаратов проводился выпускающий контроль качества РФЛП.

В I фазе клинического исследования РФЛП « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» принимали участие 12 пациентов мужского пола в возрасте от 39 до 85 лет с заболеванием «метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы» с множественными метастазами в костную ткань. Пациенты были поделены на 3 группы по 4 человека в каждой. Радиотерапия (радиолигандная терапия) проводилась пациентам во всех 3-х группах с постепенным увеличением активности РФЛП: группа № 1 — 5 Гбк, группа № 2 — 7,5 Гбк, группа № 3 — 10 Гбк.

В I фазе клинического исследования РФЛП «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re » принимали участие 20 пациентов обоего пола в возрасте от 28 до 73 лет с различными воспалительными заболеваниями коленных суставов, сопровождающихся

синовитом. Пациенты были поделены на 4 группы по 5 человек в каждой. Радиотерапия (радиосиновэктомия) проводилась пациентам во всех 4 группах с постепенным увеличением активности РФЛП: группа № 1 – 370 МБк, группа № 2 – 555 МБк, группа № 3 – 740 МБк и группа № 4 – 925 МБк.

Для радиометрии образцов применяли метод, общепринятый при проведении мировых клинических исследований РФЛП. Активность (МБк) образцов измеряли на поверенном дозкалибраторе РИС-А1 (ООО «НТЦ Амплитуда»). Скорость счета (имп./мин) образцов измеряли на автоматическом гамма-счетчике 2480 Wizard² (PerkinElmer, Inc).

Для радиометрического анализа крови у пациентов, которым вводили «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА-617», в течение первых 8 ч после введения РФЛП в пробирки для автоматического гамма-счетчика 2480 Wizard² отбирали пробы по 1 мл крови из вены. Образцы крови забирали по следующей схеме: через 5 мин после введения РФЛП, затем через 1, 3, 6 и 8 ч. Фиксировалось время отбора каждой пробы и масса тела каждого пациента.

У пациентов, которым вводили «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА-617» и «МСА 5-10 мкМ, ¹⁸⁸Re», в контейнеры для биопроб (ООО «ГЕМ») собирали мочу в течение 48 ч после проведения радиотерапии, начиная с момента времени после введения соответствующего РФЛП. Для минимизации контакта персонала с пациентами и для уменьшения рисков радиоактивного загрязнения помещений мочеиспускание пациентов осуществлялось в свободном режиме, однако фиксировался объем собранной мочи за каждое мочеиспускание и время мочеиспускания.

Образцы проб крови и мочи пациентов передавали в лабораторию, помещали в шкафы вытяжные радиохимические ШВ-2РА (АО «В/О Изотоп»). Измерения радиоактивности проб крови и мочи проводили с учетом времени распада соответствующего радионуклида, отсчитываемого от даты введения РФЛП. При проведении радиометрии для каждой временной точки проводили измерения по 5 раз для каждого образца и усредняли результат.

Для корректности радиометрических измерений был рассчитан «стандарт пациента», соответствующий введенной активности РФЛП определенному пациенту с учетом времени распада радионуклида.

Для расчета «стандарта пациента» по ¹⁷⁷Lu во флакон объемом 10 мл помещали известный объем (V_0) раствора ¹⁷⁷LuCl₃ (АО «ГНЦ НИИАР») и на дозкалибраторе РИС-А1 измеряли абсолютную активность радионуклида (A_0). Далее из этого раствора отбирали аликвоту 10–50 мкл ($V_{ал}$) в зависимости от активности начального раствора и рассчитывали активность аликвоты ($A_{ал}$) по формуле:

$$A_{ал} = V_{ал} \times A_0 / V_0. \quad (1)$$

Проводили измерения и определяли скорость счета аликвоты известной активности (N , имп./мин) на автоматическом гамма-счетчике 2480 Wizard². Затем производили вычисление скорости счета (N_0) от 1 единицы активности (A , МБк) раствора:

$$N_0 = A \times N / A_{ал}. \quad (2)$$

Полученную величину (N_0) использовали в качестве «стандарта» на 1 МБк активности препарата, которую затем можно было пересчитать на «стандарт пациента» ($N_{стх}$) путем умножения N_0 на количество введенной активности определенному пациенту.

Расчет «стандарта пациента» для ¹⁸⁸Re проводили аналогично, с использованием элюата (перената натрия с ¹⁸⁸Re) генератора ¹⁸⁸Re ГРЕН-1 (АО «ГНЦ РФ – ФЭИ»).

Полученные пробирки с образцами крови пациентов (1 мл) помещали в автоматический гамма-счетчик 2480 Wizard² и проводили измерения скорости счета в течение 60 с. На основании полученного значения скорости счета в образце (N_x , имп./мин) для каждого пациента рассчитывали активность препарата в 1 мл крови ($\Delta_{кр0}$, %) по формуле:

$$\Delta_{кр0} = N_x / N_{стх} \times 100. \quad (3)$$

Зная массу каждого пациента ($m_ч$) в момент взятия крови, с учетом того, что масса крови у среднего человека составляет 7% от массы тела человека, а средняя плотность крови ($\rho_{кр}$) составляет¹ 1060 кг/м³ [11], определяли активность препарата в крови ($\Delta_{кр}$, %) по формуле:

$$\Delta_{кр} = 0,07 \times m_ч / \rho_{кр}. \quad (4)$$

Радиометрию образцов мочи проводили по такой же схеме, с учетом того, что перед измерением на гамма-счетчике необходимо было перенести 1 мл пробы мочи автоматической пипеткой BIONIT Proline Plus (Sartorius Biohit) из контейнера для биопроб в пробирки для гамма-счетчика 2480 Wizard². На основании полученного

¹ Воробьев АИ, Смирнов АН. Кровь. Большая российская энциклопедия. <https://bigenc.ru/biology/text/2114048>

значения скорости счета в образце (N_x , имп./мин) для каждого пациента рассчитывали величину выведения препарата из организма (Δ_m , %) по формуле:

$$\Delta_m = N_x \times V_x / N_{\text{стx}} \times 100, \quad (5)$$

где V_x — объем объединенной пробы мочи, мл.

Результаты и обсуждение

В результате расчетов по формулам (1) и (2) для «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА» было получено значение $N_0 = 87828000$ имп./мин; для «МСА 5–10 мкм, ¹⁸⁸Re» значение $N_0 = 29613176$ имп./мин.

По формулам (3) и (5) были рассчитаны активности в крови «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА-617» и выведение из организма с мочой «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА-617» и «МСА 5–10 мкм, ¹⁸⁸Re». Полученные данные представлены в таблицах 1–3 и на рисунках 1–6.

При внутривенном введении «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА-617» поступает сразу в кровяное русло и начинает перераспределяться по органам и тканям, накапливаясь в опухолевых очагах и критических органах (почки, печень, слюнные железы) [12–14]. Следует отметить, что основная активность «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА-617» выводится из крови пациентов в первые несколько часов после проведения радиотерапии (табл. 1).

Результаты анализа выведения активности препарата с мочой из организма пациентов представлены в таблице 2. Показано, что в первые 48 ч после инъекции РФЛП у большинства пациентов выводится половина от введенной активности препарата. Полученные величины выведения с мочой активности «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА-617» составили 34,4–88,8% (табл. 2).

По данным исследований фармакокинетики ¹⁷⁷Lu и ¹⁸⁸Re в работах [15, 16] была выявлена закономерность скорости выведения радионуклида из организма в зависимости от способа введения препарата. Предполагается, что в первые несколько часов после внутривенного введения «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА-617» радионуклид также выводится с мочой в связанном виде, а в последующие часы наблюдалось уже выведение несвязанного радионуклида.

На рисунках 1–3 представлены графики изменения активности образца мочи объемом 1 мл ($\Delta_{1м}$, %), характеризующие выведение препарата из организма у 12 пациентов, которым была проведена радиолигандная терапия «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА-617».

На графиках (рис. 1–3) показано, что скорость выведения активности «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА-617» из организма при внутривенной инъекции препарата со временем снижается, а сами графики имеют вид экспоненциальной зависимости.

Таблица 1. Активность крови у пациентов после введения «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА-617» (в процентах от введенной активности)

Table 1. Blood activity after ¹⁷⁷Lu-DOTA-PSMA administration (as a percentage of the injected activity)

№ группы Group No.	ФИО пациента Patient's name	Активность крови ($\Delta_{\text{кр}}$, %) в зависимости от времени после введения препарата <i>Blood activity (Δ_{blood}, %) vs time after administration</i>				
		5 мин / min	1 ч / h	3 ч / h	5 ч / h	8 ч / h
1	ЛВИ	66,82	25,76	16,91	15,3	8,05
	ЕЮГ	73,15	29,26	14,63	10,64	7,32
	ЕАВ	83,93	28,49	18,48	13,86	11,55
	ГВГ	82,01	27,57	21,92	14,85	12,73
2	ИВС	86,22	35,1	18,31	12,97	9,92
	МММ	89,27	55,69	32,76	27,85	11,47
	ДАВ	68,67	49,14	17,64	12,6	8,19
	ИИИ	87,29	25,98	16,65	12,59	7,71
3	КСВ	69,68	30,97	30,91	25,44	16,04
	ЛАЛ	73,02	26,12	37,84	35,71	25,05
	САФ	36,02	10,42	15,19	11,72	9,55
	ХАВ	44,14	15,62	18,33	15,62	11,54

Таблица 2. Выведение «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА-617» с мочой за 48 ч в зависимости от введенной пациентам активности препарата

Table 2. Excretion of ¹⁷⁷Lu-DOTA-PSMA-617 in 48-hour urine according to the injected activity

№ группы Group No.	ФИО пациента Patient's name	Введенная активность, МБк Injected activity, MBq	Активность при выведении (Δ _u , %) Excreted activity (Δ _{urine} , %)
1	ЛВИ	5430	66,7
	ЕЮГ	5460	77,5
	ЕАВ	5460	63,4
	ГВГ	5500	59,6
2	ИИИ	7400	50,7
	МММ	7460	88,8
	ДАВ	7550	51,3
	ИВС	7570	48,6
3	ЛАЛ	10250	62,6
	КСВ	10350	51,3
	САФ	10450	42,6
	ХАВ	10450	34,4

На рисунке 4 представлена зависимость между объемом выделенной мочи и количеством выведенного РФЛП у 12 пациентов, можно видеть, что с увеличением объема выделенной мочи увеличивается показатель выведенной активности препарата «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА-617».

В случае внутрисуставного введения «МСА 5–10 мкм, ¹⁸⁸Re» препарат находится внутри суставной сумки, и выведение радионуклида ¹⁸⁸Re возможно только в свободном виде или в виде комплексов при постепенном распаде (биоразложении) микросфер альбумина в составе препарата. В этом случае ¹⁸⁸Re по мелким сосудам поступает из сустава

в кровотоки и начинает постепенно и в небольшом количестве выводиться из организма [17–19]. Полученные величины концентрации активности ¹⁸⁸Re в моче варьировали от 0,15 до 2,91%. Такой низкий процент выведения можно объяснить хорошим удержанием препарата в суставной сумке в первые 48 ч после инъекции (табл. 3).

На рисунках 5 и 6 представлены графики, на которых показано, что концентрация активности «МСА 5–10 мкм, ¹⁸⁸Re» в моче пациентов также имеет тенденцию к снижению, которую также можно описать экспоненциальной зависимостью.

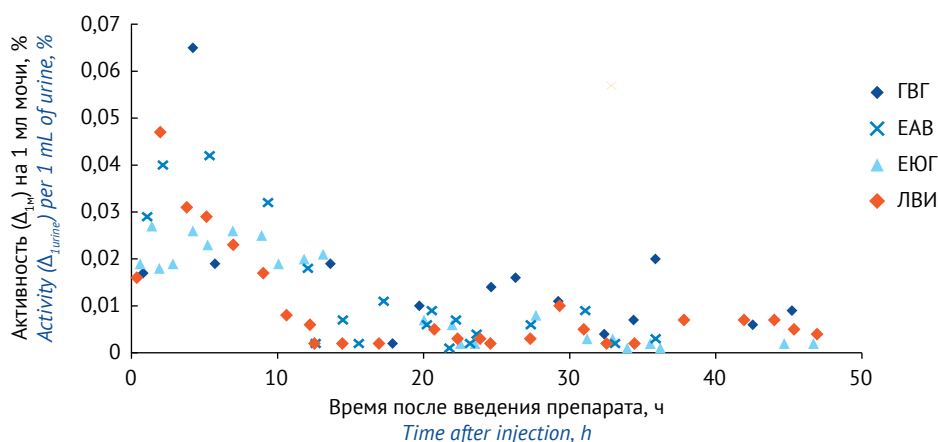


Рис. 1. Концентрация активности в моче пациентов после инъекции «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА-617» (группа № 1 пациентов). ГВГ, ЕАВ, ЕЮГ, ЛВИ – ФИО пациентов

Fig. 1. Urine activity concentration after ¹⁷⁷Lu-DOTA-PSMA-617 injection (Patient group 1); the letters are patients' initials

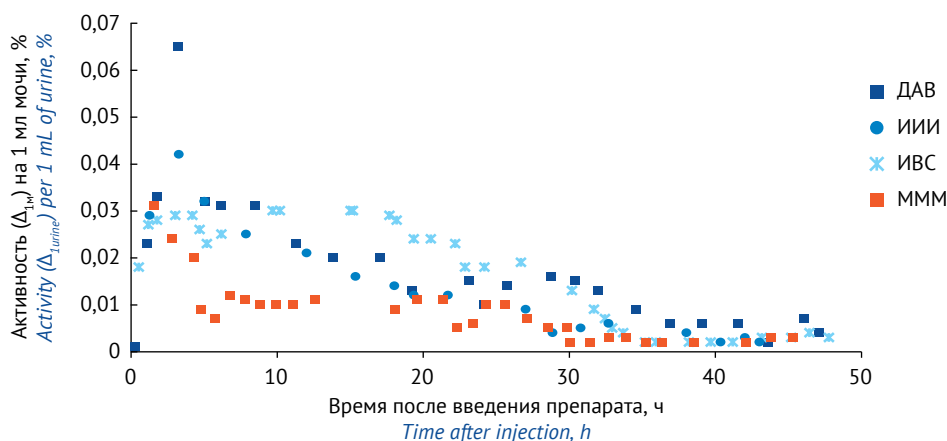


Рис. 2. Концентрация активности в моче пациентов после инъекции « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» (группа № 2 пациентов). ДАВ, ИИИ, ИВС, МММ – ФИО пациентов

Fig. 2. Urine activity concentration after ^{177}Lu -DOTA-PSMA-617 injection (Patient group 2); the letters are patients' initials

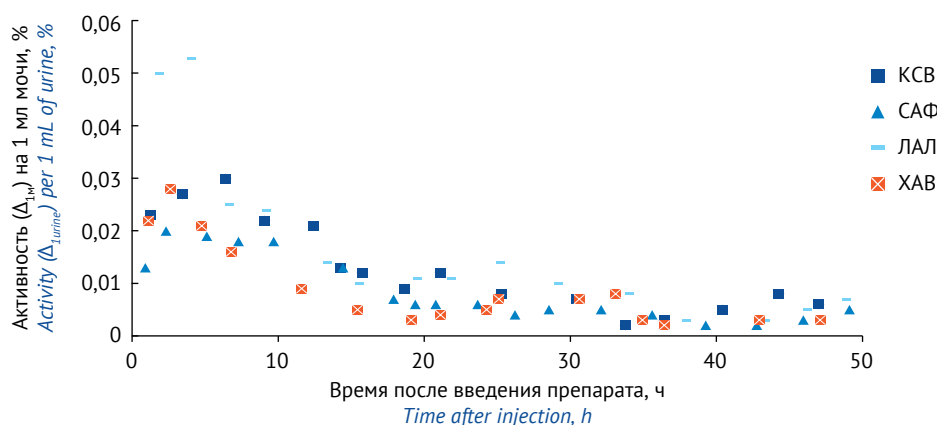


Рис. 3. Концентрация активности в моче пациентов после инъекции « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» (группа № 3 пациентов). КСВ, САФ, ЛАЛ, ХАВ – ФИО пациентов

Fig. 3. Urine activity concentration after ^{177}Lu -DOTA-PSMA-617 injection (Patient group 3); the letters are patients' initials

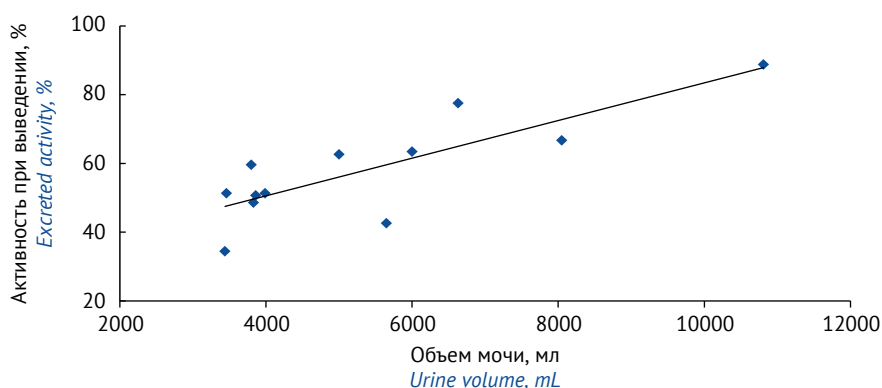


Рис. 4. Зависимость между объемом мочи и количеством выведенного из организма препарата « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617»

Fig. 4. Excreted ^{177}Lu -DOTA-PSMA-617 as a function of the urine volume

В результате анализа полученных данных выведения активности препарата «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re » с мочой из организма пациентов было показано, что в первые 48 ч после внутрисуставной инъекции РФЛП у всех пациентов

выводится не более 3% от введенной активности препарата с постоянной скоростью выведения. Полученные данные косвенно свидетельствуют о высокой стабильности «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re » *in vivo*.

Таблица 3. Выведение «МСА 5–10 мкМ, ¹⁸⁸Re» с мочой за 48 ч в зависимости от введенной активности препарата пациенту

Table 3. Excretion of MSA 5–10 μm, ¹⁸⁸Re, in 48-hour urine according to the injected activity

№ группы Group No.	ФИО пациента Patient's name	Введенная активность, МБк Injected activity, MBq	Активность при выведении (Δ _u , %) Excreted activity (Δ _{urine} , %)
1	ПЛА1	304	0,54
	ЛЛН	363	0,84
	ЛТК	334	0,99
	ЗЕВ	356	0,45
	ГКА	341	1,12
2	СНН	484	2,25
	КВА	548	1,45
	КЮА	430	2,33
	ФВЕ1	484	1,61
	ЗРА1	484	2,59
3	КНС	650	1,42
	РЕС	612	1,21
	АОБ	686	1,16
	ШНВ	707	1,16
	ПЛА2	643	1,52
4	ФВЕ2	758	2,91
	АЕС	999	0,15
	ЗРА2	906	2,79
	СВС	1038	1,8
	БГА	930	1,45

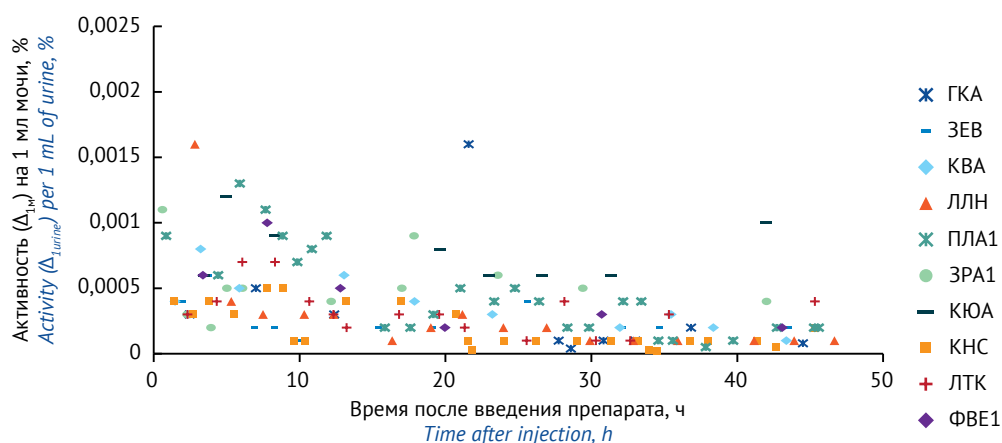


Рис. 5. Концентрация активности в моче пациентов после инъекции «МСА 5–10 мкМ, ¹⁸⁸Re» (группы № 1 и 2). ГКА, ЗЕВ, КВА, ЛЛН, ПЛА1, ЗРА1, КЮА, КНС, ЛТК, ФВЕ1 – ФИО пациентов

Fig. 5. Urine activity concentration after injection of MSA 5–10 μm, ¹⁸⁸Re (Patient groups 1 and 2); the letters are patients' initials

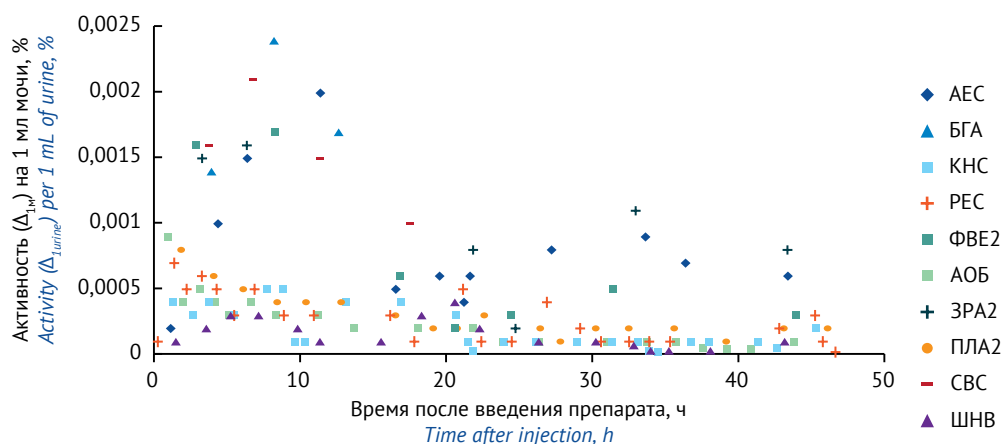


Рис. 6. Концентрация активности в моче пациентов после инъекции «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re » (группы № 3 и 4). АЕС, БГА, КНС, РЕС, ФВЕ2, АОБ, ЗРА2, ПЛА2, СВС, ШНВ – ФИО пациентов

Fig. 6. Urine activity concentration after injection of MCA 5–10 μm , ^{188}Re (Patient groups 3 and 4); the letters are patients' initials

Заклучение

В результате проведенных исследований было установлено, что активность радиоизотопа ^{177}Lu в крови пациентов через 8 ч после инъекции радиофармпрепарата « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» была в пределах 9,6–25,1%, причем максимальные значения активности в крови на одно и то же время наблюдались при максимальной введенной активности РФЛП пациенту при проведении радиотерапии. Эта зависимость может быть использована при назначении пациенту лечебной активности препарата с учетом его общего физического состояния и данных анализа образцов крови.

Увеличение значения выведенной с мочой активности препарата « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617»

в зависимости от увеличения объема выделенной мочи можно использовать в дальнейшем при проведении радиолигандной терапии для снижения лучевой нагрузки на пациента.

Полученные данные о выведении ^{188}Re с мочой при внутрисуставном введении «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re » косвенно указывают на качество РФЛП (стабильность *in vivo*).

Результаты радиометрического анализа образцов крови и мочи у пациентов после проведения радиотерапии препаратами « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА-617» и «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re » будут использованы при расчете поглощенных доз в организме пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bernheim S. Radiumtherapy in tuberculosis and dioradin (radio-active mentholated iodine) as used in the treatment of tuberculosis. Vail-Ballou Co; 1911.
- Knox R. Radiography and radio-therapeutics. London: A.&C. Black; 1917.
- Gordon B. Radium in the treatment of lymphangioma of the tongue. *Radium Quarterly*. 1917;1(1):13–5.
- Knapp FF, Dash A. *Radiopharmaceuticals for therapy*. Springer (India); 2016. <https://doi.org/10.1007/978-81-322-2607-9>
- Mittra E, Bodei L. Landscape analysis of phase 2 and 3 clinical trials for targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2021;62(8):1031–2. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.258103>
- Лиёпе К, Лимуриис Г, Крылов ВВ, Кочетова ТЮ. Радионуклидная терапия препаратами ^{188}Re в онкологии. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2018;1(4):34–42. [Lieve K, Lymouris L, Krylov VV, Kochetova TYu. Nuclear therapy with ^{188}Re based radiopharmaceuticals in oncology. *Onkologicheskij zhurnal: lucheвая diagnostika, lucheвая terapiya = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2018;1(4):34–42 (In Russ.)]
- Зырянов СК, Затолочина КЭ. Перспективы применения радионуклидных лекарственных препаратов при лечении злокачественных новообразований в РФ. *Качественная клиническая практика*. 2018;(2):51–7. [Zyryanov SK, Zatolochina KE. Perspective for use of the radionuclide drugs in the treatment of malignant tumors in Russia. *Kachestvonnaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2018;(2):51–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10044>
- Зверев АВ, Крылов ВВ, Ханов АГ, Кочетова ТЮ. Радиосиноэктомия – метод лечения воспалительных заболеваний суставов с помощью изотопов. *Русский медицинский журнал*. 2017;(1):36–41. [Zverev AV, Krylov VV, Khanov AG, Kochetova TYu. Radiosynovectomy – a method of inflammatory

- joints diseases treatment with the use of isotopes. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2017;(1):36–41 (In Russ.)]
9. Крылов ВВ, Петриев ВМ, Кочетова ТЮ, Шуринов АЮ. Первый в России опыт применения отечественного препарата ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. *Материалы V Международной научно-практической конференции «Радиофарма-2021»*. С. 50–1. [Krylov VV, Petriev VM, Kochetova TYu, Shurinov AYU. The first experience in Russia of using the domestic drug ^{177}Lu -DOTA-PSMA in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Materials of the V International scientific and practical conference «Radiopharma-2021»*. P. 50–1 (In Russ.)]
 10. Власова ОП, Степченкова ЕД, Петриев ВМ, Клементьева ОЕ, Степченков ДВ, Красноперова АС и др. Результаты доклинических испытаний эффективности радиофармпрепарата «ДТПА-микросферы альбумина, ^{90}Y ». *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020;65(5):60–7. [Vlasova OP, Stepchenkova ED, Petriev VM, Klementyeva OE, Stepchenkov DV, Krasnoperova AS. The preclinical test's results of the efficiency of the radiopharmaceutical preparation "DTPA-microspheres of albumin, ^{90}Y ". *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety*. 2020;65(5):60–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-5-60-67>
 11. Холл ДжЭ. *Медицинская физиология по Гайтону и Холлу*. М.: Логосфера; 2018. [Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Moscow: Logosfera; 2018 (In Russ.)]
 12. Miyahira AK, Soule HR. The history of prostate-specific membrane antigen as a theranostic target in prostate cancer: the cornerstone role of the Prostate Cancer Foundation. *J Nucl Med*. 2022;63(3):331–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262997>
 13. Czerwinska M, Bilewicz A, Kruszewski M, Wegierek-Ciuk A, Lankoff A. Targeted radionuclide therapy of prostate cancer – from basic research to clinical perspectives. *Molecules*. 2020;25(7):1743. <https://doi.org/10.3390/molecules25071743>
 14. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ^{177}Lu -labelled PSMA-ligands (^{177}Lu -PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2536–44. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04485-3>
 15. Тищенко ВК, Петриев ВМ, Матвеев АВ, Федорова АВ, Кузенкова КА. Биораспределение ^{177}Lu -ЭДТМФ – потенциального препарата для радионуклидной терапии костных метастазов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2022;56(7):3–8. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-7-3-8> [Tishchenko VK, Petriev VM, Matveev AV, Fedorova AV, Kuzenkova KA. Biodistribution of osteotropic ^{177}Lu -EDTMP – a potential radiopharmaceutical for radionuclide therapy of bone metastases. *Pharm Chem J*. 2022;56:885–8 <https://doi.org/10.1007/s11094-022-02744-6>]
 16. Петриев ВМ, Тищенко ВК, Михайловская АА, Коноплянников АГ. Фармакокинетика наноалмазов, меченных ^{188}Re , в организме мышей с экспериментальной карциномой Эрлиха. *Радиация и риск*. 2017;26(2):62–71. [Petriev VM, Tishchenko VK, Mikhaylovskaya AA, Konoplyannikov AG. Pharmacokinetics of Re-188-nanodiamonds complex in mice bearing experimental Ehrlich carcinoma. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk*. 2017;26(2):62–71 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2017-26-2-62-71>
 17. Postovalova AS, Karpov TE, Akhmetova DR, Rodimova SA, Kuznetsova DS, Antuganov DO. Pre-clinical studies of automated radiolabeled microcarriers for radiosynovectomy of inflammatory joint disease. *Appl Mater Today*. 2022;29:101571. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2022.101571>
 18. Lepareur N, Lacœuille F, Bouvry C, Hindré F, Garcion E, Cherel M, et al. Rhenium-188 labeled radiopharmaceuticals: current clinical applications in oncology and promising perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:132. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00132>
 19. Кодина ГЕ, Малышева АО, Клементьева ОЕ, Таратоненкова НА, Лямцева ЕА, Жукова МВ, Красноперова АС. «Синорен, ^{188}Re » – потенциальный радиофармацевтический лекарственный препарат для радиосиноэктомии. *Радиация и риск*. 2018;27(4):76–86. [Kodina GE, Malyshva AO, Klementyeva OE, Taratonenkova NA, Lyamtseva EA, Zhukova MV, Krasnoperova AS. «Synoren, ^{188}Re » – a promising radiopharmaceutical for radiosynovectomy. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk*. 2018;27(4):76–86 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2018-27-4-76-86>

Вклад авторов. Е.Д. Степченкова и А.А. Остроухов – обработка результатов измерений; В.К. Тищенко, А.В. Федорова и Е.А. Кузенкова – подготовка проб, выполнение измерения; О.П. Власова и В.М. Петриев – обзор литературы, написание текста рукописи, обсуждение результатов; Н.С. Легкодимова и В.В. Крылов – проведение клинических исследований, сбор проб для анализа; П.В. Шегай – редактирование и критический пересмотр текста рукописи, обсуждение результатов.

Authors' contributions. Ekaterina D. Stepchenkova and Alexander A. Ostroukhoff – processing of measurement results; Viktoriya K. Tishchenko, Alyona V. Fedorova and Ekaterina A. Kuzenkova – preparation of samples, execution of measurements; Oksana P. Vlasova and Vasily M. Petriev – literature review, writing of the manuscript, discussion of the results; Nadezhda S. Legkodimova and Valeriy V. Krylov – conduction of the clinical trials, collection of samples; Petr V. Shegai – editing and critical revision of the manuscript, discussion of the results.

Соответствие принципам этики. На проведение клинических исследований получено разрешение внутреннего этического комитета МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и разрешения Минздрава России (РКИ №198 и № 199 от 28.03.2022). При описании клинических данных информация о пациентах (ФИО, возраст, анамнез) не раскрывается.

Благодарности. Работы проводились в рамках выполнения государственного задания Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Ethics approval. Both clinical trials were approved by the institutional ethics committee of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia and by the Ministry of Health of Russia (RCT Nos. 198 and 199 of 28 February 2022). Clinical data descriptions do not disclose personal patient information (name, age, medical history).

Acknowledgements. The study was carried out as part of research projects funded by the Ministry of Health of Russia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Степченкова Екатерина Дмитриевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2643-0167>
stepchenkova94@gmail.com

Тищенко Виктория Константиновна, д-р биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-5976>
vikshir82@mail.ru

Власова Оксана Петровна, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5170-9595>
somina@inbox.ru

Петриев Василий Михайлович, д-р биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-2177>
petriev@mrrc.obninsk.ru

Легкодимова Надежда Сергеевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2803-7003>
legkodimova.nadezhda@yandex.ru

Крылов Валерий Васильевич, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>
krylov@mrrc.obninsk.ru

Федорова Алена Владимировна.

LediFAV@yandex.ru

Кузенкова Екатерина Андреевна.

katerinakuzenkova@yandex.ru

Остроухов Александр Антонович.

ostroukhoff@inbox.ru

Шегай Петр Викторович, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8901-4596>
dr.shegai@mail.ru

Ekaterina D. Stepchenkova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2643-0167>
stepchenkova94@gmail.com

Viktoriya K. Tishchenko, Dr. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-5976>
vikshir82@mail.ru

Oksana P. Vlasova, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5170-9595>
somina@inbox.ru

Vasily M. Petriev, Dr. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-2177>
petriev@mrrc.obninsk.ru

Nadezhda S. Legkodimova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2803-7003>
legkodimova.nadezhda@yandex.ru

Valeriy V. Krylov, Dr. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>
krylov@mrrc.obninsk.ru

Alyona V. Fedorova.

LediFAV@yandex.ru

Ekaterina A. Kuzenkova.

katerinakuzenkova@yandex.ru

Alexander A. Ostroukhoff.

ostroukhoff@inbox.ru

Petr V. Shegai, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8901-4596>
dr.shegai@mail.ru

Статья поступила 06.10.2022

После доработки 24.10.2022

Принята к печати 21.11.2022

Article was received 6 October 2022

Revised 24 October 2022

Accepted for publication 21 November 2022