

О.Д. Брагина<sup>1,2</sup>, М.Е. Бородин<sup>4</sup>, В.И. Чернов<sup>1,2</sup>, С.М. Деев<sup>2,3</sup>, М.А. Вострикова<sup>1</sup>, А.А. Романова<sup>1</sup>

## ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-(HE)}_3\text{-DARPinG3}$ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт онкологии,  
Томский национальный исследовательский медицинский центр (НМИЦ) РАН, Томск

<sup>2</sup> Научно-исследовательский центр «Онкотераностика»,  
Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

<sup>3</sup> Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина  
и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>4</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена  
Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Ольга Дмитриевна Брагина, e-mail: bragina\_od@mail.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Изучение острой токсичности радиофармацевтического препарата  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-(HE)}_3\text{-G3}$  у больных раком молочной железы. **Материал и методы:** В исследование было включено 10 больных раком молочной железы ( $T_{1-4}N_{0-2}M_0$ ) с различной экспрессией HER2/neu до начала системного/хирургического лечения, которым было введено по 1000 мкг белка DARPinG3, меченного технецием-99m ( $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-(HE)}_3\text{-G3}$ ). На всем протяжении исследования (48 ч) больные находились под наблюдением медицинского персонала, в течение которого проводилась оценка жалоб, измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и температуры тела до введения препарата, а также через 2, 4, 6, 24 и 48 ч после инъекции. Дополнительно выполнялись лабораторные исследования в объеме общего и биохимического анализов крови и общего анализа мочи до введения исследуемого соединения, через 48 ч и 7 сут.

**Результаты:** Наличие жалоб, а также выявление побочных реакций у включенных в исследование больных раком молочной железы на момент введения препарата  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-(HE)}_3\text{-G3}$ , а также через 2, 4, 6, 24, 48 ч и 7 сут после инъекции выявлено не было. Измерения ЧСС, температуры тела, а также АД также не показали патологических отклонений. По данным общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи и результатов ЭКГ через 2, 4, 6, 24 и 48 ч, а также 7 сут после введения препарата  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-(HE)}_3\text{-G3}$  отклонений от нормы также обнаружено не было.

**Заключение:** Выполненные исследования в полной мере демонстрируют безопасность клинического использования препарата  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-(HE)}_3\text{-G3}$  для радионуклидной диагностики больных раком молочной железы. Полученные данные были подтверждены как субъективными ощущениями непосредственно вошедших в анализ пациенток, так и данными клинических количественных параметров до начала, а также через 2, 4, 6, 24 и 48 ч после введения препарата.

**Ключевые слова:** радионуклидная диагностика,  $^{99m}\text{Tc}$ -DARPinG3, рак молочной железы, HER2/neu

**Для цитирования:** Брагина О.Д., Бородин М.Е., Чернов В.И., Деев С.М., Вострикова М.А., Романова А.А. Оценка острой токсичности препарата  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-(HE)}_3\text{-DARPinG3}$  у больных раком молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 3. С. 72–76. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-3-72-76

O.D. Bragina<sup>1,2</sup>, M.E. Borodina<sup>4</sup>, V.I. Chernov<sup>1,2</sup>, S.M. Deyev<sup>2,3</sup>, M.A. Vostrikova<sup>1</sup>, A.A. Romanova<sup>1</sup>

## Assessment of Acute Toxicity of the $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-(HE)}_3\text{-DARPinG3}$ in Breast Cancer Patients

<sup>1</sup> National Research Medical Center, Tomsk, Russian

<sup>2</sup> Research Center "Oncotheranostics", National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

<sup>3</sup> M.M. Shemyakin & Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia

<sup>4</sup> National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Contact person: O.D. Bragina, e-mail: bragina\_od@mail.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** Study the acute toxicity of the radiopharmaceutical  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-(HE)}_3\text{-G3}$  in breast cancer patients.

**Material and Methods:** The study included 10 breast cancer patients ( $T_{1-4}N_{0-2}M_0$ ) with different HER2/neu expression before systemic/surgical treatment, who were injected with 1000  $\mu\text{g}$  of DARPinG3 protein labeled with technetium-99m ( $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-(HE)}_3\text{-G3}$ ). Throughout the study (48 hours), patients were monitored by medical personnel, during which complaints were assessed, heart rate, blood pressure and body temperature were measured before injection of the radiopharmaceutical, as well as 2, 4, 6, 24 and 48 hours after injection. Additionally, laboratory tests such as general and biochemical blood tests and general urine analysis were performed before injection, 48 hours and 7 days later.

**Results:** The presence of complaints, as well as the detection of adverse reactions in breast cancer patients included in the study at the time of injection of the radiopharmaceutical  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-(HE)}_3\text{-G3}$ , as well as 2, 4, 6, 24, 48 hours and 7 days after injection were not detected. The measurement of heart rate, body temperature, and blood pressure also showed no pathological abnormalities. According to general and biochemical blood analysis, general urine analysis and ECG results, no abnormalities were found 2, 4, 6, 24 and 48 hours, as well as 7 days after of the radiopharmaceutical  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-(HE)}_3\text{-G3}$ .

**Conclusion:** The performed studies fully demonstrate the safety of the clinical use of the radiopharmaceutical [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE) $_3$ -G3 for radionuclide diagnosis of breast cancer patients. The data obtained were confirmed both by the subjective sensations of the patients directly included in the analysis, and by the data of clinical quantitative parameters before the start, as well as 2, 4, 6, 24 and 48 hours after injection of the radiopharmaceutical [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE) $_3$ -G3.

**Keywords:** radionuclide diagnostics, scaffold proteins,  $^{99m}\text{Tc}$ -DARPinG3, breast cancer, HER2/neu

**For citation:** Bragina OD, Borodina ME, Chernov VI, Deyev SM, Vostrikova MA, Romanova AA. Assessment of Acute Toxicity of the  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -(HE) $_3$ -DARPinG3 in Breast Cancer Patients. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(3):72–76. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-3-72-76

## Введение

В настоящее время проводится активное изучение диагностических возможностей радиофармпрепаратов на основе различных синтетических протеинов у больных раком молочной железы (РМЖ) [1, 2]. Прежде всего это обусловлено небольшими размерами их молекул, низкой иммуногенностью, высокими аффинностью и специфичностью к «искомому» рецептору, а также быстрым выведением из организма больного, что предполагает сокращение времени от момента введения в организм до получения качественного изображения [3].

Одним из рецепторов, к которому синтезируются направленные молекулы, является рецептор эпидермального фактора роста 2 типа (HER2/neu). Главными характеристиками данного антигена является высокая частота встречаемости гиперэкспрессии у больных раком молочной железы (15–20 %), а также необходимость проведения направленного таргетного лечения у данной категории пациентов, улучшающего показатели общей и безрецидивной выживаемости [4, 5].

Одним из представителей протеинов, сконструированных для связывания с рецептором HER2/neu, является альтернативный каркасный белок DARPinG3, имеющий небольшой размер (14–20 кДа), стабильную структуру, высокую специфичность и аффинность к рецептору эпидермального фактора роста 2 типа [6]. Результаты доклинических исследований препаратов на основе DARPinG3, меченного технецием- $^{99m}\text{Tc}$ , продемонстрировали его высокую специфичность в *in vitro* и *in vivo* анализах, а также отсутствие токсического воздействия на организм лабораторных животных за весь период наблюдений [7, 8].

Целью настоящего исследования является изучение острой токсичности радиофармацевтического препарата [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE) $_3$ -G3 у больных раком молочной железы.

## Материал и методы

До начала проведения исследование получило одобрение биоэтического комитета НИИ онкологии Томского НИМЦ, все пациенты заполняли согласие с информацией о разглашении полученных сведений (п. 3, статья 13 Федерального закона Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г.). В исследование было включено 10 больных раком молочной железы ( $T_{1-4}N_{0-2}M_0$ ) с различной экспрессией HER2/neu до начала системного/хирургического лечения, которым было введено 1000 мкг протеина DARPinG3, меченного технецием- $^{99m}\text{Tc}$  [Tc-(HE) $_3$ -G3].

### Радионуклидные исследования

Приготовление препарата [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE) $_3$ -G3 выполнялось на базе отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ по трикарбонильной методике с использованием набора CRS Isolink (Center for Radiopharmaceutical Science, Paul Scherrer Institute, Villigen, Швейцария) в асептических условиях непосредственно перед введением по методике, описанной ранее (Брагина, 2022) [9].

Сцинтиграфические исследования выполнялись на гамма-камере E.CAM 180 фирмы Siemens (Германия) через 2, 4, 6 и 24 ч после введения методом планарной сцинтиграфии в режиме WholeBody с использованием плоскопараллельных высокоразрешающих коллиматоров для энергии 140 кэВ и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) органов грудной клетки в положении лежа на спине в передней и задней поверхности со скоростью сканирования 12 см/мин.

На всем протяжении исследования (48 ч) больные находились под наблюдением медицинского персонала, в течение которого проводились оценка жалоб, измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и температуры тела до введения препарата, а также через 2, 4, 6, 24 и 48 ч после инъекции. Дополнительно всем пациентам выполнялись лабораторные исследования в объеме общего и биохимического анализов крови и общего анализа мочи до введения исследуемого соединения через 48 ч и 7 сут в условиях лаборатории НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ IBM SPSS Statistics v.20.0 и Statistica 10.0. Проверку нормальности распределения показателей осуществляли с помощью критерия Шапиро–Вилки. Учитывая отсутствие нормальности распределения изучаемых количественных признаков, оценку достоверности различий медиан для сравнения независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, Краскала–Уоллиса для независимых выборок. Результаты отражали в виде медианы (Me), первого ( $Q_1$ ) и третьего ( $Q_3$ ) квартилей.

## Результаты

Наличие жалоб, а также выявление побочных реакций у включенных в исследование больных раком молочной железы на момент введения препарата [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE) $_3$ -G3, а также через 2, 4, 6, 24, 48 ч и 7 дн после инъекции выявлено не было. Измерения ЧСС, температуры тела, а также АД также не показали патологических отклонений (табл. 1).

По данным общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи и результатов ЭКГ через 2, 4, 6, 24 и 48 ч, а также 7 дн после введения препарата [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE) $_3$ -G3 отклонений от нормы также обнаружено не было (табл. 1–4).

## Обсуждение

Выполненные исследования в полной мере демонстрируют безопасность клинического использования препарата [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE) $_3$ -G3 для радионуклидной диагностики больных раком молочной железы. Полученные данные были подтверждены как субъективными ощущениями непосредственно вошедших в анализ пациенток, так и данными клинических количественных параметров до начала, а также через 2, 4, 6, 24 и 48 ч после введения препарата.

Проведенные ранее доклинические исследования в полной мере показывают диагностический потен-

Таблица 1

Количественные показатели измерений артериального давления, частоты сердечных сокращений и температуры тела у больных раком молочной железы на этапах динамического наблюдения на фоне введения препарата  $^{99m}\text{Tc}[\text{Tc}(\text{HE})_3\text{-G3}$  (Kruskal–Wallis test:  $H(4, N=10)$ )

Quantitative indicators of measuring blood pressure, heart rate and body temperature in patients with breast cancer at the stages of dynamic observation during the administration of the drug  $^{99m}\text{Tc}[\text{Tc}(\text{HE})_3\text{-G3}$  (Kruskal–Wallis test:  $H(4, N=10)$ )

Показатели	До введения Me [ $Q_1-Q_3$ ]	Через 2 ч Me [ $Q_1-Q_3$ ]	Через 4 ч Me [ $Q_1-Q_3$ ]	Через 6 ч Me [ $Q_1-Q_3$ ]	Через 24 ч Me [ $Q_1-Q_3$ ]	Через 48 ч Me [ $Q_1-Q_3$ ]
АД, мм рт. ст.	113 [109–128]	123 [121–139]	124 [115–130]	117 [110–130]	120 [115–130]	123 [110–125]
		$p = 0,11$	$p = 0,26$	$p = 0,48$	$p = 0,08$	$p = 0,08$
ЧСС, уд/мин	72,5 [66,0–75,0]	78,5 [84,0–94,0]	80,7 [73,1–87,1]	72,5 [70,0–76,0]	67,1 [64,1–74,4]	65,4 [63,3–71,1]
		$p = 0,25$	$p = 0,23$	$p = 0,27$	$p = 0,25$	$p = 0,29$
Температура тела, °С	37,5 [35,2–37,4]	36,4 [36,3–36,6]	36,4 [36,5–36,6]	36,3 [36,2–36,6]	36,3 [36,2–36,4]	36,6 [36,2–36,7]
		$p = 0,14$	$p = 0,21$	$p = 0,19$	$p = 0,12$	$p = 0,14$

Таблица 2

Количественные показатели общего анализа крови у больных раком молочной железы на этапах динамического наблюдения на фоне введения препарата  $^{99m}\text{Tc}[\text{Tc}(\text{HE})_3\text{-G3}$  (Kruskal–Wallis test:  $H(4, N=10)$ )

Quantitative indicators of general blood test in patients with breast cancer at the stages of dynamic observation during the administration of the drug  $^{99m}\text{Tc}[\text{Tc}(\text{HE})_3\text{-G3}$  (Kruskal–Wallis test:  $H(4, N=10)$ )

Показатели	До введения Me [ $Q_1-Q_3$ ]	Через 2 ч Me [ $Q_1-Q_3$ ]	Через 4 ч Me [ $Q_1-Q_3$ ]	Через 6 ч Me [ $Q_1-Q_3$ ]	Через 24 ч Me [ $Q_1-Q_3$ ]	Через 48 ч Me [ $Q_1-Q_3$ ]	Через 7 дн Me [ $Q_1-Q_3$ ]
Гемоглобин, г/л	129,8 [125–132]	123,5 [123–127]	130,5 [125–133]	121,0 [119–126]	129,0 [125–131]	128,5 [125–130]	125,5 [126–133]
		$p = 0,33$	$p = 0,16$	$p = 0,24$	$p = 0,21$	$p = 0,22$	$p = 0,13$
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,25 [3,6–4,7]	4,05 [3,8–4,0]	4,25 [4,0–4,3]	4,15 [3,8–4,2]	4,0 [3,7–4,2]	4,05 [4,1–4,3]	4,10 [4,1–4,3]
		$p = 1,00$	$p = 1,00$	$p = 1,00$	$p = 1,00$	$p = 1,00$	$p = 1,00$
Ретикулоциты, %	0,92 [0,87–1,00]	0,91 [0,87–0,96]	0,94 [0,82–0,98]	0,95 [0,88–1,1]	0,93 [0,88–1,0]	0,97 [0,90–1,0]	1,0 [0,96–1,1]
		$p = 1,00$	$p = 1,00$	$p = 1,00$	$p = 1,00$	$p = 1,00$	$p = 1,00$
Тромбоциты, $10^9/л$	216,5 [193–237]	210,5 [198–237]	215,0 [190–238]	213,5 [195–239]	218,0 [199–230]	228,5 [206–271]	244,0 [210–268]
		$p = 0,35$	$p = 0,35$	$p = 0,35$	$p = 0,35$	$p = 0,35$	$p = 0,35$
СОЭ, мм/ч	2,0 [1–5]	2,0 [1–5]	2,0 [1–5]	2,0 [1–5]	3,5 [1–6]	4,5 [2–6]	5,5 [3–7]
		$p = 0,15$	$p = 0,12$	$p = 0,10$	$p = 0,15$	$p = 0,33$	$p = 0,25$
Общее число лейкоцитов, $10^{12}/л$	5,25 [4,3–5,2]	5,05 [4,6–5,6]	5,10 [4,4–5,3]	5,10 [4,3–5,5]	5,20 [4,8–5,7]	5,35 [5,2–6,0]	5,7 [5,2–6,1]
		$p = 1,00$	$p = 1,00$	$p = 1,00$	$p = 1,00$	$p = 1,00$	$p = 1,00$
Палочко-ядерные лейкоциты, %	2,0 [2–4]	2,5 [2–3]	2,0 [2–3]	3,0 [2–3]	2,5 [1–3]	5,0 [3–5]	5,0 [4–6]
		$p = 0,05$	$p = 0,07$	$p = 0,17$	$p = 0,09$	$p = 0,16$	$p = 0,29$
Сегментно-ядерные лейкоциты, %	58,0 [44–63]	56,0 [49–58]	54,5 [48–56]	55,0 [49–58]	54,5 [45–56]	56,0 [50–57]	54,0 [50–57]
		$p = 0,20$	$p = 0,25$	$p = 0,18$	$p = 0,22$	$p = 0,37$	$p = 0,48$
Эозинофилы, %	1,5 [1–3]	2,5 [1–4]	2,5 [1–3]	2,5 [1–4]	3,5 [1–4]	3,0 [1–3]	3,5 [1–4]
		$p = 0,22$	$p = 0,24$	$p = 0,25$	$p = 0,33$	$p = 0,26$	$p = 0,68$
Базофилы, %	0,5 [0–1]	0,5 [0–1]	0,0 [0–1]	0,5 [0–1]	0,0 [0–1]	0,5 [0–1]	0,5 [0–1]
		$p = 0,13$	$p = 0,17$	$p = 0,17$	$p = 0,13$	$p = 0,17$	$p = 0,13$
Моноциты, %	3,0 [3–6]	3,5 [3–6]	4,5 [3–6]	4,5 [4–6]	5,5 [3–6]	4,0 [4–6]	5,0 [4–6]
		$p = 0,16$	$p = 0,17$	$p = 0,22$	$p = 0,21$	$p = 0,31$	$p = 0,28$
Лимфоциты, %	22,6 [21–34]	23,5 [21–25]	22,5 [2–36]	21,5 [19–23]	23,0 [21–30]	25,5 [20–27]	27,5 [21–29]
		$p = 0,25$	$p = 0,36$	$p = 0,31$	$p = 0,38$	$p = 0,23$	$p = 0,34$

циал исследуемого соединения в диагностике HER2-позитивных опухолей молочной железы, демонстрируя его высокую специфичность и аффинность к таргетному антигену *in vitro* и *in vivo*, а также быстрое выведение из организма лабораторного животного. Учитывая это, начало клинического анализа является особенной актуальным и необходимым этапом, так как при положительном результате позволит существенно повлиять на эффективность диагностического этапа, а также на улучшение показателей эффективности лечения больных раком молочной железы с HER2-позитивными опухолями молочной железы.

Перспективность дальнейших в данном направлении исследовании диктуют результаты ранее выполненных в отделении радионуклидной терапии и диагностики клинических исследований с использованием других представителей альтернативных каркасных протеинов, меченных технецием-99m, а именно ADAPT6 и

молекул аффибоди. Оба препарата продемонстрировали статистически значимые различия в дифференцировке статуса рецептора эпидермального фактора роста 2 типа HER2/neu в первичных опухолях молочной железы с наибольшим накоплением соединений у больных с HER2-позитивными опухолями по сравнению с группой контроля, имеющей отрицательные значения данного маркера ( $p < 0,05$ , Mann–Whitney test) [10, 11].

### Выводы

Таким образом, продемонстрированные результаты показывают целесообразность и необходимость продолжения клинических исследований с использованием препарата  $^{99m}\text{Tc}[\text{Tc}(\text{HE})_3\text{-G3}$  у больных раком молочной железы и решения вопроса о его дальнейшем использовании в качестве диагностического радиофармпрепарата для пациентов с высокой экспрессией HER2/neu.

Таблица 3

Количественные показатели биохимического анализа крови у больных раком молочной железы на этапах динамического наблюдения на фоне введения препарата  $^{99m}\text{Tc}[\text{Tc}(\text{HE})_3\text{-G3}$  (Kruskal-Wallis test:  $H(4, N = 10)$ )  
Quantitative indicators of biochemical blood analysis in patients with breast cancer at the stages of dynamic observation during the administration of the drug  $^{99m}\text{Tc}[\text{Tc}(\text{HE})_3\text{-G3}$  (Kruskal-Wallis test:  $H(4, N = 10)$ )

Показатели	До введения Me $[Q_1-Q_3]$	Через 2 ч Me $[Q_1-Q_3]$	Через 4 ч Me $[Q_1-Q_3]$	Через 6 ч Me $[Q_1-Q_3]$	Через 24 ч Me $[Q_1-Q_3]$	Через 48 ч Me $[Q_1-Q_3]$	Через 7 дн Me $[Q_1-Q_3]$
АЛАТ, ЕД/л	11,0 [9–13]	14,5 [10–16] $p = 0,16$	13,5 [12–15] $p = 0,21$	13,0 [11–14] $p = 0,25$	13,5 [10–16] $p = 0,30$	14,5 [11–16] $p = 0,26$	13,5 [10–16] $p = 0,19$
АсАТ, ЕД/л	14,0 [11–17]	13,5 [10–14] $p = 0,12$	13,0 [12–16] $p = 0,16$	14,5 [13–17] $p = 0,23$	14,5 [11–16] $p = 0,17$	15,5 [10–14] $p = 0,16$	14,5 [11–16] $p = 0,31$
Щелочная фосфатаза, Е/л	158,0 [148–210]	158,0 [146–158] $p = 0,30$	159,5 [147–200] $p = 0,30$	160,0 [149–197] $p = 0,30$	159,5 [147–203] $p = 0,40$	161,0 [151–201] $p = 0,30$	161,0 [152–203] $p = 0,30$
Глюкоза, ммоль/л	4,2 [4,0–5,5]	4,4 [4,2–5,3] $p = 1,00$	4,45 [4,1–5,3] $p = 1,00$	4,55 [4,0–5,4] $p = 1,00$	4,65 [4,1–5,3] $p = 1,00$	4,5 [4,2–5,1] $p = 1,00$	4,60 [4,3–5,2] $p = 1,00$
Мочевина, ммоль/л	5,0 [3,3–5,1]	5,15 [3,0–5,2] $p = 0,79$	5,20 [3,4–5,45] $p = 0,81$	5,35 [3,5–5,4] $p = 0,65$	5,35 [3,3–5,5] $p = 0,71$	5,15 [3,2–5,6] $p = 0,72$	5,25 [3,3–5,4] $p = 0,63$
Креатинин, мкмоль/л	84,2 [65–88]	84,5 [65–88] $p = 0,22$	85,5 [65–89] $p = 0,25$	84,0 [66–92] $p = 0,21$	85,5 [66–90] $p = 0,23$	85,5 [67–91] $p = 0,19$	84,5 [67–90] $p = 0,23$
Белок, г/л	71,5 [64–76]	72,0 [66–73] $p = 0,21$	73,5 [66–77] $p = 0,19$	72,0 [67–75] $p = 0,21$	73,5 [68–76] $p = 0,22$	73,5 [67–77] $p = 0,24$	72,5 [65–75] $p = 0,34$
Холестерин, ммоль/л	4,85 [4,0–5,1]	4,95 [4,2–5,0] $p = 1,00$	5,05 [4,1–5,2] $p = 0,25$	4,90 [4,0–5,2] $p = 0,93$	4,90 [4,1–5,1] $p = 1,00$	5,05 [4,2–5,0] $p = 0,26$	5,0 [4,1–5,2] $p = 0,90$
Билирубин, мкмоль/л	9,0 [6,0–11,5]	8,6 [6,0–11,9] $p = 1,00$	9,7 [6,5–12,4] $p = 1,00$	10,1 [6,0–10,8] $p = 1,00$	9,7 [6,3–10,2] $p = 1,00$	9,0 [6,1–11,5] $p = 1,00$	8,8 [5,7–12] $p = 1,00$

Таблица 4

Количественные показатели электрокардиограммы у больных раком молочной железы на этапах динамического наблюдения на фоне введения препарата  $^{99m}\text{Tc}[\text{Tc}(\text{HE})_3\text{-G3}$  (Kruskal-Wallis test:  $H(4, N = 10)$ )  
Quantitative electrocardiogram indicators in patients with breast cancer at the stages of dynamic observation during the administration of the drug  $^{99m}\text{Tc}[\text{Tc}(\text{HE})_3\text{-G3}$  (Kruskal-Wallis test:  $H(4, N = 10)$ )

Показатели	До введения Me $[Q_1-Q_3]$	Через 2 ч Me $[Q_1-Q_3]$	Через 4 ч Me $[Q_1-Q_3]$	Через 6 ч Me $[Q_1-Q_3]$	Через 24 ч Me $[Q_1-Q_3]$	Через 48 ч Me $[Q_1-Q_3]$	Через 7 дн Me $[Q_1-Q_3]$
ЧСС, уд./мин	69,0 [65,0–74,0]	82,0 [81,0–91,0] $p = 0,16$	81,5 [72,0–85,0] $p = 0,18$	73,0 [71,0–75,0] $p = 0,20$	65,0 [63,0–71,0] $p = 0,236$	63,5 [63,0–66,0] $p = 0,26$	71,5 [67,0–74,0] $p = 0,19$
P, с	0,08 [0,07–0,09]	0,1 [0,09–0,1] $p = 0,27$	0,09 [0,08–0,09] $p = 0,29$	0,09 [0,07–0,09] $p = 0,31$	0,08 [0,07–0,09] $p = 0,28$	0,10 [0,09–0,11] $p = 0,27$	0,1 [0,09–0,11] $p = 0,31$
P-R(P-Q), с	0,12 [0,10–0,14]	0,15 [0,11–0,16] $p = 0,87$	0,15 [0,10–0,16] $p = 0,90$	0,15 [0,15–0,16] $p = 0,82$	0,16 [0,14–0,17] $p = 0,72$	0,14 [0,15–0,16] $p = 0,78$	0,17 [0,14–0,19] $p = 0,92$
QRS, с	0,06 [0,05–0,07]	0,08 [0,06–0,09] $p = 1,00$	0,08 [0,07–0,09] $p = 1,00$	0,09 [0,07–0,09] $p = 1,00$	0,06 [0,06–0,08] $p = 1,00$	0,08 [0,06–0,08] $p = 1,00$	0,07 [0,07–0,09] $p = 1,00$
QT, с	0,4 [0,3–0,4]	0,2 [0,2–0,3] $p = 1,00$	0,3 [0,2–0,4] $p = 1,00$	0,3 [0,2–0,3] $p = 1,00$	0,4 [0,3–0,4] $p = 1,00$	0,3 [0,2–0,3] $p = 1,00$	0,3 [0,2–0,3] $p = 1,00$

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Bragina O, Deyev SM, Chernov VI, Tolmachev VM. The Evolution of Targeted Radionuclide Diagnosis of HER2-Positive Breast Cancer Acta Naturae. 2022;Apr-Jun;14(2):4–15. DOI: 10.32607/actanaturae.11611. PMID:35923562.
- Hricak H, Abdel-Wahab M, Atun R, Lette MM, Paez D, Brink JA, Donoso-Bach L, Frija G, Hierath M, Holmberg O, Khong PL, Lewis JS, McGinty G, Oyen WJG, Shulman LN, Ward ZJ, Scott AM. Medical Imaging and Nuclear Medicine: a Lancet Oncology Commission. Lancet Oncol. 2021;Apr;22(4):136–172. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30751-8. PMID: 33676609.
- Bodei L, Herrmann K, Schöder H, Scott AM, Lewis JS. Radiotheranostics in Oncology: Current Challenges and Emerging Opportunities. Nat Rev Clin Oncol. 2022;Aug;19(8):534–550. DOI: 10.1038/s41571-022-00652-y. PMID: 35725926.
- Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, Anders CK, Chandarlapaty S, Crews JR, Kirshner JJ, Krop IE, Lin NU, Morikawa A, Patt DA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Davidson NE. Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2022;Aug 10;40(23):2612–2635. DOI: 10.1200/JCO.22.00519. PMID: 35640077.
- Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology. College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2013;31:3997–4013. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.9984. PMID: 24101045.
- Tolmachev V, Orlova A, Sorensen J. The Emerging Role of Radionuclide Molecular Imaging of Her2 Expression in Breast Cancer. Semin Cancer Biol. 2021;72:185–197. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.10.005. PMID: 33465471.
- Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В., Воробьева А.Г., Орлова А.М., Толмачев В.М. Возможности радионуклидной диагностики HER2-позитивного рака молочной железы с использованием меченных технецием-99m таргетных молекул: первый опыт клинического применения // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т. 20. №1. С. 23–30. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1->

- 23-30. [Bragina OD, Chernov VI, Garbukov EYu, Doroshenko AV, Vorobyeva AG, Orlova AM, Tolmachev VM. Possibilities of Radionuclide Diagnostics of Her2-Positive Breast Cancer Using Technetium-99m-Labeled Target Molecules: the First Experience of Clinical Use. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(1):23–30. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-23-30>. (In Russ.)].
8. Tolmachev V, Bodenkov V, Oroujeni M, Deyev S, Konovalova E, Schulga AS, Hober S, Bragina OA, Vorobyeva A. Direct in Vivo Comparison of <sup>99m</sup>Tc-Labeled Scaffold Proteins DARPin G3 and ADAPT6 for Visualization of HER2 Expression and Monitoring of Early Response for Trastuzumab Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;Dec;23(23):15181. DOI: 10.3390/ijms232315181. PMID: 36499504.
9. Bragina O, Chernov V, Schulga A, Konovalova E, Hober S, Deyev S, Sørensen J, Tolmachev V. Direct Intra-Patient Comparison of Scaffold Protein-Based Tracers, [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 and [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)3-G3, for Imaging of HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers*. 2023;15(12):3149. <https://doi.org/10.3390/cancers15123149>.
10. Bragina O, von Witting E, Garousi J, Zelchan R, Sandström M, Orlova A, Medvedeva A, Doroshenko A, Vorobyeva A, Lindbo S, Borin J, Tarabanovskaya N, Sørensen J, Hober S, Chernov V, Tolmachev V. Phase I Study of <sup>99m</sup>Tc-ADAPT6, a Scaffold Protein-Based Probe for Visualization of HER2 Expression in Breast Cancer. *J Nucl Med*. 2021;Apr;62(4):493-499. DOI: 10.2967/jnumed.120.248799. PMID: 32817142.
11. Bragina O, Chernov V, Larkina M, Rybina A, Zelchan R, Garbukov E, Oroujeni M, Loftenius A, Orlova A, Sørensen J, Frejd FY, Tolmachev V. Phase I Clinical Evaluation of <sup>99m</sup>Tc-labeled Affibody Molecule for Imaging HER2 Expression in Breast Cancer. *Theranostics*. 2023;Sep;4;13(14):4858-4871. DOI: 10.7150/thno.86770. PMID: 37771776.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках гранта РФФ № 22-15-00169 по теме «Фенотип BRCA-подобных опухолей в процессе канцерогенеза и лечения».

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 20.01.2024. Принята к публикации: 27.02.2024.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The work was carried out within the framework of the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00169 on the topic “Phenotype of BRCA-like tumors in the process of carcinogenesis and treatment.”

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 20.01.2024. Accepted for publication: 27.02.2024.