КАРБОНИЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ТЕХНЕЦИЯ КАК ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА

© Тюпина Маргарита Юрьевна, Мирославов Александр Евгеньевич, Лумпов Александр Александрович

Акционерное общество «Радиевый институт имени В.Г.Хлопина». 194021, Санкт-Петербург, 2-й Муринский проспект, д. 28. E-mail: mtupina@mail.ru

Ключевые слова: технеций; карбонилы; радиофармпрепараты; миокард.

Введение. В настоящее время изучение перфузии миокарда является очень трудоемким исследованием в ядерной медицине, но достаточно востребованным. Технециевые радиофармпрепараты, которые сегодня применяются для изучения перфузии миокарда, далеки от совершенства. В частности, относительно низкий процент накопления ^{99m}Tc-sestamibi и ^{99m}Tc-tetrofosmin (1.5% и 1.2%, соответственно [1]) в миокарде осложняет диагностику при больших кровотоках, а существенное накопление кардиотропов в печени не позволяет достоверно оценить патологические изменения в нижней стенке миокарда. Таким образом, разработка новых технециевых кардиотропов является актуальной задачей.

Цель исследования. Разработка новых комплексов технеция, которые в будущем, возможно, смогут стать препаратами для диагностики перфузии миокарда.

Материалы и методы. В работе нами использовались химические реактивы Fluka и Sigma-Aldrich. Исходный $[^{99m}Tc(CO)_3(H_2O)_3]^+$ получен по известной методике [2,3]. ИК спектры снимали на Shimadzu FT-IR 8700. ВЭЖ хроматография проводилась на Waters 1525 Binary HPLC Pump с UV детектором Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector и γ-детектором Raytest NaI. Рентгеноструктурный анализ проводили на Agilent Technologies SuperNova Atlas и Bruker Smart APEX II. Большая часть исследования посвящена так называемым «2+1» трикарбонильным комплексам технеция. При разработке кардиотропов на основе «2+1» трикарбонильных комплексов технеция мы придерживались следующий основных принципов: комплекс ^{99m}Tc должен иметь заряд +1 (аналог K^+), быть умеренно липофильным и устойчивым в плазме крови. Желательно низкое накопление в крови и печени. Мы исследовали «2+1» трикарбонильные комплексы технеция содержащие комбинацию моно- и бидентатных лигандов различной структуры, что позволяло плавно и целенаправленно менять свойства изучаемых комплексов, а также старались, чтобы в совокупности комбинации лигандов комплекс имел небольшой размер.

Результаты. Нами получены несколько серий карбонильных комплексов: первоначально 17 «2+1» трикарбонильных комплексов технеция с доклинической оценкой [4], затем 2 пентакарбонильных комплекса технеция [5], и в настоящий момент ведётся разработка и получение еще 6 «2+1» трикарбонильных комплексов технеция. Нами было подробно изучено 17 «2+1» трикарбонильных комплексов технеция с различный комбинацией моно- и бидентантных лигандов. Радиохимическая чистота полученных препаратов составляла 95–98%. Зависимость накопления изучаемых комплексов в ткани миокарда крыс не монотонна и имеет максимум, когда lgP (P липофильность) близок к 1.25. Наиболее перспективными оказались трикарбонильные комплексы с фенантролин-имидазольной и фенантролин-трет-бутилизоцианидной комбинацией лигандов (процент накопления в сердечной мышце составил 1.15% ID/g) Биораспределение фенантролин-имидазольного комплекса было изучено также методом ОФЭКТ. Существенным недостатком данного комплекса является повышенное содержание препарата в печени. Для повышения накопления препарата в сердечной мышце мы в будущем предполагаем вводить заместители различной природы в состав фенантролинового и имидазольного лигандов.

Заключение. В результате полученные комплексы устойчивы в водных растворах по крайней мере в течении 8 часов и не взаимодействуют с гистидином при комнатной температуре в течение 5 часов. Изучено биораспределение «2+1» трикарбонильных комплексов технеция в организме лабораторных животных методами прямой радиометрии и ОФЭКТ. Установлено, что зависимость накопления в миокарде полученных «2+1» комплексов от их

липофильности имеет максимум при LogP порядка 1.25. Накопление в сердце некоторых из полученных комплексов близко к таковому для клинических кардиотропов, однако накопление «2+1» комплексов в печени и крови превышает накопление для стандартных кардиотропов.

Список литературы.

1. D. J. Pennell, E. Prvulovich, Nuclear Cardiology. Clinician's Guide to Nuclear Medicine, British Nuclear Medicine Society, London, 1995.
2. R. Alberto, R. Schibli, R. Waibel, U. Abram, P. A. Schubiger, Coord. Chem. Rev. 1999, 192, 901.
3. R. Schibli, R. Schwarzbach, R. Alberto, K. Ortner, H. Schmale, C. Dumas, A. Egli, A. P. Schubiger, Biconjugate Chem. 2002, 13, 750.
4. B.L. Ellis, N.I. Gorshkov, A.A. Lumpov, A. E. Miroslavov, A.N. Yalfimov, V.V. Gurzhiy, D.N. Suglobov, R. Braddock, J.C. Adams, A.M. Smith, M.C. Prescott, and H.L. Sharma, J. Label Compds Radiopharm., 2013, vol. 56, pp. 700–707
5. A.E. Miroslavov, Yu.S. Polotskii, V.V. Gurzhiy, A.Yu. Ivanov, A.A. Lumpov, M.Yu. Tyupina, G.V. Sidorenko, P.M. Tolstoy, D.N. Suglobov, Technetium and Rhenium Pentacarbonyl Complexes with C2 and C11 ω-Isocyanocarboxylic Acids, Inorg. Chem., 2014, vol. 53, p. 7861-7869