

ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ДИЗАЙН РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ НАНОДИСПЕРСНОГО ГИДРОКСИАПАТИТА: СОРБЦИОННЫЙ И СОКРИСТАЛЛИЗАЦИОННЫЙ СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО РАДИОНУКЛИДА.

Северин А.В., Орлова М.А., Николаев А.Л., Иванов И.А., Шаламова Е.С., Долгова В.К.,
Золотова Н.С., Кушнир Е.А.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Химический факультет, г. Москва, severin@radio.chem.msu.ru

Проблема адекватной диагностики и терапии онкологических заболеваний, особенно таких социально значимых, как детская лейкемия, является одной из наиболее острых в медицине. Эффективное лечение подобных заболеваний требует появления новых медицинских технологий и усовершенствования известных, в частности, методов радионуклидной диагностики и терапии, которые тесно связаны с использованием радиофармпрепаратов (РФП). Традиционный дизайн РФП предполагает достаточно сложный комплекс органических биомолекул для связывания изотопа и доставки его в место поражения. В качестве альтернативы предлагается структура РФП, в которых РФП на основе короткоживущего радионуклидов Zn и Cu, связанных с ингибитором NO-синтазы нанесены на наногидроксиапатит (ГАП). Последний выступает в роли биоактивного нанотранспортера, поскольку является биосовместимым и биоактивным материалом, кроме того давно и активно используется в медицине. Биологические функции ГАП определяются размером его частиц, морфологией, текстурой и кристалличностью. На его характеристики влияет наличие и природа внедренного в ГАП иона металла, в том числе и радионуклидов, выступающих в роли РФП.

Введение целевых ионов металлов в ГАП возможно двумя путями – сорбционным и кристаллизационным. В данной работе рассматривается введение ионов Zn^{2+} и Cu^{2+} в ГАП при его синтезе, и влияние этих ионов на структуру, размер и морфологию образующихся частиц, а также на цитотоксичность препарата. Кроме того мы исследовали особенности сорбции (и десорбции) ионов этих металлов на различные морфологические формы ГАП. Были синтезированы препараты ГАП, допированные ионами цинка и меди с различным соотношением Zn/Ca и Cu/Ca. Показано, что введение цинка и меди в синтез ГАП не приводит к заметному искажению его структуры и образованию собственной фазы, однако изменяет размер кристаллов и их морфологию, а также уменьшает степень кристалличности частиц (особенно в случае введения меди) в зависимости от доли введенного иона. В то же время высокотемпературная обработка приводит к образованию смешанных Me-Ca фосфатов. Обнаружено, что ионы цинка равномерно распределены по поверхности (и, вероятно, по объему) нанокристаллов. Все полученные образцы проявляют крайне низкую цитотоксичность в МТТ-тесте. При сорбционном введении ионов металлов отмечена быстрая кинетика установления стационарного режима сорбции. Изотермы сорбции возможно описать моделями, аналогичными моделям Ленгмюра и Фрейндлиха. Показана достаточно высокая сорбционная емкость ГАП по отношению как цинка, так и меди. При этом десорбция с сорбента в обоих случаях затруднена. Продемонстрировано влияние морфологической формы используемого ГАП на сорбцию ионов цинка и меди из водных растворов при комнатной температуре. Таким образом, полученные образцы ГАП-Me могут выступать в роли нецитотоксичных носителей для РФП.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-03-00432.