



Новые препараты для выявления болезней сердца

*Отчет о работе
Окриджской
национальной
лаборатории
в Теннесси*

Ф.Ф. Кнапп

В Соединенных Штатах Америки болезни сердца и связанные с ними сердечно-сосудистые заболевания являются основными причинами смертельных случаев. К ним относятся состояния, которые приводят к сердечным приступам, вследствие сужения коронарных артерий из-за образования атеросклеротических бляшек — жировых желтоватых отложений, состоящих главным образом из холестерина. Слишком большая бляшка может вызвать блокаду коронарной артерии, значительно сократив или полностью прекратив поступление крови к отдельному участку сердечной мышцы. Частичная блокада приводит к состоянию, известному как ишемия, когда часть сердечной мышцы (миокард) частично лишена кислорода и питательных веществ. Ишемия приводит к стенокардии, острой боли, испытываемой при сердечном приступе (коронарной недостаточности). В более тяжелых случаях миокард полностью лишается кислорода и питательных веществ и испытывает необратимые повреждения (инфаркт).

К счастью, двое из трех американцев, перенесших сердечные приступы, поправляются, так как миокард не получает необратимых повреждений.

Г-н Кнапп — руководитель группы ядерной медицины в Отделе безопасности и здравоохранения Окриджской национальной лаборатории в Теннесси, США. Он недавно посетил Институт клинической и экспериментальной ядерной медицины Боннского университета, Федеративная Республика Германии. В основе данной статьи лежит материал, ранее опубликованный в *ORNL Review*.

Однако для контролирования сердечной недостаточности пациента врач должен определить степень повреждения миокарда. Такая информация помогает врачу выбрать правильный курс лечения для восстановления нормального кровоснабжения поврежденного участка. Лечение может быть различным — от обхода коронарного сосуда оперативным путем до терапевтического режима в сочетании с приемом медикаментов, восстанавливающих кровоснабжение поврежденных участков миокарда.

Радиоизотопы для диагностики

Эффективным средством для оценки сердечного заболевания является инъекция пациентам радиоизотопов, которые селективно поглощаются сердцем. Наиболее желательны такие „отображающие“ препараты, испускающие гамма-кванты, которые эффективно детектируются „гамма-камерами“. Так как эти препараты имеют короткие периоды полураспада, облучение пациентов составляет малые доли от потенциально опасных уровней облучения. Радиоизотоп таллий-201, используемый в США для обследования 4–5 миллионов пациентов в год, производится на циклотронах бомбардировкой частицами таллия-203.

Несмотря на то, что таллий-201 и другие радиоизотопы представляют собой ценный диагностический

Под специальным колпаком синтезируется и очищается жирная кислота с радиоактивным йодом перед исследованием ее полезности для оценки сердечных заболеваний у животных (Фото ORNL).

кий инструмент, исследователи всего мира продолжают разработки отображающих препаратов, которые были бы потенциально безопаснее для пациентов, более дешевы и позволяли бы получать более ясные изображения на ранних стадиях развития болезни сердца. В Окриджской национальной лаборатории (ORNL) группа ядерной медицины в Отделе безопасности и здравоохранения затратила более пяти лет на разработку новых препаратов для оценки сердечных заболеваний. Некоторые из этих радиоактивных препаратов, такие как меченные йодом-123 жирные кислоты, обладают большим родством по отношению к сердцу и остаются там достаточно долго, чтобы можно было получить очень четкое изображение повреждения тканей.

Вследствие уникальности физиологических и метаболических свойств миокарда группа получила возможность разработать новые типы составов, меченных радиоактивными материалами, которые могут эффективно применяться для сердца*. Работы достигли этапа, на котором группой доказана работоспособность этих препаратов на животных и были начаты клинические исследования некоторых из этих новых сердечных отображающих препаратов.

Модифицированные жирные кислоты

С 1979 года группа работала над разработкой и получением меченных радиоактивными изотопами жирных кислот. Жирные кислоты были выбраны вследствие того, что сердце постоянно в своей потребности в жирных кислотах со строением молекул в виде длинных цепей как в первичном источнике энергии (другие органы получают энергию просто за счет окисления глюкозы, взятой из крови). Хорошо известно, что жирные кислоты могут использоваться в качестве естественных переносчиков радиоизотопов в сердце. Однако вследствие расщепления или метаболизма жирных кислот сердцем возникла задача разработки структурно модифицированных аналогов жирных кислот, которые накапливались бы сердцем, а не подвергались метаболизму. Группа добивалась получения аналогов, которые „удерживались” бы сердцем достаточно долго для определения степени повреждения. После получения аналогов жирных кислот с нужными биологическими свойствами и, испытывая их на животных, группа наконец обнаружила, что модифицированные аналоги ведут себя подобно природным жирным кислотам и удерживаются сердцем. Группа назвала это свойство „метаболическим удержанием”.

* См. „Images of the Heart: ORNL Makes Isotopes for Disease Detection”, *ORNL Review*, Fall (1981).

Жирные кислоты концентрируются или извлекаются миокардом из плазмы крови. В нормальных условиях мощность сердца (доля от общего количества прокачиваемой сердцем крови, которая проходит через сердечную мышцу) составляет около 3–5%. Остальная часть крови направляется к другим органам организма. Таким образом, если радиофармацевтический препарат, подобный меченным радиоактивным элементом жирным кислотам, полностью извлекается при первом проходе через сердечную мышцу, максимум 4% введенного материала может быть локализовано в сердце. Однако, если часть сердечной мышцы обладает уменьшенным кровотоком вследствие артериальной блокады, то накопление радиоактивного препарата там будет меньше, чем в остальных частях сердца — вследствие меньшего накопления камера будет детектировать меньшую радиоактивность и таким образом определять точное положение места повреждения.

Для решения проблемы метаболизма жирных кислот сердцем группа стремилась придать молекуле жирных кислот структурные свойства, которые не воздействовали бы на поглощение их из крови или, не уменьшая его, препятствовали бы их метаболизму. Эта цель определяет основное направление поиска, так как резкая структурная модификация могла бы дать молекулу, которая больше не походила бы на молекулы жирных кислот и таким образом не выводилась бы эффективно из сердечной мышцы.

Начальные исследования

Исследования, выполненные в ORNL ранее, включали внедрение радиоизотопа теллура-123^m в цепочку молекулы жирной кислоты. Теллур-123^m в молекуле выполняет две функции: (1) он является источником гамма-квантов и таким образом превращает цепочку жирной кислоты в инструмент диагностики и (2) он блокирует попытки сердца расщепить цепочку жирной кислоты. В исследованиях на животных обнаружено, что меченная теллуrom жирная кислота обладает способностью длительно задерживаться в сердце. Совместно с доктором Х. Вильямом Штрауссом и его сотрудниками из Массачусетского госпиталя была проведена оценка этого препарата вместе с другими аналогами, в которых единственный атом теллура был внедрен в другие места цепочки.

Эти исследования имеют важное значение, так как они впервые продемонстрировали, что модифицированная жирная кислота хорошо воспринимается сердечной мышцей (миокардиальная специфичность). И, что более важно, это была первая демонстрация того, что модифицированная жирная кислота может задерживаться в сердце намного дольше, вследствие блокирующего метаболизм действия теллура.

Важность более длительного удержания

Более длительное удержание важно для нового поколения отображающих приборов, использующих метод компьютеризированной томографии излучения единичных фотонов (SPECT), который требует длительных периодов отображения, с тем чтобы ЭВМ могла воссоздать трехмерную структуру на основе многочисленных отображений, сделанных под разными углами движущимся детектором*.

При более длительном удержании препарата на базе жирных кислот (за 24 часа после инъекции

из сердечной мышцы уходит только 10–15%), радиоактивность имеет тенденцию оставаться в одном месте и почти не перераспределяется. Такое минимальное перераспределение важно для анализов SPECT, так как чем больше изменение карти-

* Фотоны света испускаются в результате возбуждения электронами, образующимися при попадании гамма-излучения радиоактивного препарата, находящегося в теле пациента, на кристалл натрия-йод детектора: появляющееся распределение интенсивности фотонов пропорционально пространственному распределению радиоактивности, что дает картину величины повреждения тканей.

Исследования гипертонии

Недавние исследования показали, что жирные кислоты, меченные йодом-123, многообещающи для оценки отклонений регионального поглощения жирных кислот, что может иметь место при гипертонической болезни сердца (высокое кровяное давление).

Такие исследования были выполнены в рамках совместной медицинской программы ORNL в сотрудничестве с доктором А.Б. Бриллом, директором программы ядерной медицины в Брукхейвенской национальной лаборатории, США, и доктором Г. Вильямом Штрауссом в Массачусетском госпитале. Исследования включали автордиографию — метод, при котором у экспериментальных животных после внутривенного введения меченных радиоизотопами препаратов удаляют соответствующие ткани, замораживают, делают сверхтонкие срезы тканей и помещают на фотографическую пленку. При таком методе, дающем очень высокое разрешение, величина экспозиции пленки под действием радиации показывает распределение радиоактивности в срезах тканей. Используя количественную автордиографию по двум индикаторам, доктор Брилл и его коллеги сравнили относительное распределение двух различных препаратов.

Например, жирные кислоты (BMIPP и DMIPP, см. основной текст), меченные группой ORNL йодом-131 (период полураспада 8 суток), были введены здоровым крысам, которым был также введен таллий-201 с периодом полураспада 72 часа. Такая же смесь была введена второй группе крыс, у которых была вызвана гипертония хлоридом натрия (диета с высоким содержанием соли). (Таллий-201 обычно используется для клинической оценки коронарных заболеваний, и его распределение по сердечной мышце в первую очередь зависит от поступления крови). Таким образом, если автордиографические исследования показывают равномерное распределение таллия-201, то кровоснабжение всех участков сердечной мышцы нормальное.

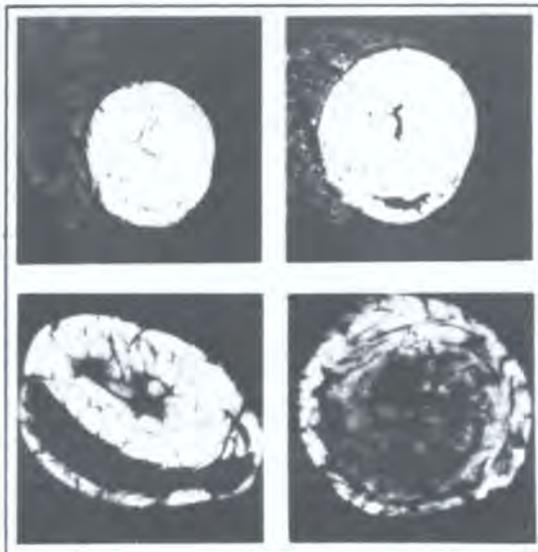
Первые автордиограммы показали нормальное локальное поступление крови в сердца крыс как контрольной группы, так и группы с гипертонией, о чем свидетельствовало однородное распределение таллия-201. Через 30 дней после распада всего таллия-201 (10 периодов полураспада), группа доктора Брилла смогла определить распределение жирной кислоты, меченной йодом-131, исследуя более поздние автордиограммы тех же самых срезов тканей.

Группа обнаружила, что (1) у здоровых крыс как таллий-201, так и меченная йодом-131 жирная кислота распределяются в сердце равномерно и (2) у крыс с гипертонией таллий-201 имеет равномерное распределение, а меченная йодом-131 жирная кислота ясно показывает неравномерное распределение.

Результаты с таллием показывают, что региональное поступление крови в сердце крыс с гипертонией нормальное, что свидетельствует о ненарушенном поступлении жирной кислоты к сердцу. Однако неоднородность распределения жирной кислоты показывает, что гипертоническая болезнь сердца изменила способность отдельных участков сердца концентрировать и/или подвергать метаболизму жирные кислоты.

Эти наблюдения очень важны, так как они приводят к выводу, что изменения метаболизма могут происходить при сильной гипертонии прежде, чем какие-либо изменения кровоснабжения (ишемия) могут быть замечены. Следовательно, так как препараты, подобные таллию-201, широко используемые для выявления и оценки болезней коронарных артерий, могут показывать только изменения в кровоснабжении, они могут оказаться неэффективными для оценки отклонений в региональном поглощении и/или метаболизме жирной кислоты, что может иметь место при заболеваниях сердца. С другой стороны, с помощью сочетания меченных йодом-131 жирных кислот и SPECT, в принципе, можно оценивать гипертоническую болезнь и действие лекарственной терапии.

Автордиографические изображения тонких срезов сердечной мышцы крыс, показывающие распределение меченных радиоизотопами препаратов в нормальном случае (левая колонка) и в случае гипертонии (правая колонка). (Фото ORNL).



Работа по получению соединений, используемых для мечения радиоизотопами. (Фото ORNL).



ны распределения в течение периода отображения, тем больше ошибка, входящая в конечное отображение.

Хотя жирные кислоты, меченные теллуром-123m, были решающими для развития экспериментальной концепции удержания, данный радиоизотоп не является идеальным инструментом клинического диагноза. Он имеет большой период полураспада (120 суток), высокую стоимость производства и низкую удельную активность (величину радиоактивности на единицу веса). Поэтому группа предприняла попытку сохранить теллур в его нерадиоактивной форме как блокирующий элемент, но добавить к той же самой молекуле радиоизотоп с более подходящими для диагностических целей свойствами, а именно — йод-123.

Радиоизотоп йод-123 больше пригоден для использования в ядерной медицине, чем галлий-201, вследствие того, что при распаде йод-123 излучает гамма-лучи с уровнем энергии (159 кэВ), которые можно эффективно детектировать современной аппаратурой. Он также может быть получен с высокой удельной активностью, что делает его безопаснее радиоактивного теллура: требуется вводить меньшую массу для получения детектируемого уровня радиоактивности. Он более практичен, чем теллур-123m, так как он обладает периодом полураспада всего 13 часов, что вполне достаточно для возможности коммерческой доставки изотопа с ускорителей в госпитали. Основным преимуществом использования йода-123 является огромное разнообразие химических методов вве-

дения йода в большое количество веществ, имеющих молекулы, подобные жирным кислотам*.

Демонстрация применения

Главным назначением этого второго поколения модифицированных жирных кислот является их использование для оценки объема тканей миокарда, которые можно спасти после приступа ишемии. Эти препараты были тщательным образом проверены в исследованиях на животных и оказались весьма пригодными для отображающего оборудования СПЕКТ, вследствие их длительного удержания и минимального перераспределения и положительных свойств йода-123.

Как описано выше, ишемия представляет собой локальную гипоксию тканей (лишение кислорода и питательных веществ), вызванную уменьшением прохода крови в заблокированной артерии.

* Для введения нерадиоактивного теллура и добавления йода-123 к конечной модифицированной жирной кислоте группе из ORNL потребовалось применение некоторых трудных усложненных химических процессов. Подготовка включала стабилизацию йода-123 в модели теллуровой жирной кислоты с использованием двух различных химических методов. В экспериментальных цепочках жирной кислоты йод-123 стабилизировался в виде либо йодофенильной, либо йодовинильной группы. Эти специальные группы были образованы для уменьшения потерь йода, происходящих вследствие химической чувствительности углерод-йодной связи, добавляемой к жирным кислотам.

Обычно после перенесения пациентом сердечного приступа, явившегося результатом уменьшенного кровоснабжения части сердечной мышцы, назначаются медикаменты для увеличения кровоснабжения этих поврежденных участков. Поэтому существует необходимость в диагностических препаратах для определения эффективности действия медикаментов путем выявления изменений в кровоснабжении сердца.

Уникальные возможности препаратов на основе жирных кислот по выявлению и характеристике ишемии и изменений картины кровоснабжения в результате медикаментозной терапии были продемонстрированы на собаках доктором Дж.А. Бианко в медицинском центре Массачусетского университета. Работая с группой ORNL по совместной медицинской программе, доктор Бианко удалял и анатомировал сердце каждой подопытной собаки и определял распределение препарата на основе жирных кислот, измеряя радиоактивность тонких срезов сердечной мышцы.

Кроме определения степени повреждения и эффективности терапии, третьим и, возможно, наиболее важным применением этих препаратов будет оценка изменений локального метаболизма жирных кислот миокарда, который бывает в здоровой коронарной артерии. В такой ситуации, как в проведенных исследованиях с таллием-201, кровоток в сердце подопытных животных был нормален.

Но некоторые заболевания сердца, такие как кардиомиопатия и гипертония, могут быть обнаружены с помощью препаратов на основе жирных кислот, так как эти заболевания могут вызывать из-

менения способности сердца накапливать жирные кислоты или изменять интенсивность их метаболизма. Такое применение препаратов дает уникальную возможность оценки ранних стадий сердечных заболеваний до серьезной ишемии или в отсутствие блокирования коронарных артерий (см. текст в рамке).

Варианты для клинического применения

Теллурические жирные кислоты, меченные йодом-123, очень трудно изготовить, поэтому возможностью их использования для экспериментальных работ, к сожалению, располагает лишь ограниченное число институтов. Более поздние исследования группы ORNL были сосредоточены на третьем поколении структурно модифицированных жирных кислот, в которых теллур был заменен метиловой ветвью для подавления метаболизма жирных кислот сердцем. Хотя такая стратегия не так эффективна, как с использованием теллурических жирных кислот, она предлагает лучший вариант для клинического применения.

Метилловая ветвь, привязывающая алкидную углеводородную (CH_3) группу, может быть использована для подавления метаболизма вследствие хорошо известной последовательности реакций, участвующих в начальной стадии бета-окисления в сердечной мышце для выработки энергии. Термин „бета-окисление” используется вследствие того,



Проведение опытов на крысах для оценки новых радиофармацевтических препаратов. (Фото ORNL)

Улучшенные генераторы радионуклидов

За прошедшие годы был достигнут значительный прогресс в разработке улучшенных генераторов радионуклидов для детектирования дефектов сердца у детей и взрослых. Генератор, разработанный ORNL, в настоящее время применяется в клиниках некоторых институтов в Европе*.

Генераторы радионуклидов широко используются в клинической ядерной медицине для получения короткоживущих отображающих препаратов, предпочтительных из-за чрезвычайно низкого уровня облучения пациентов. Генератор радионуклидов состоит из небольшой колонки, содержащей адсорбирующий материал (такой как активированный уголь), в котором находится „материнский“ радиоизотоп, такой как осмий-191. Материнский изотоп распадается с образованием „дочернего“ радиоизотопа, такого как иридий-191m, являющегося другим элементом со свойствами, делающими его полезным индикатором для клинической диагностики. Вследствие того, что материнский и дочерний изотопы являются различными элементами, они имеют разные химические свойства, что может быть использовано при выборе соответствующего адсорбента для их разделения.

В наиболее эффективных генераторах радионуклидов используется адсорбент, который хорошо связывает материнский изотоп, допуская легкое удаление дочернего изотопа при пропускании через генератор водного раствора. Процесс удаления дочернего изотопа известен как вымывание или „доевание“ генератора, сам генератор называют радиоактивной „коровой“. Материнский радиоизотоп обычно производится в реакторе или на ускорителе частиц (циклотроне). Однако материнский изотоп обычно нежелательно вводить в организм человека вследствие его продолжительного периода полураспада и большого радиоактивного излучения. Такие свойства могут увеличить поглощенную пациентом радиационную дозу и привести к плохому отображению. Вымывание материнского изотопа, известное также как „прорыв“, должно быть полностью исключено или, на худой конец, сведено к минимуму. Таким образом, конструкция генератора основана на способности адсорбента прочно связывать материнский изотоп и допускать легкое вымывание дочернего радиоизотопа.

В течение нескольких лет группа ядерной медицины ORNL разрабатывала улучшенный проект осмий-иридиевого генератора. Интерес к разработке улучшенного осмий-191/иридий-191m генератора вызвал доктор Сальвадор Тревес из Бостонского детского госпиталя в штате Массачусетс, США, который был пионером клинического применения иридия-191m в более ранней конструкции генератора. Радиоизотоп иридий-191m привлекателен для диагностического применения по нескольким причинам. В отличие от жирных кислот, иридий остается в крови и не поглощается сердечной мышцей. Таким образом, данный препарат может использоваться для отображения „кровенного бассейна“, при котором контролируется протекание радиоактивной крови через желудочки сердца и легкие. Такой тип контроля требуется для оценки функционирования сердца и артериального течения крови у взрослых, а также для выявления шунта, аномального отверстия между желудочками сердца.

* Клиническое применение осуществляется вместе с сотрудничающими с ORNL Клодом Бриэйем и Марселем Гийомом в Университете Сарт Тилмана в Льеже, Бельгия, и с доктором Свенном Н. Реске и доктором Гансом Й. Берсаком в Институте клинической и экспериментальной ядерной медицины в Бонне, Федеративная Республика Германии.

Так как дочерний изотоп иридий-191m обладает чрезвычайно коротким периодом полураспада — 4,96 секунды, он также является идеальным для малолетних пациентов. Радиационная доза очень низка, повторные исследования могут проводиться спустя короткий интервал времени. Другим преимуществом иридиевого генератора является то, что материнский изотоп обладает относительно большим периодом полураспада (15 суток). Таким образом, данный генератор мог бы обладать потенциально полезным „плато-периодом“, длительностью от двух до четырех недель, с учетом того, что проблемы „прорыва“ материнского изотопа и уменьшения содержания иридия-191m могут быть преодолены.

Расширение „плато-периода“

С участием Клода Бриэйя, ученого из Льежа, Бельгия, в 1983 году в ORNL были проанализированы 40 различных адсорбентов с использованием трех различных окислов осмия-191 в поисках возможностей расширения срока полезного действия генератора с иридием-191m. Эти исследования, включающие более 1000 различных измерений, состояли из смешивания различных соединений осмия с индивидуальными адсорбентами с последующим измерением поглощения радиоактивного осмия на адсорбенте после центрифугирования. Если получается хорошее удержание осмия адсорбентом, то такой адсорбент обладает желательными свойствами прочного связывания осмия. Также исследовалась химическая проблема разделения небольшого количества иридия от осмия и предотвращения загрязнения осмием получающегося иридия (такое загрязнение увеличило бы радиационную опасность для пациента). Ключевым вопросом в этих разработках был выбор наилучшего адсорбента. Было обнаружено, что специальный термически обработанный активированный угольный адсорбент обладает исключительными свойствами. Таким образом, полезный „плато-период“ этого нового генератора был увеличен до нескольких недель, что впервые делает доступными весьма короткоживущих радионуклидов, получаемых в генераторах.

В настоящее время генератор используется в Европе для взрослых пациентов и ожидается, что он будет одобрен в течение нескольких месяцев для применения в Соединенных Штатах Америки для диагностики сердечных заболеваний у детей и взрослых.

Этому пациенту в Институте клинической и экспериментальной ядерной медицины в Бонне была сделана инъекция иридия-191m, полученного из показанного здесь генератора, для оценки функционирования сердца. (Фото Ф.Ф. Кнапп).



что при выделении энергии разрушаются химические связи между вторым (альфа) и третьим (бета) атомами углерода. Такая последовательность иницируется энзиматическим присоединением кислорода к бета-углероду. Так как жирная кислота с метиловой ветвью не может окисляться в первом цикле бета-окисления, образующийся в результате фрагмент препарата может переноситься более медленно или, возможно, соединится с энзим-компонентом. В результате он может удерживаться и, возможно, он будет более медленно выделяться из сердечной мышцы.

Для получения жирных кислот с метиловыми ветвями Марк Гудман, химик-органик, разработал новый многоступенчатый органический синтез. Потребовалось 16 ступеней для получения „субстрата”, который использовался для введения изотопа йода-123. Наша модель препарата, названная BMIPP, является жирной кислотой с метиловой ветвью, аналогичной неразветвленной жирной кислоте, используемой в некоторых институтах Европы для анализа сердечных болезней*. Однако, неразветвленный аналог подвержен значительно большему вымыванию из сердца, чем аналог с ветвью. Так как этот аналог жирной кислоты остается в мышце сердца дольше, чем разновидность с прямой цепью, препарат может быть более удобен для анализа СПЕКТ, как зонд локального захвата жирной кислоты.

Совсем недавно группа также приготовила аналог BMIPP, для которого в исследованиях на животных обнаружено почти постоянное удержание миокардом. Этот аналог, названный DMIPP, является первым аналогом жирной кислоты, полученным группой, который не содержит теллура как структурной модификации, показывающей эти уникальные свойства удержания**. Первые клинические испытания с йодом-123 в DMIPP недавно были начаты в Институте клинической и экспериментальной ядерной медицины в Бонне, Федеративная Республика Германии, и в департаменте ядерной медицины в Вене, Австрия. Вследствие длительного удержания миокардом были получены отличные СПЕКТ отображения, и исследования продолжают с целью определения полезности этого препарата для оценки аберрации поглощения жирных кислот по сравнению с другими препаратами, которая может иметь место при различных типах сердечных болезней.

Был также разработан и исследован в ORNL второй тип жирной кислоты с монометиловой ветвью (BMIVN) и жирной кислоты с диметиловой ветвью, в которых йод-123 был стабилизирован с помощью винил иодида. Эти аналоги с метиловой ветвью также показали большее удержание, чем неразветвленный аналог. Оба препарата, DMIVN и

DMIPP, интенсивно исследуются в рамках программы ORNL и совместно с другими исследователями в рамках программ медицинского сотрудничества, имеющими особый опыт в исследовании отдельных аспектов свойств этих двух препаратов.

Другие типы радиофармацевтических препаратов

Органические катионы являются другими радиофармацевтическими препаратами, разрабатываемыми группой ORNL для отображения сердца. Исследования включают разделение и изучение положительно заряженного (катиона) фосфора и соответствующих составов, в которых удерживается радиоизотоп*.

Химик П.С. Сривастава, работающий в группе ядерной медицины ORNL, разработал методы получения таких фосфониевых катионов. Один из таких катионов, в которых йод-123 был стабилизирован в виде винил иодида, продемонстрировал в опытах на собаках и крысах высокий захват сердцем. Эта модель препарата также показала значительную желчно-печеночную локализацию в опытах на собаках, т.е. этот препарат поглощается печенью и выделяется в желчь и через желчный пузырь попадает в тонкие кишки. Были подготовлены опыты на крысах, в которых была исследована и определена связь между селективностью сердца и желчно-печеночным удалением такого типа препаратов с разнообразными структурными модификациями фосфониевых соединений.

Так как сердце расположено близко к печени и так как аналоги фосфониевых катионов демонстрируют высокую избирательность сердцем и низкое накопление в печени, эти препараты могли бы быть полезными для диагностики определенных сердечных заболеваний. Высокое поглощение в печени затемняет контуры нижней части сердечной мышцы, поэтому его следует уменьшить, чтобы получить хорошее отображение этой области. Препараты фосфониевых катионов ORNL были созданы со специально подобранными, наиболее нужными для отображения нижней части сердечной мышцы свойствами.

В опытах с крысами, которым были сделаны инъекции структурно модифицированных фосфониевых катионов, группа наблюдала большое поглощение сердцем и умеренное поглощение печенью. Было также обнаружено, что фоновая радиоактивность низка, что свидетельствует о быстром выведении препарата из крови. Быстрое выведение

*Интерес к таким препаратам был стимулирован исследованиями биофизиков культур клеток (*in vitro*), показавшими, что захват живыми клетками модели фосфорных катионов из питательной среды зависит от трансмембранного потенциала. Так клетки, имеющие небольшой отрицательный заряд в своем внутреннем пространстве, захватывают положительно заряженные катионы. Такая модель фосфониевого катиона, как тетрафенилфосфон бромид, также демонстрирует на экспериментальных животных большой захват миокардом. Таким образом, эти препараты представляются многообещающими для оценки разновидностей сердечных болезней, вызванных аберрацией мембранного потенциала клеток миокарда.

* BMIPP представляет собой 15-(p -[^{123}I] иодофенил)-3- R ,5-метил-пентадекановую кислоту.

** DMIPP представляет собой 15-(p -иодофенил)-3,3-диметил-пентадекановую кислоту.

является важным свойством, так как задача заключается в том, чтобы сделать видимой (отобразить) радиоактивность, сконцентрированную в сердечной мышце с минимальным или полным отсутствием влияния радиоактивности крови, заполняющей желудочки сердца. При применении более поздних препаратов сердце по-прежнему можно было ясно видеть, несмотря на небольшие увеличения радиоактивности в желудочно-кишечном тракте вследствие выделения части препарата печенью.

В опытах с крысами, которым были сделаны инъекции различным образом модифицированных катионов, группа заметила такие эффекты, которые структурные модификации могут оказывать на биологические свойства распределения препаратов. В случае этого аналога поглощение сердцем на начальном отображении, очевидно, уменьшено, а радиоактивность в печени (желчно-печеночная область) высокая. Более важно, как заметила группа, что в более позднем отображении радиоактивность переходит в желудочно-кишечный тракт. Короче говоря, первый аналог со всей очевидностью предпочтителен по сравнению со вторым для отображения нижней части мышцы.

Влияние этих структурных изменений на свойства тканей и свойства биологического распределения этих препаратов является важным аспектом программы ORNL. Потребовалась всеобъемлющая и систематическая оценка серии модифицированных препаратов (изучения взаимосвязи структура—активность) для разработки препаратов с наиболее желаемыми биологическими свойствами. После подготовки и испытания на крысах нескольких структурно модифицированных препаратов тщательно оценивается влияние структурных групп на свойства биологического распределения, и эти данные могут быть использованы для создания препарата с оптимальными свойствами. Такой препарат может быть подвергнут дальнейшему изучению и тщательной проверке в клинических испытаниях для возможного применения на людях.

Клинические испытания

Хотя программа ядерной медицины ORNL финансируется управлением здравоохранения и исследований окружающей среды Министерства энергетики США и Национальным институтом здравоохранения с целью поиска новых идей и концепций в разработке улучшенных радиофар-

мацевтических препаратов, важной задачей является предоставление этих новых препаратов для клинических испытаний. Как организации, ORNL формально не предписано распределение радиофармацевтических препаратов, но в действительности лаборатория активно взаимодействует со множеством внешних клиник и исследовательских организаций. Она снабжает сотрудничающих с ней лиц в этих организациях препаратами, разработанными в рамках программ, для дальнейшего, более глубокого испытания на предклинической стадии или для клинической проверки.

Когда препараты достигают состояния пригодности для клинической проверки, клинические исследователи являются ответственными за получение одобрения соответствующего комитета на использование этих препаратов в ограниченных масштабах для клинических испытаний. Такое одобрение зависит от результатов испытания на химическую токсичность и результатов расчетов ожидаемой поглощенной дозы облучения пациента. Прежде, чем новые препараты смогут применяться для обследования людей, должно быть известно, что они не токсичны и приводят к облучению пациентов только на уровне минимальных доз. Хронологически цепочка событий от выдвижения концепции до использования на пациентах очень длинна: звенья этой цепи включают разработку препарата, химический синтез, радиохимический синтез, биологическую оценку, исследование отображающих свойств, испытание на токсичность и определение дозовых нагрузок. Как и при разработке обычных терапевтических лекарств, только некоторые из новых радиофармацевтических препаратов достигнут стадии клинического испытания. Однако результаты испытаний даже на ранних стадиях могут дать соответствующее направление исследователям при разработке других радиофармацевтических препаратов.

Некоторые из препаратов для отображения сердца, разработанные в ORNL, в настоящее время используются или вскоре будут использоваться в клинических условиях на людях. Были разработаны новые системы генераторов, которые в настоящее время применяются в Европе, там же проходят клинические испытания жирные кислоты типа DMIPP, меченные йодом-123. Эти жирные кислоты, считающиеся ключевым препаратом, представляют собой кульминацию нескольких лет интенсивных исследований в ORNL по разработке новых препаратов для диагностики сердечных заболеваний.

