

«6D060600 – Химия» мамандығы бойынша философи докторы (Ph.D.)
дәрежесін алу үшін диссертация
АҢДАТПАСЫ

ГУРИН АНДРЕЙ НИКОЛАЕВИЧ

Терапия және диагностика үшін таңбаланған Lu-177 элаголикс негізінде
радиофармацевтикалық дәрі-дәрмек әзірлеу

Жұмыстың жалпы сипаттамасы

«Терапия және диагностика үшін таңбаланған Lu-177 элаголикс негізінде радиофармацевтикалық дәрі-дәрмек әзірлеу» диссертациялық жұмысы сүт безінің үш рет негативті қатерлі ісігінің диагностикасын жүргізу мен емдеуге арналған гонадотропин-рилизинг-гормоны (ГнРГ) негізіндегі радиофарм дәрі-дәрмегін алу технологиясын әзірлеуге бағытталған.

Зерттеу жұмысы тақырыбының өзектілігі

Омырау қатерлі ісігі (ОҚІ) – омыраудағы безді ұлпаның қатерлі өскіні. Профилактикалық тексерістен өту мен әсерлі жүйелі гормоналды химиотерапия енгізу салдарынан өлім-жітім саны азайуына қарамастан, әлем бойынша 1 миллионға жуық жаңа жағдайлар жыл сайын тіркеледі.

Көптеген елдерде, соның ішінде Қазақстан әйелдерінің арасында сүт бездерінің қатерлі ісігі қатерлі ісіктердің басқа түрлерінің арасында 1-ші орында тұр. Қазақстан Республикасында орташа алғанда жыл сайын ОҚІ шалдыққан 4000 науқас анықталады, олардың ішінде 1380 аса әйелдер қайтыс болады. Мысалға, 2014 жылы ОҚІ шалдыққан 4142 жаңа жағдайлар тіркелген, бұл 100000 тұрғынға 22,4 құрады. 1-ші жылдағы өлім-жітім 8,2 %, ал 5-жылдық өміршеңдік - 55,8 %. 2013 жылдағы ОҚІ I-II кезеңінің меншікті салмағы 77,1 %, ал IV кезеңде - 4,9 % құрайды.

Сүт безінің үш ретті негативті қатерлі ісігі (СБҮРНҚІ) сүт безі ісігінің 8-20% құрайды. Омыраудың үш ретті негативті қатерлі ісігінің ерекшелігі, ол елу жасқа дейінгі әйелдерде етеккір үзілісіне дейін және тіптен бірінші рет жүкті болған кезде ерте кезеңінде де пайда болып, бала туғаннан кейін қысқа уақытта омыраумен емізумен қатар жүруі мүмкін. Сонымен қатар бастапқы етеккір келу кезінде және дене массасының индексі жоғары болған кезде туындайды. Осы типті жасушалар эстроген, прогестерон мен HER-2 рецепторларының айқындалуының болмауымен сипатталады, бұл ота жасалғаннан кейін үш жыл ішінде метастаза және өмір сүру ұзақтығының қысқаруымен қайта қайталануының агрессивті, максималды қауіпті болып табылатын терапевтік векторды таңдауды қиындатады.

Үш ретті негативті фенотип, эстроген мен прогестерон (ER және PR) рецепторларының айқындалуына клиникалық теріс нәтиже көрсететін, сонымен қатар адамның эпидермалды факторының ақуызына (HER2) теріс нәтиже көрсететін, ерекше болжамалы және терапевтік көрсеткіштерге ие сүт безіісігінің тип тармағынан тұрады. Өзге тип тармақтарына қарағанда, сүт безінің үш ретті негативті ісігіне арнайы бағытталған мақсатты агенттер әзірше қолжетімсіз, бұл жоғары қауіпке ие пациенттер топшасына арналған химиотерапиядан тыс жаңа терапевтік стратегияларды алға итермелеуге қажеттілік пен қызығушылықты күшейте түседі.

Әлемдегі заманауи емдеу хаттамалары бастапқы ісікті және қатерлі ұлпалар таралуы мүмкін лимфалық түйіндердің бір бөлігін алып тастау мақсатында ота жасауды қарастырады. Гормоналды терапия, химиялық терапия мен сәулелік терапия секілді бірнеше емдеу әдістерін үйлестіріп қолдану жүргізіледі. Омырау қатерлі ісігін алып тастау бойынша жүргізілген отадан кейін маңыздылығы одан кем емес кезеңдер бар, олар химиялық терапиямен қатар жоғары дәлдіктегі сәулелік терапия болып табылады. Өкінішке орай, химиосәулелік терапияның кері әсері оның тиімділігін шектейді. Нәтижесінде ісікке шалдыққан ұлпаның сау ұлпадан дифференциациялануы жүретін биохимиялық процесстерді анықтаудан тұратын әсерлі емдеу жүргізуге іріктемелі дәрі-дәрмектерді пайдалану мүмкіндік береді.

Сүт безінің үш ретті негативті жасушалары ГнРГ айқындалуын 50 % аса жағдайда көрсетеді. Терапия мақсатында зерттелген GnRH бірнеше баламаларының (агонист пен антагонисттер) арасында, пептидті емес антагонист – элаголикс қатты қызығушылық тудырады. Элаголикс, олардың пептидті емес табиғаты мен пероралды биологиялық қолжетімділігінің арқасында екінші ұрпақ ретінде белгіленген ГнРГ ингибиторларының жаңа санатының алғашқыларының бірі болып табылады. Элаголикстың жартылай ыдырау кезеңі салыстырмалы түрде қысқа болғандықтан гонадотропин-рилизинг-гормон ГнРГ әсері бір күн ішінде толығымен тоқтамайды. Осы себепті гонадотропин мен жыныстық гормондардың деңгейі тек жартылай басылған, және басылу дәрежесіне мөлшеріне қарай қалауынша түзету енгізуге болады. Сонымен қатар, егер элаголиксты қабылдау тоқтатылса, оның әсері тез кері қайтарымды. Тіптен, көтерілу секілді менопаузальдық кері әсерлердің жиілігі мен ауырлығы ГнРГ ингибиторларының бірінші ұрпақтарымен салыстырғанда азая түседі.

Зерттеу мақсаты: Сүт безінің үш ретті негативті гормон- сезімтал қатерлі ісігін диагностикалау мен емдеуге арналған радиофарм дәрі-дәрмегі ретінде DOTAE LA ¹⁷⁷Lu- радиотаңбалау.

Зерттеу міндеттері:

- ары қарай радиотаңбалауда қолдану мақсатында нейтрондармен белсендіру арқылы жоғары меншікті белсенділікке ие лютеций-177 өндірісі.

- DOTAELA-ны лютеций-177 радиотаңбалау және жоғары радиохимиялық жиілікте DATOELA-¹⁷⁷Lu кешенін синтездеудің қолайлы параметрлерін анықтау.

- Сапасын бақылау әдістерін таңдау және тексеру, сынама партияны дайындаудың сипаттама жобасын әзірлеу.

Зерттеу нысаны: гонадотропин-рилизинг-гормон негізіндегі сүт безінің үш ретті негативті гормон – сезімтал қатерлі ісігін диагностикалау мен емдеуге арналған радиометалл-хелат.

Зерттеу тақырыбы: радиоизотоптардың хелат түзуші агенттерімен әсерлесуі, өнім шығысына синтездеудің технологиялық параметрлерін анықтау және оның сапасын бақылауда ұстау.

Диссертациялық жұмыстың ғылыми жаңалығы, онда алғашқы рет:

1. ¹⁷⁷Lu-DOTAELАшығымын бағалау үшін қағаз хроматографиясы жүйесі іріктеп алынды. Жұмыс барысында: хроматографияға арналған қағаз, жылжымалы фаза, рН, жылжымалы фазаның құрамы мен құрамдастарының қатынасы секілді факторлар қарастырылды. Берілген жүйе болашақта ¹⁷⁷Lu-DOTAELА кешенінің радиохимиялық тазалығын бағалауда пайдаланылатын болады.

2. ¹⁷⁷Lu-DOTAELА синтездеудің қолайлы технологиялық параметрлері анықталды

3. Реакциялық қоспаның құрамы мен DOTAELА негізіндегі радиофарм дәрі-дәрмегін алудың технологиялық кестесі жасап шығарылды. Дайын дәрі-дәрмектің радиохимиялық тазалығы 95 % асады, бұл оның медициналық-биологиялық сынақтар жүргізуге жарамды екендігін көрсетеді.

4. «¹⁷⁷Lu-DOTAELА» радиофарм дәрі-дәрмегінің сапасын аналитикалық бақылау әдістері жасалынды. Құрамындағы негізгі құрамдастарының сапалық және сандық анықталуының әдістемесіне апробация жүргізілді. Жаңа радиофарм дәрісіне Сипаттама жобасы құрастырылды.

Зерттеу әдістері

Зерттеу жұмыстарын көпшілік мойындаған ғылыми және эксперименталдық әдістер көмегімен жүргіздік. Синтез реакциясының технологиялық шығысына температураның, уақыттың және құрамының әсерін анықтау тәжірибелері, және де синтезделген партияларды тазалаудың қолайлы тәсілін нақты тексеру саңылаусыз «ыстық» камерада жүргізгендей болды. Технологиялық шығысын анықтау үшін синтез

сатысында гамма-спектрометрия (гамма-спектрометр EGPC 30-185-R), радиохимиялық тазалығын анықтауда жұқа қабатты хроматография, еріткіштер құрамының және олардың өнімдегі қалдық мөлшерінің әсерін анықтауға газдық хроматография (газдық хроматограф Agilent 7890A GC), сонымен қатар химиялық тазалығын анықтау үшін жоғары тиімділікке ие сұйықтық хроматография (Agilent 1260) әдістері қолданды. Қызба туындатпаушылығы LAL- сынақтамасы көмегімен, ал зарарсыздығы құнарлы ортаға тікелей сеуіп, артынан үлгілерді 14 күн бойы 25°C пен 37°C кезінде инкубациялау әдісімен анықталады.

Зерттеу жұмысының қолданбалық маңызы

Радиофармацевтік субстанция СБҮРНҚІ диагностикалау мен терапия жүргізу мақсатында ядролық медицинада өз қолданымын табады. Атқарылған жұмыс нәтижелері ядролық медицинаның жоғары ақпаратты және аз инвазиялық әдістерінің дамуына түрткі болады және түрлі сырқаттарды диагностикалау мен терапия жүргізуге арналған жаңа отандық РФД жасап шығаруға ықпал етеді.

Жұмыс нәтижелерінің теориялық маңыздылығы

Диссертация жұмысын орындау кезінде «¹⁷⁷Lu-DOTAELA» радиофарм дәрі-дәрмегінің дәрілік формасын дайындау технологиясы, оның негізгі құрамдастарының сапасын қадағалау әдістері жасалынып, және де болашақта Осло Университетінде клиникаға дейінгі зерттеу жұмыстарын жүргізу мақсатында радиофарм дәрі-дәрмегінің сынама партиясының атқарымының Сипаттама жобасы ұсынылды.

Нәтижелердің негізделуі мен шынайылығы

Барлық өлшеу жұмыстары гамма-спектрометрия, атомдық-эмиссиондық спектрометрия, қағаз хроматографиясы әдістерін пайдалана отырып қалыпты әдістемелер бойынша тексерістен өткен құрал-жабдықтарда орындалғандықтан алынған бүкіл нәтижелер шынайы әрі негізделген болып табылады. Барлық қорытындылар тәжірибе фактілерімен салыстырылды.

Зерттеу жұмыстарының бір бөлігі профессор Патрик Рисс ғылыми жетекші басқаруымен Осло Университетінде (Норвегия) жүргізілді.

Нәтижелердің негізделуі мен шынайылығы тәжірибе деректері нәтижелерін метрологиялық өңдеумен қамтамасыз етіледі.

Қорғауға шығарылатын негізгі қағидалар

1. Меншікті белсенділігі 819 ГБк / мг Lu-177 ВВР-К реакторында ¹⁷⁶Lu (n, γ) ¹⁷⁷Lu нейтронмен және $1,2 \cdot 10^{14} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ жылу нейтрондары ағынымен белсендендіру реакциясынан алынған элаголиксті таңбалау үшін қажетті белсенділік пен тазалыққа ие ¹⁷⁷Lu алу.

2. Радиохимиялық шығысы 50,1% болатын рН-4,5 кезінде, радиохимиялық шығысы 95,3% болатын 90-100 °С температурада, радиохимиялық шығысы 50,1% болатын кешен түзілу уақыты 40 минутта DOTAELA¹⁷⁷Lu (лютеций-177) таңбалаудың қолайлы параметрлері.

3.¹⁷⁷Lu-DOTAELA кешенінің РХТ (радиохимиялық тазалығы) $\geq 95\%$ әкелетін синтездеу шарттарын көрсететін блок-кестесі. Синтезделген радиофарм дәрі-дәрмегінің негізгі құрамдастарын оның бастапқы партияларын жасап шығаруға арналған сипаттама жобасы.

Жұмысты апробациялау

Берілген жұмыста жүргізілген зерттеудің негізгі нәтижелері Қазақстан, Алматы қ-да 2017 жылдың 12-15 қыркүйек айында өткен «Ядролық және радиациялық физика» 11-ші Халықаралық конференциясында; Қазақстан, Алматы қ-да 2018 жылдың 9-12 сәуір айында өткен «Фараби Әлемі» Халықаралық студенттер мен жас ғалымдардың ғылыми конференциясында; Қазақстан, Алматы қ-да 2018 жылдың 18-19 желтоқсан айында өткен Ядролық физика институтының 19-шы ғылыми-техникалық есеп беру конференциясында; Мәскеу қ-да 2019 жылдың 18-21 маусым айында өткен «Радиофармацевтикалық дәрі-дәрмектерді жасау, өндіру мен қолданудың өзекті мәселелері - РАДИОФАРМА-2019» III Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында; Қазақстан, Алматы қ-да 2019 жылдың 24-27 маусым айында өткен «Ядролық және радиациондық технологиялар медицинада, өнеркәсіпте және ауыл шаруашылығында» атты I Халықаралық конференциясында; Қазақстан, Алматы қ-да 2019 жылдың 18-19 желтоқсан айында өткен Ядролық физика институтының 20-шы ғылыми-техникалық есеп беру конференциясында баяндалып талқыланды.

Жариялынымдар

Диссертация нәтижесінде 10 ғылыми жұмыс жарияланды, соның ішінде:

Gurin A.N., Patrick J Riss, Chakrova E.T., Uralbekov B.M. Development of quality control of the DO3A-NBI-56418 labeled by ¹⁷⁷Lu for theranostic goals of triple negative cancer with using paper chromatography // «Ядролық және радиациялық физика» 11-ші Халықаралық конференция, Алматы, 2017

Gurin A.N., Soloninkina S.G., Riss P., Uralbekov B.M., Matveyeva I.V., Chakrova E.T. Selection of mobile phase systems for chromatographic research of ¹⁷⁷Lu-DOTAELA. // Қазақстан химиялық журналы. - 2018.- 2 бөлім - 151-157 б.

Gurin A.N., Soloninkina S.G. «Фараби Әлемі» 3-ші Халықаралық студенттер мен жас ғалымдардың ғылыми конференциясы, Алматы, Қазақстан, 9-12 сәуір, 2018. «On the

issue of the influence of pH synthesis on the radiochemical purity of the labeled compound DOTAELA -¹⁷⁷Lu», бсекция, 245 б.

Gurin A.N., Chakrova E.T., Riss P. Purification of DOTAELA labeled with¹⁷⁷Lu // «Радиофармацевтикалық дәрі-дәрмектерді жасау, өндіру мен қолданудың өзекті мәселелері - РАДИОФАРМА-2019» III Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы шолуы/ Ed. G.E. Kodina and A.Ya. Maruk - M.: FSBI SSC FMBC them. A.I. Burnazyan FMBA of Russia, 2019.-Б. 61.

Gurin A.N., Chakrova E.T., Riss P. Study of the stability of the¹⁷⁷Lu-DOTAELA // «Ядролық және радиациондық технологиялар медицинада, өнер кәсіпте және ауылшаруашылығында» атты I Халықаралық конференциясы тезистері- Алматы. - 2019.Б. 219.

Gurin A.N., Riss P., Chakrova Ye.T., Matveyeva I. V. Quality control test for ¹⁷⁷Lu-DOTAELA. Халықаралық биология мен химия журналы, [S.l.], v. 12, n. 2, p. 112-115, 2019. ISSN 2409-370X.

Gurin A.N., Riss P., Chakrova Ye.T., Matveyeva I. V. et al. Study of the purification of ¹⁷⁷Lu-DOTAELA complex // Фармацевтикалық химия журналы. 2020. 54 бөлім. Нөмір 1, 64-68 б (Q4, IF – 0.51).

Gurin A.N., Riss P., ChakrovaYe.T., Matveyeva I. V. Development of a ¹⁷⁷Lu radionuclide-labeled bioconjugate, a gonadotropin releasing hormone antagonist // Медициналық физика. 2020. 85 бөлім. Нөмір 2, 17-23 б.

Gurin A.N., Riss P., ChakrovaYe.T., Matveyeva I. V. Optimization of Reaction Parameters for the Synthesis of ¹⁷⁷Lu DOTAELA // Химия журналы. 2020. 71 бөлім. Нөмір 8, 55-62 б.

Gurin A.N., ChakrovaYe.T., Matveyeva I. V. Patent №5186 for utility model «Органикалық қосылысты лютеций-177 изотопымен радиохимиялықтаң балаутәсілі», Өтінім No2020/0213.2 - 27.02.2020 шығ күні «Ұлттық зияткерлікті меншік институты » РМК (Қазақстан Республикасы).

Диссертанттың жеке қосқан үлесі зерттеу жұмыстарына тікелей қатысу мен міндеттерді жалпы тағайындаудан; алынған нәтижелерге талдау мен статистикалық өңдеу жүргізуден; мақалалар мен баяндамалар жазудан; зерттеу нәтижелерін апробациялау мен жаңа отандық радиофармацевтикалық дәрі-дәрмекті жасап шығаруға енгізуден тұрады.

Диссертацияның зерттеумен және мемлекеттік бағдарламаларымен

Берілген диссертациялық жұмыс ҚР БҒМ (2018-2020) гранттық қаржыландырылатын АП 05134384 «Сүт бездерінің үш рет негативті ісігін (СБҮНІ) диагностикалау мен терапиясы үшін антогоникалық әсер ету механизмді ¹⁷⁷Lu-

элаголикске ие жаңа радиофармпрепаратын алудың қолайлы технологиялық параметрлерін анықтау» жобасы аясында орындалды және қолдауға ие болды.

Диссертация көлемі мен құрылымы

Диссертация кіріспеден, үш бөлімнен, қорытындыдан және сілтемелер тізімінен тұрады.

Зерттеу жұмысы 100 бетте (қосымшамен бірге 103) ұсынылған, 38 суреттен, 16 кестеден, 137 библиографиялық сілтемелерден тұрады.