

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

ННІ «Фізико-технічний факультет»

Кафедра Медичної фізики та біомедичних нанотехнологій

Пояснювальна записка

До дипломної роботи бакалавра

на тему (укр. мова)

Квантово-хімічні розрахунки фармакологічних агентів

на тему (англ. мова)

Quantum-chemical calculations of pharmacological agents

Виконала: студентка 4 курсу, групи ТБ-41

Напрямок / підготовки 105 «Прикладна фізика та наноматеріали»

 Валерія РОМАШИНА

(підпис, прізвище та ініціали)

Науковий керівник:  Катерина ВУС

(підпис, прізвище та ініціали)

Рецензент:  Анна ЛАГУТА

(підпис, прізвище та ініціали)

АНОТАЦІЯ

Ромашина В.О. – Квантово-хімічні розрахунки фармакологічних агентів. – Рукопис.

Дипломна робота бакалавра за спеціальністю 105 «Прикладна фізика та наноматеріали» – Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, Харків, 2025.

70 с., 5 рис., 8 табл., 51 джерело.

Завдяки відмінним ядерно-фізичним властивостям, широкій доступності та низькій вартості виробництва, Технецій-99m (^{99m}Tc) є одним з найуживаніших радіофармпрепаратів для однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (SPECT). Метою даної роботи було дослідити квантово-хімічні характеристики радіофармпрепаратів Tc-Sestamibi та Tc-MAG3. З використанням теорії функціоналу густини (DFT) у комбінованому базисі (SBKJС на атомі Tc, 6-31G (d,p) – на інших атомах), показано, що дані радіофармпрепарати – полярні молекули, м'які реагенти, що мають нуклеофільні (Tc-MAG3) та електрофільні (Tc-sestamibi) властивості. Жоден комплекс не має суттєвої флуоресценції, але може поглинати світло на довжинах хвиль 288 нм (Tc-MAG3) і 456 нм (Tc-sestamibi). Отримані у роботі результати сприятимуть пошуку більш термодинамічно стабільних радіофармпрепаратів технецію, а також дослідженню їх молекулярних взаємодій, ефектів середовища та біологічної активності.

Ключові слова: радіофармпрепарат, технецій, медична діагностика, оптимізована геометрія, енергія, дипольний момент.

SUMMARY

Romashyna V.O. – Quantum-chemical calculations of pharmacological agents. – Manuscript.

Bachelor's thesis in speciality 105 "Applied Physics and Nanomaterials" – V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, 2025.

70 pages., 5 figures., 8 tables., 51 sources.

Due to its excellent nuclear physical properties, wide availability and low production cost, Technetium-99m (^{99m}Tc) is one of the most widely used radiopharmaceuticals for single-photon emission computed tomography (SPECT). This work was aimed at investigating the quantum-chemical characteristics of the radiopharmaceuticals Tc-Sestamibi and Tc-MAG3. Using density functional theory (DFT), as well as a combined basis (SBKJC on the Tc atom, 6-31G (d,p) – on other atoms), it was revealed that the studied radiopharmaceuticals are polar molecules, soft reagents, possessing nucleophilic (Tc-MAG3) and electrophilic (Tc-sestamibi) properties. Neither complex has significant fluorescence, but both do absorb light at wavelengths of 288 nm (Tc-MAG3) and 456 nm (Tc-sestamibi). The results obtained in this work may help in designing more thermodynamically stable technetium radiopharmaceuticals, as well as studying their molecular interactions, environmental effects, and biological activity.

Keywords: radiopharmaceutical, technetium, medical diagnostics, optimized geometry, energy, dipole moment.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
Розділ 1. Літературний огляд.....	8
Розділ 2. Методологія дослідження.....	30
2.1. Встановлення програмного забезпечення.....	30
2.2. Літературний огляд на основі статей.....	36
2.3. Підготовка структури молекул в MarvinSketch та Avogadro.....	42
2.4. Квантово-хімічні розрахунки.....	47
Розділ 3. Результати та обговорення.....	53
3.1. Аналіз результатів квантово-хімічних розрахунків.....	53
3.2. Візуалізація молекул у VMD та MacMolPlt.....	60
ВИСНОВКИ.....	65
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	67

ВСТУП

Сучасна ядерна медицина базується на використанні радіофармацевтичних препаратів (РФП), які забезпечують точну неінвазивну діагностику та ефективну терапію широкого спектра захворювань, включаючи онкологічні, кардіологічні та неврологічні патології. Одним з найпоширеніших і найбільш затребуваних радіонуклідів у медицині є Технецій-99m (^{99m}Tc), який завдяки своїм унікальним фізико-ядерним характеристикам — короткому періоду напіврозпаду, наявності тільки гамма-випромінювання та відносній безпечності — став «золотим стандартом» у діагностичній візуалізації. На сьогоднішній день понад 80% усіх досліджень у ядерній медицині проводяться з використанням препаратів на основі саме цього ізотопу.

Зі зростанням кількості клінічних застосувань виникає необхідність удосконалення існуючих та розробки нових радіофармпрепаратів, які б мали підвищену термодинамічну стабільність, кращу біодоступність, вибірковість до цільових тканин і мінімальну токсичність. Вирішення таких завдань потребує глибокого розуміння структурних та електронних властивостей радіофармпрепаратів, що на сучасному етапі розвитку науки стало можливим завдяки методам квантової хімії. Комп'ютерне моделювання та квантово-хімічні розрахунки дозволяють ще до синтезу передбачити геометрію, стабільність, реакційну здатність, спектральні характеристики та інші параметри молекул, що значно пришвидшує розробку нових лікарських засобів.

Особливу актуальність має дослідження технецієвих комплексів, які вже використовуються у клінічній практиці, зокрема Tc-MAG3 і Tc-sestamibi. Перший застосовується для оцінки функції нирок, а другий — у кардіології для виявлення ішемії міокарда. Попри широке використання, фізико-хімічні та електронні властивості цих молекул на рівні квантової хімії залишаються недостатньо вивченими, що обмежує можливості їх удосконалення.

Метою даної роботи було дослідити квантово-хімічні характеристики радіофармацевтичних препаратів технецію Tc-MAG3 і Tc-sestamibi. Для досягнення поставленої мети було поставлено та виконано наступні завдання:

1) за допомогою методу теорії функціоналу густини (DFT) з комбінованим базисом (SBKJC на атомі Tc і 6-31G(d,p) — на інших атомах) оптимізовано геометрію радіофармпрепаратів Tc-sestamibi і Tc-MAG3, розраховано значення потенційної енергії, дипольні моменти основного та збудженого станів, довжини хвиль поглинання, енергії вищої зайнятої та нижчої вільної орбіталей, часткові заряди на атомі Tc та інші електронні, геометричні та енергетичні характеристики комплексів; 2) порівняти отримані результати для Tc-sestamibi і Tc-MAG3 між собою, а також — з даними інших наукових досліджень; 3) дослідити зв'язок між розрахованими квантово-хімічними характеристиками та фізико-хімічними властивостями комплексів (наприклад, значенням дипольного моменту та розчинності у воді, значенням абсолютної жорсткості та афінністю до білків плазми).

РОЗДІЛ 1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1 Радіофармпрепарати: основні характеристики та застосування у медицині

Радіофармацевтичні препарати (РФП) являють собою унікальний клас лікарських засобів, які містять радіоактивні ізотопи і використовуються для діагностики та лікування різних захворювань. На сьогоднішній день радіофармпрепарати відіграють ключову роль у ядерній медицині, забезпечуючи можливість неінвазивної візуалізації фізіологічних процесів на молекулярному рівні та цільової терапії злоякісних новоутворень. [1]

Історично розвиток радіофармпрепаратів почався у середині ХХ століття з відкриття і впровадження в медичну практику технецію-99m (^{99m}Tc). Цей радіонуклід став "робочою конякою" ядерної медицини завдяки оптимальним ядерно-фізичним характеристикам: період напіврозпаду 6 годин, енергія гамма-випромінювання 140 кеВ, відсутність корпускулярного випромінювання. Сьогодні близько 80% всіх діагностичних процедур у ядерній медицині проводяться з використанням препаратів, мічених ^{99m}Tc .

Сучасні радіофармпрепарати представляють собою складні хімічні сполуки, що складаються з двох основних компонентів: радіоактивної мітки (радіонукліда) та органічної молекули-носія, яка забезпечує адресну доставку радіонукліда до органу або тканини-мішені. Вибір радіонукліда визначається

метою дослідження (діагностика чи терапія) та його ядерно-фізичними характеристиками. Для діагностичних цілей використовують короткоживучі ізотопи, що випромінюють гамма-кванти (^{99m}Tc , ^{123}I , ^{111}In), для терапії – бета- та альфа-випромінювачі з більшим періодом напіврозпаду (^{131}I , ^{90}Y , ^{177}Lu).

Молекула-носій в складі РФП повинна мати високу спорідненість до біологічної мішені та забезпечувати стабільний зв'язок з радіонуклідом *in vivo*. Найбільш поширеними носіями є малі органічні молекули, пептиди, антитіла та їх фрагменти. Вибір носія залежить від природи мішені та необхідних фармакокінетичних характеристик препарату. Важливим аспектом є оптимізація фізико-хімічних властивостей носія для забезпечення належної біодоступності та селективності накопичення в органі-мішені. [2]

Процес розробки нових радіофармпрепаратів включає кілька етапів: дизайн структури сполуки-носія, оптимізація методу мічення радіонуклідом, дослідження стабільності комплексу *in vitro* та *in vivo*, вивчення фармакокінетики та біорозподілу, оцінка специфічності зв'язування з мішенню. На кожному етапі важливу роль відіграють сучасні методи комп'ютерного моделювання та квантово-хімічних розрахунків, які дозволяють передбачити структуру та властивості нових сполук.

Особливе місце серед радіофармпрепаратів займають комплекси технецію- ^{99m}Tc . Завдяки унікальним властивостям цього радіонукліда та різноманітності його координаційної хімії створено велику кількість діагностичних препаратів для візуалізації різних органів і систем. Найбільш відомими є ^{99m}Tc -MDP для сцинтиграфії кісток, ^{99m}Tc -MIBI для перфузійної сцинтиграфії міокарда, ^{99m}Tc -MAG3 для оцінки функції нирок.

Сучасні тенденції в розробці РФП спрямовані на створення таргетних препаратів для молекулярної візуалізації специфічних біомаркерів захворювань. Це дозволяє проводити ранню діагностику, моніторинг перебігу захворювання та оцінку ефективності терапії на молекулярному рівні. Важливим напрямком є розробка тераностичних пар препаратів, коли одна і

та ж молекула-носії використовується як для діагностики (мічена діагностичним радіонуклідом), так і для терапії (мічена терапевтичним радіонуклідом).

Квантово-хімічні методи відіграють важливу роль у дослідженні та розробці радіофармпрепаратів. Вони дозволяють вивчати електронну структуру комплексів, прогнозувати їх стабільність та реакційну здатність. Найбільш поширеними є розрахунки методом теорії функціоналу густини (DFT), які забезпечують хороший баланс між точністю та обчислювальними витратами. За допомогою DFT можна оптимізувати геометрію комплексів, розрахувати енергії зв'язування, передбачити спектральні характеристики.

Важливим аспектом застосування квантово-хімічних розрахунків є вивчення механізмів комплексоутворення радіонуклідів з лігандами. Це дозволяє оптимізувати умови синтезу РФП та підвищити їх стабільність. Особлива увага приділяється дослідженню впливу релятивістських ефектів на структуру та властивості комплексів важких металів, включаючи технецій та реній. [3]

При розробці нових РФП важливо враховувати правила Ліпінського, які визначають основні фізико-хімічні параметри, необхідні для хорошої біодоступності препарату. Згідно з цими правилами, молекулярна маса сполуки не повинна перевищувати 500 Да, коефіцієнт розподілу октанол/вода ($\log P$) має бути менше 5, кількість донорів водневого зв'язку (ОН і NH групи) не більше 5, акцепторів водневого зв'язку (атоми O і N) не більше 10 [4].

Сучасні програмні пакети для квантово-хімічних розрахунків, такі як GAMESS, дозволяють проводити всебічний аналіз електронної структури та властивостей радіофармпрепаратів. Програма GAMESS реалізує широкий спектр квантово-хімічних методів, включаючи Хартрі-Фока, DFT, методи зв'язаних кластерів та багато інших. Важливою особливістю є можливість врахування релятивістських ефектів, що особливо важливо при розрахунках комплексів технецію.

Взаємодія радіофармпрепаратів з іншими лікарськими засобами є важливим аспектом їх клінічного застосування. Деякі препарати можуть впливати на біорозподіл РФП, що може призвести до хибних результатів діагностики. Тому необхідно враховувати можливі лікарські взаємодії при плануванні радіонуклідних досліджень.

На сьогоднішній день активно розвивається напрямок створення радіофармпрепаратів на основі наноматеріалів. Наночастинки можуть служити платформою для одночасного приєднання радіонукліда та таргетних молекул, що забезпечує мультимодальну візуалізацію та підвищену специфічність накопичення в пухлині. Особливий інтерес представляють наночастинки, мічені технецієм-99m, завдяки оптимальним характеристикам цього радіонукліда для візуалізації.

Важливим аспектом розробки радіофармпрепаратів є оптимізація методів мічення та контроль радіохімічної чистоти. Для цього використовуються різні аналітичні методи, включаючи тонкошарову та високоефективну рідинну хроматографію. Квантово-хімічні розрахунки дозволяють передбачити оптимальні умови мічення та оцінити стабільність утворених комплексів.

Серед перспективних напрямків розвитку РФП слід відзначити розробку препаратів для візуалізації нейродегенеративних захворювань, запалення, апоптозу. Активно досліджуються нові хелатуючі агенти для більш ефективного зв'язування радіонуклідів, а також методи підвищення стабільності комплексів *in vivo*.

Важливим аспектом є розробка методів автоматизованого синтезу РФП, що дозволяє знизити променеве навантаження на персонал та підвищити відтворюваність процесу. Для цього створюються спеціальні модулі синтезу та системи контролю якості.

У клінічній практиці радіофармпрепарати широко використовуються для діагностики різних захворювань. В онкології РФП застосовують для виявлення первинних пухлин та метастазів, оцінки стадії захворювання,

моніторингу ефективності лікування. В кардіології основними напрямками є оцінка перфузії міокарда, виявлення життєздатного міокарда, діагностика запальних процесів.

Значну роль РФП відіграють у діагностиці захворювань кісткової системи. Препарати на основі фосфонатів, мічених технецієм-99m, дозволяють виявляти метастатичні ураження кісток, запальні процеси, травматичні пошкодження. В ендокринології РФП використовуються для діагностики захворювань щитоподібної залози, паращитоподібних залоз, надниркових залоз.

Терапевтичні радіофармпрепарати застосовуються для лікування онкологічних та деяких неонкологічних захворювань. Найбільш поширеним є радіойодтерапія диференційованого раку щитоподібної залози. Активно впроваджуються в клінічну практику нові таргетні радіофармпрепарати для лікування нейроендокринних пухлин, метастатичного раку простати. [5]

Безпека застосування радіофармпрепаратів забезпечується дотриманням принципів радіаційного захисту та належної виробничої практики. Важливим є контроль якості препаратів, включаючи визначення радіохімічної та радіонуклідної чистоти, стерильності, апірогенності. Дози опромінення при діагностичних дослідженнях є відносно низькими і не перевищують допустимих рівнів.

Розвиток технологій виробництва радіофармпрепаратів тісно пов'язаний з удосконаленням методів отримання радіонуклідів. Створюються нові циклотронні та генераторні системи, що дозволяють отримувати радіонукліди з оптимальними характеристиками для медичного застосування. Особлива увага приділяється розробці портативних генераторів для отримання короткоживучих ізотопів безпосередньо в клінічних умовах.

Важливим напрямком є стандартизація методів контролю якості РФП та гармонізація вимог до їх виробництва на міжнародному рівні. Розробляються нові методи аналізу, що дозволяють більш точно визначати радіохімічну чистоту та специфічну активність препаратів.

Перспективним напрямком є персоналізована радіонуклідна терапія, коли вибір препарату та режиму лікування здійснюється на основі індивідуальних характеристик пацієнта та особливостей захворювання. Для цього розробляються методи дозиметричного планування та моніторингу ефективності лікування.

Розвиток методів молекулярної візуалізації з використанням РФП дозволяє краще розуміти патогенез захворювань та механізми дії лікарських препаратів. Це створює основу для розробки нових підходів до діагностики та лікування різних захворювань.

Важливим аспектом є економічна доступність радіофармпрепаратів. Розробляються нові технології виробництва, що дозволяють знизити собівартість препаратів при збереженні їх якості. Створюються регіональні центри радіофармацевтичного виробництва для забезпечення потреб медичних установ. [6]

Підготовка кваліфікованих кадрів є важливою умовою розвитку радіофармацевтичної галузі. Необхідні спеціалісти різного профілю: радіохіміки, радіофармацевти, медичні фізики, лікарі ядерної медицини. Розробляються освітні програми та стандарти підготовки фахівців.

Таким чином, радіофармпрепарати є невід'ємною частиною сучасної ядерної медицини. Їх розробка та впровадження в клінічну практику вимагає міждисциплінарного підходу та використання сучасних методів дослідження, включаючи квантово-хімічні методи. Постійне вдосконалення методів синтезу та контролю якості, розробка нових носіїв та способів адресної доставки радіонуклідів створюють основу для подальшого розвитку цього напрямку.

Оптимізація процесу розробки нових радіофармпрепаратів потребує комплексного підходу, що включає як експериментальні дослідження, так і теоретичне моделювання. Використання сучасних методів обчислювальної хімії дозволяє значно скоротити час та витрати на розробку нових препаратів.

Важливим аспектом є вивчення механізмів взаємодії радіофармпрепаратів з біологічними мішенями на молекулярному рівні. Це дозволяє оптимізувати структуру носія для підвищення специфічності накопичення в органі-мішені та зниження побічних ефектів.

Розвиток методів радіонуклідної терапії відкриває нові можливості для лікування онкологічних захворювань. Створення тераностичних пар препаратів дозволяє реалізувати персоналізований підхід до лікування, коли терапевтична доза розраховується на основі даних діагностичного дослідження.

Перспективним напрямком є розробка мультимодальних радіофармпрепаратів, які поєднують можливості різних методів візуалізації. Наприклад, введення в структуру носія флуоресцентної мітки дозволяє проводити як радіонуклідну, так і оптичну візуалізацію.

Важливу роль у розвитку радіофармпрепаратів відіграє міжнародне співробітництво. Обмін досвідом, стандартизація методів контролю якості, проведення багатоцентрових клінічних досліджень сприяють впровадженню нових препаратів у клінічну практику.

Підвищення вимог до якості та безпеки радіофармпрепаратів вимагає постійного вдосконалення методів їх виробництва та контролю. Розробляються нові аналітичні методи, що дозволяють більш точно визначати радіохімічну чистоту та специфічну активність препаратів.

Важливим аспектом є екологічна безпека виробництва радіофармпрепаратів. Розробляються технології, що мінімізують утворення радіоактивних відходів та забезпечують їх безпечну утилізацію. Впроваджуються системи екологічного менеджменту на виробництві. [7]

Економічні аспекти виробництва радіофармпрепаратів також потребують уваги. Оптимізація технологічних процесів, впровадження автоматизованих систем виробництва, створення регіональних центрів дозволяють знизити собівартість препаратів при збереженні їх якості.

Розвиток інформаційних технологій відкриває нові можливості для оптимізації процесів розробки та виробництва радіофармпрепаратів. Створюються бази даних структур та властивостей РФП, системи автоматизованого проектування, програми для розрахунку дозового навантаження.

Важливим напрямком є розробка методів стабілізації радіофармпрепаратів. Досліджуються нові допоміжні речовини та способи ліофілізації, що дозволяють збільшити термін придатності препаратів без втрати їх якості.

Актуальним залишається питання транспортування радіофармпрепаратів. Розробляються спеціальні контейнери та системи моніторингу, що забезпечують збереження якості препаратів при транспортуванні та відповідають вимогам радіаційної безпеки.

Підвищення ефективності використання радіофармпрепаратів у клінічній практиці потребує постійного навчання медичного персоналу. Розробляються програми підвищення кваліфікації, проводяться семінари та конференції з обміну досвідом.

Таким чином, розвиток радіофармпрепаратів є динамічною галуззю, що потребує постійного вдосконалення методів синтезу, контролю якості та клінічного застосування. Міждисциплінарний підхід та використання сучасних технологій створюють основу для подальшого прогресу в цій області. [8]

Зростаюча потреба в персоналізованій медицині стимулює розробку нових таргетних радіофармпрепаратів. Це вимагає глибокого розуміння молекулярних механізмів захворювань та пошуку специфічних біомаркерів для візуалізації та терапії.

Подальший розвиток радіофармпрепаратів буде пов'язаний з удосконаленням методів їх синтезу та контролю якості, розробкою нових носіїв та способів адресної доставки радіонуклідів, впровадженням автоматизованих систем виробництва та контролю якості.

1.2. Радіофармпрепарати технецію: структура, фізико-хімічні властивості і використання широко застосовуваних препаратів. Поняття ядра комплексу та особливості координаційних зв'язків атома Tc у комплексах

Технецій-99m (^{99m}Tc) є одним з найважливіших радіонуклідів у ядерній медицині, що використовується для діагностичних цілей. Його унікальні ядерно-фізичні характеристики, а саме оптимальний період напіврозпаду (6 годин) та енергія гамма-випромінювання (140 кеВ), роблять його ідеальним для візуалізації. Координаційна хімія технецію надзвичайно різноманітна, що дозволяє створювати широкий спектр радіофармпрепаратів для різних діагностичних застосувань.

Ядро комплексу технецію являє собою центральний атом Tc у певному ступені окислення, оточений координованими лігандами. Найбільш поширеними є комплекси Tc(V), Tc(I) та Tc(VII). Координаційне число технецію може варіюватися від 4 до 7, що визначає геометрію комплексу. В оксокомплексах технецію часто присутнє ядро $[\text{TcO}]^{3+}$ або $[\text{TcO}_2]^+$, де атоми кисню утворюють кратні зв'язки з технецієм.

Особливістю координаційних зв'язків атома технецію є їх переважно ковалентний характер. У комплексах технецію спостерігається d^2sp^3 або sp^3d^2 гібридизація атомних орбіталей, що визначає їх просторову будову. Важливу роль відіграють π -донорно-акцепторні взаємодії між d-орбіталями технецію та p-орбіталями лігандів, що стабілізують комплекси.

Одним з найбільш широко використовуваних препаратів технецію є ^{99m}Tc -MDP (метилендифосфонат), який застосовується для сцинтиграфії кісток. Структура комплексу включає ядро $[\text{TcO}]^{3+}$, координоване двома бідентатними фосфонатними лігандами. Висока спорідненість фосфонатних груп до гідроксиapatиту кісткової тканини забезпечує селективне накопичення препарату в зонах активної перебудови кісткової тканини.

^{99m}Tc -MIBI (метоксиізобутилізонітрил) є важливим препаратом для перфузійної сцинтиграфії міокарда. Комплекс має октаедричну структуру, де шість молекул ізонітрилу координовані навколо центрального атома Tc(I). Ліпофільний характер комплексу забезпечує його проникнення через клітинні мембрани та накопичення в мітохондріях кардіоміоцитів.

^{99m}Tc -MAG3 (меркаптоацетилтригліцин) використовується для оцінки функції нирок. Структура комплексу включає тетрадентатний пептидний ліганд, координований до ядра $[\text{TcO}]^{3+}$. Наявність карбоксильної групи забезпечує виведення препарату через нирки шляхом канальцевої секреції.

Важливим класом є технецієві комплекси з трикарбонільним ядром $[\text{Tc}(\text{CO})_3]^+$. Ці комплекси характеризуються високою стабільністю та можливістю приєднання різних біологічно активних молекул. Карбонільні ліганди утворюють сильні σ -донорні та π -акцепторні зв'язки з атомом технецію, що стабілізує низький ступінь окислення. [9]

Фізико-хімічні властивості комплексів технецію, такі як розчинність, ліпофільність, заряд, значною мірою визначають їх біологічну поведінку. Ліпофільність комплексів, що характеризується коефіцієнтом розподілу октанол/вода ($\log P$), впливає на їх здатність проникати через біологічні мембрани.

Стабільність комплексів технецію *in vivo* є критично важливою характеристикою. Вона залежить від термодинамічної стабільності комплексу та кінетичної інертності щодо реакцій лігандного обміну. Важливу роль відіграє природа донорних атомів лігандів та їх просторове розташування навколо центрального атома.

Квантово-хімічні розрахунки дозволяють передбачати структуру та властивості комплексів технецію. Методи теорії функціоналу густини (DFT) широко застосовуються для оптимізації геометрії, розрахунку енергій зв'язування та спектральних характеристик. Важливим аспектом є

врахування релятивістських ефектів, які суттєво впливають на властивості сполук технецію.

При розробці нових радіофармпрепаратів технецію важливо враховувати вплив різних факторів на процес комплексоутворення. рН середовища, температура, концентрація реагентів можуть суттєво впливати на вихід цільового комплексу та утворення побічних продуктів.

Методи синтезу комплексів технецію зазвичай включають відновлення Tc(VII) до нижчих ступенів окислення з подальшим комплексоутворенням з лігандами. Важливим є вибір відновника та умов реакції для забезпечення високого виходу цільового комплексу та мінімізації утворення домішок.

Контроль якості радіофармпрепаратів технецію включає визначення радіохімічної чистоти, стерильності, апірогенності. Радіохімічна чистота визначається методами тонкошарової та високоефективної рідинної хроматографії. Важливим є вибір оптимальних умов аналізу для надійного розділення різних радіохімічних форм.

Сучасні тенденції в розробці радіофармпрепаратів технецію спрямовані на створення таргетних препаратів для молекулярної візуалізації. Розробляються нові хелатуючі агенти та методи кон'югації з біомолекулами для забезпечення специфічного зв'язування з молекулярними мішенями.

Важливим напрямком є розробка препаратів на основі наночастинок, мічених технецієм-99m. Наночастинки можуть служити платформою для одночасного приєднання декількох функціональних молекул, що забезпечує мультимодальну візуалізацію та підвищену специфічність.

Дослідження механізмів взаємодії комплексів технецію з біологічними мішенями на молекулярному рівні дозволяє оптимізувати структуру препаратів для підвищення їх ефективності. Важливу роль відіграють методи молекулярного моделювання та докінгу.

Розуміння особливостей координаційної хімії технецію є ключовим для розробки нових радіофармпрепаратів. Різноманітність можливих

координаційних чисел та геометрії комплексів дозволяє створювати сполуки з заданими властивостями.

Стабільність координаційних зв'язків у комплексах технецію значною мірою залежить від природи донорних атомів лігандів. Найбільш стабільні комплекси утворюються з лігандами, що містять атоми сірки та азоту як донори електронних пар.

Важливим аспектом є вплив замісників у лігандах на властивості комплексів. Введення різних функціональних груп дозволяє модифікувати розчинність, ліпофільність та біологічну поведінку препаратів.

При розробці нових препаратів важливо враховувати вплив структури комплексу на його біорозподіл. Розмір молекули, заряд, наявність гідрофільних та ліпофільних груп визначають шляхи транспорту та виведення препарату з організму.

Перспективним є створення біфункціональних хелатуючих агентів, які забезпечують як стабільне зв'язування технецію, так і можливість приєднання біологічно активних молекул. Це дозволяє розробляти специфічні радіофармпрепарати для різних діагностичних застосувань.

Дослідження кінетики комплексоутворення технецію дозволяє оптимізувати умови синтезу препаратів. Важливим є розуміння факторів, що впливають на швидкість реакцій та їх селективність.

Розвиток методів автоматизованого синтезу радіофармпрепаратів технецію сприяє підвищенню відтворюваності процесу та зниженню променевого навантаження на персонал. Створюються спеціалізовані модулі синтезу з системами контролю параметрів процесу.

Стандартизація методів контролю якості радіофармпрепаратів технецію є важливим аспектом їх клінічного застосування. Розробляються нові аналітичні методи, що дозволяють більш точно визначати радіохімічну чистоту та специфічну активність препаратів.

Таким чином, розуміння структури та фізико-хімічних властивостей комплексів технецію, особливостей їх координаційних зв'язків є основою для

розробки нових ефективних радіофармпрепаратів. Постійне вдосконалення методів синтезу та контролю якості, впровадження нових технологій забезпечує прогрес у цій області. [10]

Подальший розвиток радіофармпрепаратів технецію буде пов'язаний з розробкою нових лігандів та методів їх функціоналізації, створенням мультимодальних препаратів на основі наночастинок, впровадженням автоматизованих систем синтезу та контролю якості.

1.3. Радіофармпрепарати Tc-MAG3 і Tc-sestamibi: структура (назви компонентів комплексу, валентність атома Tc у них і кількість координаційних зв'язків, реакції формування комплексів, склад ядра, тип симетрії – наприклад, октаедрична для Tc-sestamibi [ref]), фізико-хімічні властивості (заряд ядра і всього комплексу тощо), застосування у медицині

^{99m}Tc -MAG3 (меркаптоацетилтригліцин) і ^{99m}Tc -sestamibi (метоксиізобутилзонітрил) є одними з найважливіших радіофармпрепаратів технецію, що широко використовуються в ядерній медицині для діагностичних цілей. Ці препарати мають різну структуру та фізико-хімічні властивості, що визначає їх специфічне застосування в клінічній практиці.

^{99m}Tc -MAG3 має складну структуру, де центральний атом технецію знаходиться в ступені окислення +5 (Tc(V)). Ядро комплексу складається з технецію та одного атома кисню, утворюючи структуру $[\text{TcO}]^{3+}$. До цього ядра координується тетрадентатний ліганд MAG3 (меркаптоацетилтригліцин), який містить три атоми азоту пептидних груп та один атом сірки тіольної групи як донори електронних пар.

Комплекс ^{99m}Tc -MAG3 має квадратно-пірамідальну геометрію, де атом кисню займає аксіальне положення, а чотири донорних атома ліганду MAG3 розташовані в екваторіальній площині. Координаційне число технецію в

цьому комплексі дорівнює 5. Загальний заряд комплексу є негативним (-1) через наявність однієї некоординованої карбоксильної групи в ліганді MAG3.

Формування комплексу $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ відбувається в кілька етапів. Спочатку технецій у формі пертехнетату (TcO^{4-}) відновлюється до Tc(V) за допомогою відновника (зазвичай SnCl_2). Потім відбувається комплексоутворення з лігандом MAG3, який попередньо синтезується у формі S-бензоїльованого похідного для захисту тіольної групи. В процесі комплексоутворення захисна група відщеплюється, і утворюється цільовий комплекс. [11]

Фізико-хімічні властивості $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ характеризуються помірною гідрофільністю завдяки наявності карбоксильної групи. Це забезпечує його ефективне виведення через нирки шляхом канальцевої секреції. Комплекс стабільний *in vivo*, що важливо для його діагностичного застосування.

$^{99m}\text{Tc-sestamibi}$ має суттєво відмінну структуру. В цьому комплексі технецій знаходиться в ступені окислення +1 (Tc(I)), а координаційне число дорівнює 6. Комплекс має октаедричну геометрію, де шість молекул метоксиізобутилїзонітрилу (MIBI) координовані навколо центрального атома технецію через атоми вуглецю ізонітрильних груп.

Формування комплексу $^{99m}\text{Tc-sestamibi}$ включає відновлення Tc(VII) до Tc(I) та подальше комплексоутворення з шістьма молекулами MIBI. Процес відновлення вимагає більш сильних відновників порівняно з $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ через нижчий кінцевий ступінь окислення технецію. Загальний заряд комплексу є позитивним (+1).

Особливістю координаційних зв'язків у $^{99m}\text{Tc-sestamibi}$ є сильна π -акцепторна взаємодія між d-орбіталями технецію та π^* -орбіталями ізонітрильних груп. Це забезпечує високу стабільність комплексу. Ліпофільний характер комплексу зумовлений наявністю шести метоксиізобутильних груп.

$^{99m}\text{Tc-MAG3}$ широко застосовується для оцінки функції нирок. Завдяки специфічному механізму виведення через канальцеву секрецію, цей

препарат дозволяє оцінювати ефективний нирковий плазмотік та функціональний стан ниркових каналців. Це важливо для діагностики різних захворювань нирок та оцінки їх функціонального стану.

^{99m}Tc -sestamibi є важливим препаратом для перфузійної сцинтиграфії міокарда. Його ліпофільність забезпечує проникнення через клітинні мембрани та накопичення в мітохондріях кардіоміоцитів пропорційно до кровотоку. Це дозволяє виявляти зони порушення перфузії міокарда при ішемічній хворобі серця. [12]

Крім того, ^{99m}Tc -sestamibi знайшов застосування в онкології для візуалізації пухлин молочної залози та інших органів. Накопичення препарату в пухлинних клітинах пов'язане з підвищеною кількістю мітохондрій та змінами мембранного потенціалу. Важливою особливістю є можливість оцінки експресії Р-глікопротеїну, що відповідає за множинну лікарську стійкість.

Стабільність обох комплексів *in vivo* є критично важливою характеристикою. Для ^{99m}Tc -MAG3 стабільність забезпечується утворенням п'ятичленних хелатних циклів та наявністю сильного донора – атома Сульфуру. У випадку ^{99m}Tc -sestamibi стабільність досягається завдяки сильним π -акцепторним властивостям ізонітрильних лігандів.

Контроль якості обох препаратів включає визначення радіохімічної чистоти методами тонкошарової та високоефективної рідинної хроматографії. Важливим є визначення наявності вільного пертехнетату та відновленого гідролізованого технецію як можливих радіохімічних домішок.

Оптимізація умов синтезу обох препаратів є важливим аспектом забезпечення їх якості. Для ^{99m}Tc -MAG3 критичними параметрами є рН середовища, температура та концентрація відновника. У випадку ^{99m}Tc -sestamibi важливо забезпечити повне відновлення технецію до Tc(I) та достатню концентрацію ліганду для формування октаедричного комплексу.

Квантово-хімічні розрахунки відіграють важливу роль у дослідженні структури та властивостей обох комплексів. Методи теорії функціоналу

густини дозволяють оптимізувати геометрію, розрахувати енергії зв'язування та передбачити спектральні характеристики. Важливим є врахування релятивістських ефектів при розрахунках.

Дослідження механізмів взаємодії цих комплексів з біологічними мішенями на молекулярному рівні дозволяє краще розуміти їх поведінку *in vivo*. Для ^{99m}Tc -MAG3 важливим є вивчення механізмів транспорту через мембрани ниркових каналців. У випадку ^{99m}Tc -sestamibi досліджуються механізми накопичення в мітохондріях та взаємодія з Р-глікопротеїном.

Розробка методів автоматизованого синтезу обох препаратів сприяє підвищенню відтворюваності процесу та зниженню променевого навантаження на персонал. Створюються спеціалізовані модулі синтезу з системами контролю параметрів процесу.

Стандартизація методів контролю якості є важливим аспектом клінічного застосування обох препаратів. Розробляються нові аналітичні методи, що дозволяють більш точно визначати радіохімічну чистоту та специфічну активність. [13]

Подальший розвиток цих препаратів пов'язаний з оптимізацією методів синтезу, підвищенням стабільності та розробкою нових аналогів з покращеними властивостями. Важливим напрямком є створення наборів для автоматизованого синтезу з підвищеною стабільністю компонентів.

Таким чином, ^{99m}Tc -MAG3 і ^{99m}Tc -sestamibi є важливими радіофармпрепаратами з різною структурою та фізико-хімічними властивостями, що визначає їх специфічне застосування в ядерній медицині. Розуміння особливостей їх структури та механізмів дії є основою для подальшого вдосконалення та розробки нових аналогів.

Розвиток методів синтезу та контролю якості цих препаратів продовжує залишатися актуальним напрямком досліджень. Впровадження нових технологій та автоматизованих систем сприяє підвищенню якості та доступності радіонуклідної діагностики.

1.4. Методи експериментального (клінічні, фармакодинаміка, фармакокінетика, кристалічна структура) і теоретичного дослідження радіофармпрепаратів. Які характеристики цих препаратів можна прогнозувати за допомогою квантово-хімічних розрахунків (геометрія, стабільність, хімічні зсуви тощо)

Дослідження радіофармпрепаратів (РФП) вимагає комплексного підходу, що включає як експериментальні, так і теоретичні методи. Експериментальні методи дозволяють вивчати фармакокінетику, фармакодинаміку, структуру та властивості препаратів, тоді як теоретичні методи, зокрема квантово-хімічні розрахунки, надають можливість прогнозувати їх характеристики та оптимізувати структуру.

Клінічні дослідження РФП проводяться поетапно, починаючи з доклінічних досліджень на тваринах. На цьому етапі вивчається біорозподіл препарату, його токсичність, радіаційна безпека. Важливим аспектом є визначення оптимальної дози та часу візуалізації. Використовуються методи авторадіографії, гамма-лічильники для кількісної оцінки накопичення препарату в органах.

Фармакокінетичні дослідження включають вивчення процесів абсорбції, розподілу, метаболізму та екскреції РФП. Для цього проводиться серійна сцинтиграфія з отриманням кривих активність-час для різних органів та тканин. Важливим є визначення періоду напіввиведення препарату та шляхів його елімінації з організму.

Фармакодинамічні дослідження спрямовані на вивчення механізмів дії РФП та їх взаємодії з біологічними мішенями. Використовуються методи *in vitro* для визначення специфічності зв'язування з рецепторами, транспортними білками. Важливим є вивчення впливу різних факторів на накопичення препарату в клітинах-мішенях.

Визначення кристалічної структури комплексів технецію є важливим для розуміння їх властивостей. Використовуються методи

рентгеноструктурного аналізу, що дозволяють встановити просторове розташування атомів, довжини зв'язків, валентні кути. Це важливо для підтвердження структури та порівняння з теоретичними розрахунками. [14]

Квантово-хімічні розрахунки стали потужним інструментом дослідження РФП. Методи теорії функціоналу густини (DFT) дозволяють оптимізувати геометрію комплексів, розрахувати енергії зв'язування, передбачити спектральні характеристики. Важливим є врахування релятивістських ефектів при розрахунках комплексів важких металів.

За допомогою квантово-хімічних розрахунків можна прогнозувати оптимальну геометрію комплексів, включаючи довжини зв'язків, валентні та торсійні кути. Це дозволяє оцінити стеричні напруження та можливість утворення стабільних комплексів з різними лігандами.

Стабільність комплексів може бути оцінена шляхом розрахунку енергій зв'язування та термодинамічних параметрів реакцій комплексоутворення. Це дозволяє передбачити найбільш стабільні форми комплексів та оптимізувати умови їх синтезу.

Розрахунок хімічних зсувів ЯМР є важливим для структурної характеристики комплексів. Методи GIAO (gauge-including atomic orbitals) дозволяють передбачати спектри ЯМР з високою точністю, що важливо для підтвердження структури та чистоти препаратів.

Електронна структура комплексів може бути досліджена шляхом розрахунку розподілу електронної густини, зарядів на атомах, енергій молекулярних орбіталей. Це дозволяє зрозуміти природу хімічних зв'язків та реакційну здатність комплексів.

Програмний пакет GAMESS є одним з основних інструментів для проведення квантово-хімічних розрахунків. Він реалізує широкий спектр методів, включаючи HF, DFT, CC, та дозволяє враховувати релятивістські ефекти. Важливою є можливість оптимізації геометрії та розрахунку різних молекулярних властивостей.

Правила Ліпінського використовуються для оцінки потенційної біодоступності РФП. Квантово-хімічні розрахунки дозволяють передбачити такі параметри як коефіцієнт розподілу октанол/вода ($\log P$), кількість донорів та акцепторів водневого зв'язку.

Важливим аспектом є кореляційний аналіз між розрахованими квантово-хімічними параметрами та експериментальними даними. Це дозволяє встановити взаємозв'язки структура-властивість та оптимізувати дизайн нових РФП.

При дослідженні РФП важливим є вивчення їх взаємодії з іншими лікарськими засобами. Квантово-хімічні розрахунки дозволяють моделювати такі взаємодії та передбачати можливі зміни біорозподілу препаратів.

Моделювання механізмів реакцій комплексоутворення дозволяє оптимізувати умови синтезу РФП. Розрахунки перехідних станів та енергетичних бар'єрів допомагають зрозуміти кінетику реакцій та фактори, що впливають на їх селективність.

Дослідження впливу розчинника на властивості комплексів є важливим аспектом. Використовуються різні моделі сольватації для врахування впливу середовища на структуру та стабільність комплексів.

Квантово-хімічні розрахунки дозволяють передбачати спектральні характеристики РФП, включаючи ІЧ-, УФ- та ЯМР-спектри. Це важливо для структурної характеристики та контролю якості препаратів.

Вивчення електронних переходів та збуджених станів дозволяє розуміти фотохімічні властивості комплексів. Це важливо при розробці РФП для фотодинамічної терапії та мультимодальної візуалізації.

Розрахунок молекулярних дескрипторів дозволяє прогнозувати біологічну активність РФП. Використовуються такі параметри як електронна густина, дипольний момент, поляризованість для встановлення кореляцій з експериментальними даними.

Моделювання взаємодії РФП з біологічними мішенями включає методи молекулярного докінгу та динаміки. Це дозволяє передбачати спорідненість до рецепторів та оптимізувати структуру для підвищення селективності.

Важливим аспектом є дослідження радіолітичної стабільності РФП. Квантово-хімічні розрахунки дозволяють вивчати механізми радіолізу та розробляти методи стабілізації препаратів. [15]

Розрахунок термодинамічних параметрів дозволяє прогнозувати стабільність комплексів при різних температурах. Це важливо для оптимізації умов зберігання та транспортування РФП.

Дослідження механізмів ізомеризації та конформаційних переходів допомагає розуміти динамічну поведінку комплексів. Це важливо для прогнозування їх стабільності *in vivo*.

Квантово-хімічні розрахунки також використовуються для прогнозування токсичності РФП. Розраховуються параметри, що корелюють з біологічною активністю та можливими побічними ефектами.

Таким чином, комбінація експериментальних та теоретичних методів дослідження дозволяє всебічно вивчати властивості РФП. Квантово-хімічні розрахунки є потужним інструментом для прогнозування структури, стабільності та інших важливих характеристик цих препаратів.

Розвиток методів дослідження РФП продовжується, з особливою увагою до підвищення точності прогнозування їх властивостей та оптимізації структури для покращення діагностичних та терапевтичних характеристик.

1.5. Квантово-хімічні розрахунки лікарських речовин у Gamess

Програмний пакет GAMESS (General Atomic and Molecular Electronic Structure System) є одним з найбільш потужних інструментів для проведення квантово-хімічних розрахунків структури та властивостей молекулярних систем, включаючи лікарські речовини. Цей програмний комплекс реалізує

широкий спектр методів квантової хімії та дозволяє проводити всебічне дослідження електронної структури молекул.

Основним принципом роботи GAMESS є вирішення рівняння Шредінгера для багатоелектронних систем з використанням різних наближених методів. Програма підтримує методи Хартрі-Фока (HF), теорії функціоналу густини (DFT), теорії збурень (MP2), методу зв'язаних кластерів (CC) та інші сучасні квантово-хімічні методи.

При проведенні розрахунків лікарських речовин у GAMESS першим етапом є підготовка вхідного файлу, який містить структурні дані молекули та параметри розрахунку. Координати атомів можуть бути задані в різних форматах (декартові, внутрішні), а також можуть бути імпортовані з інших програм молекулярного моделювання.

Вибір методу розрахунку та базисного набору є критично важливим етапом. Для лікарських речовин часто використовуються методи DFT з функціоналами B3LYP, PBE0, M06-2X, які забезпечують хороший баланс між точністю та обчислювальними витратами. Базисні набори повинні бути достатньо повними для адекватного опису електронної структури. [16]

Оптимізація геометрії є одним з основних типів розрахунків у GAMESS. Програма використовує різні алгоритми мінімізації енергії для пошуку рівноважної структури молекули. Важливим є вибір відповідних критеріїв збіжності для забезпечення надійності результатів.

При дослідженні лікарських речовин часто проводиться розрахунок коливальних частот для підтвердження досягнення мінімуму на поверхні потенціальної енергії та отримання термодинамічних параметрів. GAMESS дозволяє розраховувати ІЧ- та Раман-спектри, що важливо для структурної характеристики.

Розрахунок електронних спектрів поглинання та випромінювання здійснюється методами TD-DFT (Time-Dependent Density Functional Theory). Це дозволяє передбачати спектральні характеристики лікарських речовин та досліджувати їх фотохімічні властивості.

Важливою особливістю GAMESS є можливість розрахунку NMR хімічних зсувів методом GIAO (Gauge-Including Atomic Orbitals). Це особливо важливо для структурної характеристики лікарських речовин та підтвердження їх чистоти.

При дослідженні механізмів реакцій GAMESS дозволяє проводити пошук перехідних станів та розраховувати енергетичні профілі реакцій. Це важливо для розуміння механізмів дії лікарських речовин та їх метаболізму.

Розрахунок молекулярних дескрипторів є важливим для встановлення взаємозв'язків структура-активність. GAMESS дозволяє розраховувати електронну густину, електростатичний потенціал, дипольні моменти та інші важливі параметри.

Для врахування впливу розчинника GAMESS пропонує різні моделі сольватації, включаючи PCM (Polarizable Continuum Model) та COSMO (Conductor-like Screening Model). Це важливо для моделювання поведінки лікарських речовин у фізіологічних умовах. [17]

При дослідженні комплексів з металами важливим є врахування релятивістських ефектів. GAMESS реалізує різні релятивістські наближення, що особливо важливо при розрахунках радіофармпрепаратів, що містять важкі метали.

Аналіз результатів розрахунків у GAMESS вимагає використання спеціалізованих програм візуалізації. Програма генерує різні типи вихідних файлів, що містять інформацію про оптимізовану геометрію, енергії, спектральні характеристики та інші властивості.

Важливим аспектом є валідація результатів розрахунків шляхом порівняння з експериментальними даними. Це дозволяє оцінити надійність обраного методу розрахунку та точність отриманих результатів.

Паралельні обчислення в GAMESS дозволяють ефективно використовувати обчислювальні ресурси для розрахунку великих молекулярних систем. Програма підтримує різні схеми паралелізації для оптимізації продуктивності.

При дослідженні конформаційної рухливості лікарських речовин GAMESS дозволяє проводити сканування поверхні потенціальної енергії вздовж обраних координат. Це важливо для розуміння можливих конформаційних переходів.

Розрахунок зарядів на атомах та аналіз хімічних зв'язків допомагає розуміти реакційну здатність різних частин молекули. GAMESS пропонує різні схеми розрахунку атомних зарядів та аналізу зв'язків.

Моделювання електронних переходів дозволяє досліджувати фотохімічні властивості лікарських речовин. GAMESS реалізує різні методи розрахунку збуджених станів та їх характеристик.

Розрахунок термодинамічних параметрів реакцій допомагає прогнозувати можливість їх протікання в фізіологічних умовах. GAMESS дозволяє розраховувати енергії Гіббса, ентальпії та ентропії реакцій.

Дослідження механізмів ізомеризації та таутомерії є важливим для розуміння поведінки лікарських речовин. GAMESS дозволяє розраховувати відносні стабільності різних ізомерів та енергетичні бар'єри переходів між ними.

Таким чином, GAMESS є потужним інструментом для квантово-хімічних розрахунків лікарських речовин, що дозволяє проводити всебічне дослідження їх структури та властивостей. Постійний розвиток програми та впровадження нових методів розрахунку розширює її можливості для дослідження складних молекулярних систем. [18]

Перспективним напрямком є розвиток методів машинного навчання для аналізу результатів квантово-хімічних розрахунків та прогнозування властивостей нових лікарських речовин на основі накопичених даних.

РОЗДІЛ 2.

МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Встановлення програмного забезпечення

Процес встановлення та налаштування програмного забезпечення для квантово-хімічних розрахунків є важливим етапом підготовки до роботи над дипломною роботою. Для виконання квантово-хімічних досліджень необхідно встановити кілька програм, кожна з яких виконує специфічні функції, що сприяють аналізу та візуалізації молекул, оптимізації їх структури, а також здійсненню квантово-хімічних розрахунків. У даному випадку необхідно встановити й налаштувати програми MarvinSketch, Avogadro, OpenBabel, MacMolPlt та VMD, оскільки вони є основними інструментами для дослідження радіофармацевтичних препаратів, зокрема технецію (Tc-MAG3 та Tc-sestamibi) [19].

Першим кроком є встановлення програми MarvinSketch, яка є потужним інструментом для малювання молекулярних структур та їх оптимізації. MarvinSketch дозволяє створювати молекули, редагувати їх структуру, а також використовувати різноманітні функції для розрахунку фізико-хімічних властивостей молекул, таких як заряд атомів, геометрія молекул, та інше. Для встановлення MarvinSketch необхідно зайти на офіційний сайт компанії ChemAxon і завантажити останню версію програми. Після завантаження інсталяційного файлу необхідно виконати стандартний процес інсталяції, погодившись із умовами ліцензії. Після завершення інсталяції запускається програма, і необхідно налаштувати її для подальшого використання, зокрема визначити тип бази даних, налаштувати одиниці вимірювання та інтерфейс. Важливо зазначити, що для використання всіх можливостей програми потрібно мати ліцензію, але для академічних цілей доступні обмежені безкоштовні варіанти [20].

Наступною програмою, яку необхідно встановити, є Avogadro. Avogadro є багатофункціональним редактором молекул, що дозволяє

створювати, редагувати та оптимізувати структури молекул. Ця програма також підтримує різноманітні формати молекул, що є важливим для експорту та імпорту молекулярних структур у інші програми для подальших квантово-хімічних розрахунків. Встановлення Avogadro є простим процесом: користувач завантажує інсталяційний файл з офіційного сайту проекту, після чого здійснюється стандартна інсталяція. Після завершення встановлення необхідно налаштувати Avogadro для використання з іншими програмами, наприклад, налаштувати інтеграцію з OpenBabel для зручності конвертації форматів молекул, а також вибір функцій для оптимізації молекул і визначення зарядових станів атомів. Важливо, щоб користувач вивчив основні команди для введення молекул та їх маніпуляцій, таких як додавання нових атомів, визначення зарядів атомів, а також вибір типу оптимізації [21].

OpenBabel є ще однією важливою програмою для роботи з молекулярними структурами. Вона є відкритим програмним забезпеченням, яке дозволяє конвертувати молекулярні файли між різними форматами, що є надзвичайно корисним при роботі з великою кількістю даних. Наприклад, якщо Avogadro або MarvinSketch використовують специфічний формат молекул, OpenBabel дозволяє перетворити їх в необхідний формат для використання в програмі Gamess. Установка OpenBabel зазвичай не викликає проблем і є швидким процесом: після завантаження інсталяційного файлу з офіційного сайту програми необхідно просто виконати стандартну інсталяцію, обравши відповідні налаштування. Після інсталяції потрібно налаштувати параметри програми, включаючи асоціацію з іншими програмами, і визначити, які формати будуть використовуватися для конвертації молекул [23].

MacMolPlt – це програма для візуалізації молекул та їхніх квантово-хімічних характеристик, зокрема для роботи з молекулами, отриманими в результаті квантово-хімічних розрахунків. Вона дозволяє виводити молекули в тривимірному просторі, аналізувати їхні властивості, зокрема електростатичні потенціали, молекулярні орбіталі, дипольні моменти, а

також підготувати молекули для подальшої обробки в інших програмах. Встановлення MacMolPlt є швидким і простим процесом, який складається з завантаження інсталяційного файлу з офіційного сайту та виконання стандартної інсталяції. Після інсталяції користувач повинен налаштувати параметри програми, що включають вибір способу візуалізації молекул, налаштування одиниць вимірювання та функцій для аналізу електронної структури молекул. Особливо важливо для аналізу результатів квантово-хімічних розрахунків правильне налаштування виведення молекулярних орбіталей та електростатичних потенціалів [24].

Нарешті, програма VMD (Visual Molecular Dynamics) є потужним інструментом для візуалізації та аналізу молекул, зокрема для виведення результатів квантово-хімічних розрахунків, таких як дипольні моменти, енергії, молекулярні орбіталі. VMD дозволяє створювати тривимірні зображення молекул, аналізувати їхні властивості та проводити візуалізацію молекулярних динамічних процесів. Програма підтримує роботу з різними типами даних і є важливим інструментом для роботи з молекулярними моделями. Встановлення VMD є простим процесом, але через великий розмір файлів і вимоги до системи на деяких комп'ютерах можуть виникати проблеми з інсталяцією. Після завантаження інсталяційного файлу з офіційного сайту програми потрібно виконати стандартну інсталяцію, а після цього налаштувати її для подальшого використання. Важливою частиною налаштування є інтеграція з іншими програмами, такими як OpenVabel і Avogadro, для імпорту даних молекул і виведення результатів у зручному форматі [25].

Після установки кожної з цих програм важливо провести налаштування відповідно до конкретних вимог дипломної роботи. Це включає в себе вибір потрібних базисних наборів для розрахунків у програмі Gamess, налаштування параметрів для оптимізації молекул в Avogadro, а також вибір форматів для збереження результатів і візуалізації даних. Усі ці програми забезпечують надійну платформу для виконання квантово-хімічних

розрахунків і аналізу молекул, що є важливим етапом дослідження та підготовки до виконання основних завдань дипломної роботи. Всі ці інструменти разом допомагають оптимізувати молекулярні структури, проводити розрахунки електронної структури молекул, а також візуалізувати і аналізувати їхні фізико-хімічні властивості [26].

Налаштування програм для квантово-хімічних розрахунків є ключовим етапом у підготовці до виконання досліджень. Адже для успішного проведення квантово-хімічного аналізу необхідно правильно налаштувати кожне програмне забезпечення, перевірити їхню сумісність та інтеграцію між собою. Особливо важливо правильно налаштувати програми, які використовуються для моделювання молекул, проведення їх оптимізації, а також для візуалізації та аналізу результатів розрахунків. Кожна з програм, що буде використовуватися, має свої специфічні функції і налаштування, і для досягнення максимальної точності і ефективності квантово-хімічних досліджень важливо забезпечити їх правильну інтеграцію та сумісність [27].

Першим кроком у налаштуванні програм є правильне підключення та налаштування MarvinSketch. Ця програма використовується для створення молекул та їх редагування, оптимізації молекулярної геометрії, а також для розрахунку фізико-хімічних властивостей молекул. Вона повинна бути налаштована таким чином, щоб з її допомогою можна було здійснювати створення молекул Tc-MAG3 та Tc-sestamibi, а також виконувати базові розрахунки, такі як визначення зарядів на атомах, геометричні параметри молекул, що є важливими для подальшого квантово-хімічного аналізу. Після встановлення програми потрібно перевірити налаштування її основних функцій, зокрема функцій малювання молекул, вибору типу молекул, налаштування одиниць вимірювання, а також можливість інтеграції з іншими програмами. Особливу увагу слід приділити налаштуванню бази даних для молекул, що дозволить зберігати та обробляти структури, отримані за допомогою програми. Крім того, для виконання більш складних квантово-хімічних розрахунків MarvinSketch повинен бути налаштований на

інтеграцію з програмою Gamess, оскільки саме ця програма буде виконувати більш складні обчислення, такі як оптимізація молекул за допомогою теорії функціоналу густини (DFT) [28].

Другим важливим кроком є налаштування Avogadro. Ця програма використовується для створення та оптимізації молекул, а також для виконання базових квантово-хімічних розрахунків. Вона дозволяє працювати з різними форматами молекул, що є важливим для імпорту та експорту даних між програмами. Після встановлення Avogadro необхідно налаштувати програму для використання з іншими програмами, такими як OpenBabel, для конвертації молекул у різні формати, а також для використання з Gamess, щоб передавати структури молекул для подальшого квантово-хімічного аналізу. Важливо, щоб у налаштуваннях Avogadro були обрані правильні базисні функції для молекул технецію, оскільки ці молекули є складними та потребують точного вибору параметрів для їх оптимізації. Крім того, необхідно налаштувати програму для визначення зарядів на атомах, а також для проведення геометричних оптимізацій молекул. Це дозволить підготувати молекули для подальших розрахунків у Gamess [29].

Далі необхідно налаштувати OpenBabel, який є інструментом для конвертації молекулярних структур між різними форматами. Ця програма є важливою для роботи з молекулами, створеними в MarvinSketch чи Avogadro, оскільки вона дозволяє перетворювати їх у потрібні формати для використання в програмі Gamess. Для налаштування OpenBabel необхідно визначити формати молекул, які будуть використовуватися в подальших розрахунках, а також перевірити сумісність з іншими програмами, зокрема з Avogadro і Gamess. Після налаштування OpenBabel програма повинна бути готова до виконання конвертації молекул у потрібні формати, що дозволяє забезпечити ефективну взаємодію між різними програмами. Важливо також перевірити, чи правильно відображаються структури молекул після конвертації і чи відповідають вони теоретичним очікуванням [30].

Крім того, важливим етапом налаштування є робота з MacMolPlt, програмою, яка дозволяє візуалізувати молекули та результати квантово-хімічних розрахунків. Після встановлення MacMolPlt потрібно налаштувати її для відображення тривимірних молекул і молекулярних орбіталей. Важливим етапом є підключення цієї програми до Gamess для виведення результатів розрахунків. Для налаштування MacMolPlt потрібно визначити параметри виведення молекул, включаючи одиниці вимірювання, типи молекулярних орбіталей, електростатичні потенціали та інші властивості молекул, які будуть використовуватися для візуалізації результатів квантово-хімічного аналізу. Крім того, потрібно налаштувати програми так, щоб результати з Gamess можна було безпосередньо імпортувати до MacMolPlt для подальшої обробки та візуалізації [31].

Наступною програмою, яку необхідно налаштувати, є VMD (Visual Molecular Dynamics). Це потужний інструмент для візуалізації молекул, який дозволяє створювати тривимірні зображення молекул та їхніх електронних характеристик. Після встановлення VMD необхідно налаштувати її для роботи з молекулярними структурами, отриманими з Gamess та інших програм. Потрібно перевірити сумісність між VMD та іншими програмами, такими як OpenBabel і Avogadro, щоб забезпечити правильний імпорт молекул і результатів квантово-хімічних розрахунків. У налаштуваннях VMD слід вибрати правильні параметри для візуалізації молекул, такі як стиль відображення молекули, кольори для різних атомів, типи орбіталей та інші характеристики, важливі для аналізу молекул. Важливо також налаштувати візуалізацію молекулярних орбіталей та електростатичних потенціалів, а також створення діаграм і графіків для подальшого аналізу результатів [32].

Завершальним етапом налаштування є інтеграція всіх програм у єдину робочу систему. Потрібно перевірити, чи правильно налаштовані всі програми для спільної роботи, зокрема перевірити, чи можуть програми імпортувати і експортувати дані без помилок, чи правильно відображаються молекули та їх характеристики після виконання квантово-хімічних

розрахунків. Для цього необхідно провести кілька тестових запусків для кожної програми, перевірити, чи всі етапи налаштування пройшли успішно, та чи працюють програми в оптимальному режимі. Якщо виникають будь-які помилки або неточності, потрібно виправити їх, переглянувши налаштування кожної програми [33].

У результаті налаштування програми повинні бути готові до виконання квантово-хімічних розрахунків, створення молекул, проведення їх оптимізації та візуалізації результатів. Правильне налаштування програмного забезпечення є важливим етапом у підготовці до квантово-хімічного аналізу, оскільки від нього залежить точність та ефективність розрахунків, а також можливість інтеграції різних програм для спільної роботи над дослідженнями [34].

2.2. Підготовка структури молекул в MarvinSketch та Avogadro

Розробка структур молекул Tc-MAG3 та Tc-sestamibi є одним із ключових етапів квантово-хімічного моделювання, що дозволяє створити коректну геометрію комплексів та підготувати їх для подальших розрахунків. Для цього використовується програмне забезпечення MarvinSketch, яке дозволяє здійснювати візуалізацію молекул, будувати їх атомну структуру, коригувати геометрію та визначати ключові параметри, необхідні для подальшого квантово-хімічного аналізу. У цьому розділі розглядається процес побудови та оптимізації молекул Tc-MAG3 та Tc-sestamibi, а також їхня підготовка до подальших квантово-хімічних досліджень. На початковому етапі необхідно правильно створити молекулярні структури Tc-MAG3 і Tc-sestamibi в MarvinSketch. Для цього користувач має відкрити програму та обрати інструменти для малювання молекулярних структур. Починаючи з основного кістяка молекули, потрібно додати атоми технецію, ліганди та відповідні функціональні групи. Особливу увагу слід приділити коректному розташуванню координаційних зв'язків технецію з лігандами,

оскільки структура комплексу визначає його стабільність і хімічні властивості [35].

Молекула Tc-MAG3 (меркаптоацетилтригліцин, technetium-mercaptoacetyltriglycine) (рис. 2.1, А) є одним із найважливіших радіофармацевтичних препаратів, що використовується для дослідження ниркової функції. Вона містить центральний атом технецію, який утворює координаційні зв'язки з донорними атомами лігандів, такими як сірка, кисень і азот. Для створення цієї структури необхідно спочатку змодельовати скелет молекули, що включає три залишки гліцину, з'єднані меркаптоацетильною групою. Потім слід додати центральний атом технецію та скоригувати зв'язки таким чином, щоб отримати правильну координаційну сферу комплексу [36].

Молекула Tc-sestamibi (technetium-sestamibi, технецій-сестамібі) (рис. 2.1, Б) є ще одним важливим радіофармацевтичним препаратом, що використовується для кардіологічних досліджень та візуалізації міокарда. Вона містить центральний атом технецію у формі комплексу з шістьма лігандами, які утворюють октаедричну геометрію. Для її побудови в MarvinSketch необхідно спочатку створити загальну структуру комплексу, додаючи атоми вуглецю, азоту, сірки та технецію. Ключовим моментом є правильне розташування лігандів, що впливають на електронну структуру молекули та її взаємодію з біологічними мішенями [37].

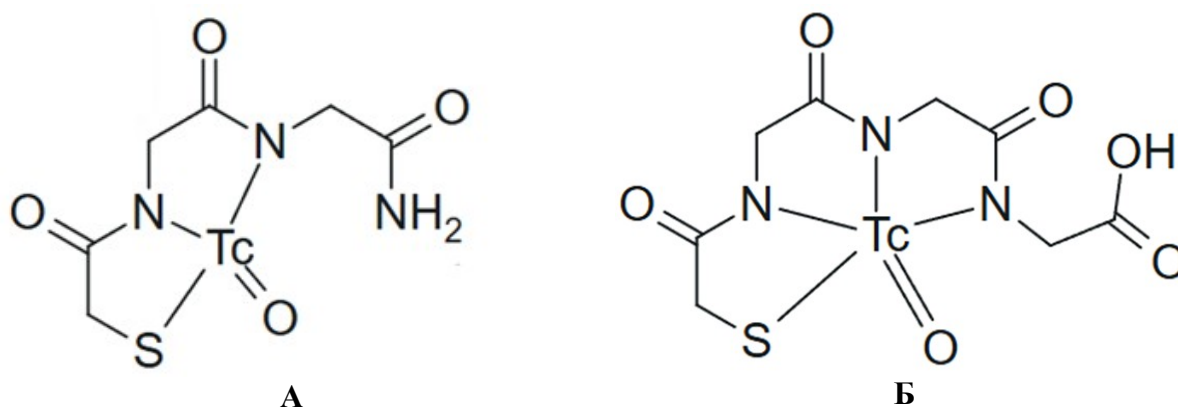


Рисунок 2.1 – Комплекси Tc-MAG_3 і Tc99m_sestamibi намальовані у MarvinSketch

Після завершення первинного створення структур молекул Tc-MAG3 і Tc-sestamibi необхідно провести корекцію геометрії для усунення можливих хімічних нереалістичних конфігурацій. Для цього використовується функція оптимізації геометрії в MarvinSketch, що дозволяє автоматично вирівняти атоми відповідно до їхніх валентних кутів та координаційних вимог. Також потрібно перевірити формальні заряди на атомах технецію та інших важливих елементів, щоб відповідати експериментальним даним [38].

Окремо слід зазначити про координаційні зв'язки технецію в обох комплексах. У молекулі Tc-MAG3 технецій формує п'ятикоординаційний комплекс із лігандами, включаючи меркаптоацетильні та амінокислотні групи. У випадку Tc-sestamibi структура є більш симетричною, оскільки технецій утворює октаедричний комплекс з шістьма лігандами. Важливо правильно визначити ці зв'язки, оскільки вони визначають стабільність і функціональність комплексів [39].

Наступним етапом є перевірка отриманих структурних параметрів. Для цього можна використовувати функції MarvinSketch для розрахунку довжин зв'язків, валентних кутів та зарядів на атомах. Довжина зв'язку Tc-S, Tc-O або Tc-N повинна відповідати експериментальним значенням, отриманим з літератури або квантово-хімічних розрахунків. Наприклад, у молекулах технецію типові довжини зв'язків Tc-O становлять близько 1,8 Å, тоді як зв'язки Tc-S можуть бути трохи довшими – у межах 2,1 Å. Якщо отримані значення значно відрізняються, необхідно переглянути конфігурацію молекули та скоригувати зв'язки [40].

Після перевірки геометрії молекул наступним кроком є їхнє збереження у форматах, сумісних з іншими квантово-хімічними програмами, такими як Avogadro, Gamess та OpenBabel. Рекомендується зберегти молекули у форматі .mrv (власний формат MarvinSketch), а також експортувати їх у формат .mol або .pdb, які є універсальними для подальших розрахунків. Збереження у форматі .pdb є особливо корисним для роботи в

програмі VMD, яка використовується для візуалізації молекул та аналізу квантово-хімічних результатів [41].

Ще одним важливим аспектом підготовки молекул є призначення початкових зарядів атомам технецію. У квантово-хімічних розрахунках заряд ядра комплексу Tc-MAG3 та Tc-sestamibi впливає на стабільність молекули та її електронні властивості. Для Tc-MAG3 комплекс зазвичай має негативний заряд, тоді як Tc-sestamibi – позитивний. У MarvinSketch можна вручну призначити формальні заряди, після чого їх потрібно перевірити у програмі Avogadro для корекції перед подальшими розрахунками.

Щоб завершити підготовку, слід перевірити молекули на наявність можливих геометричних аномалій. Це можна зробити шляхом аналізу внутрішньої напруги молекули та тестування різних варіантів її конформації. Наприклад, у молекулі Tc-sestamibi важливо перевірити наявність правильної просторової орієнтації координаційних лігандів, оскільки це впливає на електронну структуру молекули. Якщо є суттєві відхилення, необхідно скоригувати кути між атомами та перевірити стабільність конфігурації за допомогою простого енергетичного мінімізації [42].

Отримані структури Tc-MAG3 і Tc-sestamibi тепер готові до подальших квантово-хімічних розрахунків. Наступним кроком буде їхня оптимізація у програмі Avogadro, формування вхідних файлів для Gamess, а також проведення розрахунків молекулярних орбіталей та електронної структури. Ці розрахунки дозволять отримати важливу інформацію про фізико-хімічні властивості препаратів, їхню стабільність, енергетичні рівні та реакційну здатність, що має вирішальне значення для розробки ефективних радіофармацевтичних препаратів технецію [43].

Оптимізація геометрії молекул Tc-MAG3 та Tc-sestamibi є важливим етапом підготовки до квантово-хімічного аналізу, оскільки коректна просторова структура впливає на точність розрахунків енергії, дипольного моменту, електронної густини та інших квантово-хімічних параметрів. В Avogadro процес оптимізації дозволяє усунути внутрішню напругу молекули,

скоригувати довжини зв'язків та валентні кути, забезпечуючи найбільш стабільну конфігурацію для подальших досліджень. Додатково потрібно надати атомам технецію відповідні заряди, що дозволяє правильно врахувати електронний розподіл у молекулі під час розрахунків [44].

Перед початком оптимізації необхідно імпортувати створені молекули $+$. Для цього використовується файл у форматі `.mol` або `.pdb`, збережений раніше в MarvinSketch. Після відкриття файлу необхідно переконатися, що структура зчитана правильно: перевірити наявність усіх атомів, відповідність валентностей та коректність координаційних зв'язків. Це особливо важливо для атома технецію, який утворює координаційні комплекси з лігандами [45].

Наступним кроком є попередня груба оптимізація структури молекули за допомогою вбудованого в Avogadro механізму силового поля. Це дозволяє швидко усунути найочевидніші аномалії в геометрії, такі як надмірно стиснуті або розтягнуті зв'язки, некоректні валентні кути та стеричні перешкоди. Для цього необхідно в меню вибрати `Extensions` \rightarrow `Optimize Geometry`, після чого молекула автоматично набуде більш фізично реалістичної форми. Слід пам'ятати, що ця попередня оптимізація не є остаточною і використовується лише для підготовки до більш точних квантово-хімічних розрахунків [46].

Після виконання первинної оптимізації необхідно задати формальні заряди на атомах технецію. Це критично важливий етап, оскільки неправильні заряди можуть суттєво вплинути на точність подальших розрахунків. Для цього в Avogadro потрібно відкрити панель властивостей атомів (`View` \rightarrow `Properties` \rightarrow `Atom Properties`) та вручну змінити значення заряду атома Tc. У випадку комплексу Tc-MAG3, який містить негативно заряджений ліганд, формальний заряд технецію зазвичай становить $+5$, що відповідає його окисному стану в координаційній сфері. Для Tc-sestamibi центральний атом технецію має заряд $+1$, що узгоджується з відомими експериментальними даними [47].

Після встановлення зарядів необхідно провести детальну квантово-хімічну оптимізацію геометрії молекул, використовуючи методи обчислення, що забезпечують високу точність результатів. Avogadro дозволяє виконати попередній розрахунок із використанням напівемпіричних методів, таких як PM3 або AM1, які швидко дають кориговану структуру. Однак для точного аналізу потрібно сформувати вхідні файли для квантово-хімічних програм, таких як Gamess, які використовують методи *ab initio* або методи теорії функціоналу густини (DFT). Останній метод базується на підході Кона-Шема.

Метод Кона-Шема [48] – це варіаційний підхід, який використовує потенціал електрон-електронної взаємодії функціоналу густини для отримання найнижчої енергії та відповідних молекулярних орбіталей і орбітальних енергій. З практичної точки зору, найбільш важливою характеристикою цього методу є використання наближення кінетичної енергії за незалежними електронами, подібно до методу Гартрі-Фока, замість функціоналу кінетичної енергії в методі Томаса-Фермі. Ця проста заміна вирішила найслабше місце методу Томаса-Фермі. Пізніше метод Кона-Шема, використовуючи кінетичну енергію незалежних електронів, уможливив проведення високошвидкісних кількісних розрахунків електронного стану в хімії та фізиці твердого тіла завдяки розробці складних обмінно-кореляційних функціоналів. Це призвело до вибуху у використанні DFT. Зауважте, однак, що метод Кона-Шема не є чистим DFT в дусі методу Томаса-Фермі. Тим не менш, слід підкреслити, що метод Кона-Шема є точним формулюванням теореми Гогенберга-Кона [49] в тому сенсі, що електронні структури визначаються за допомогою однозначної відповідності між зовнішнім потенціалом і електронною густиною на основі варіаційного принципу. У практичних розрахунках методом Кона-Шема використовується рівняння Кона-Шема. Це рівняння є одноелектронним СКФ-рівнянням, що застосовує визначник Слейтера до хвильової функції методу Хартрі, подібно до методу Хартрі-Фока. Тому так само, як і рівняння Хартрі-Фока, це

рівняння виводиться для визначення найнижчої енергії за допомогою методу множника Лагранжа, за умови нормалізації хвильової функції [50]. Як наслідок, воно дає аналогічний оператор Фока для нелінійного рівняння (2.1).

$$\hat{F} = \hat{h} + 2 \sum_j^n \hat{J}_j + V_{xc} \quad (2.1)$$

Різниця між цим оператором Фока та аналогом Хартрі-Фока в рівнянні (2.1) полягає лише в обмінно-кореляційному потенціальному функціоналі V_{xc} , який замінює оператор обміну в операторі Хартрі-Фока. Тобто, в потенціалі електрон-електронної взаємодії замінюється лише оператор обміну на наближені функціонали потенціальної густини обмінних взаємодій та електронних кореляцій, а решта кулонівського оператора J_j , який представляється як взаємодія електронних густин, використовується як є. Річ у тім, що електронні кореляції, які в теоріях хвильових функцій враховуються як взаємодії між конфігураціями електронів, просто включаються.

2.3.

Система загальної атомної та молекулярної електронної структури (GAMESS)[51] – це код з відкритим вихідним кодом, розроблений спільнотою під керівництвом дослідницької групи Гордона в Лабораторії Еймса та Університеті штату Айова. Програмне забезпечення може бути використане для комп'ютерного моделювання складних молекулярних систем з використанням низки методів після Хартрі-Фока (HF). Теорія функціоналу густини (DFT) та залежна від часу DFT (TDDFT) є особливо корисними, оскільки вони включають кореляційну енергію для основного та збудженого станів, залишаючись при цьому обчислювальними для великих молекулярних систем. Ці методи знайшли своє застосування в різноманітних інженерних і

наукових галузях, таких як енергетичні матеріали, каталіз і нелінійно-оптичні властивості (NLO), і це лише деякі з них.

Основний стан Кона-Шема DFT (KS-DFT) отримано шляхом розв'язання рівняння Кона-Шема (KS) у самоузгодженому полі (SCF)

$$(2.2)$$

де члени в лівій частині рівняння (2.2) – це, зліва направо, кінетична енергія одночастинкової частинки, зовнішній потенціал від ядер, кулонівський і XC потенціали. Найбільш трудомісткими частинами побудови KS-матриці є обчислення кулонівського та XC-потенціалів. Кулонівський потенціал обчислюється тим самим аналітичним двоелектронним інтегральним алгоритмом, що використовується всіма методами СЗФ (наприклад, HF), і формально масштабується як $N^4 b$, де Nb – кількість базисних функцій (хоча для практичних розрахунків його зменшують до $N^3 b$ шляхом відсіювання). Чисельне інтегрування члена XC масштабується як $N g N^2 b$, де Ng – кількість точок сітки. Обчислення двоелектронних інтегралів і внеску XC є основними обчислювальними ядрами при побудові матриці KS. Алгоритмом за замовчуванням у GAMESS для отримання самоузгодженого KS-DFT розв'язку є пряма інверсія Пулея в ітераційному підпросторі[20]; власні значення та власні вектори рівняння (2.2) обчислюються на кожній ітерації СКФ. B3LYP розшифровується як «Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr» і є гібридним функціоналом, що використовується в теорії функціоналу густини (DFT) для розрахунку електронної структури молекул і твердих тіл. Він поєднує в собі три ключові компоненти:

1. Функціонал обміну: використовується трипараметричний функціонал обміну Беке, який включає суміш точного обміну (з теорії Хартрі-Фока) та обміну з локальних і напівлокальних функціоналів.

2. Кореляційний функціонал: включає кореляційний функціонал Лі-Янг-Парра (LYP), який дозволяє врахувати електронні кореляційні ефекти.

3. Гібридна природа: Поєднуючи точний обмін з DFT-обміном, B3LYP має на меті підвищити точність прогнозування молекулярних властивостей порівняно з чистими DFT-функціоналами. Причини популярності:

1. Точність: B3LYP забезпечує надійні результати для широкого спектру молекулярних систем, що робить його вибором для багатьох хіміків і матеріалознавців.

2. Універсальність: Він ефективний для різних властивостей, включаючи геометрію, енергію, коливальні частоти і термодинамічні властивості, для різних типів молекул (органічних, неорганічних і біомолекул).

3. Обчислювальна ефективність: Хоча B3LYP більш вимогливий до обчислень, ніж деякі локальні функціонали, він все ще відносно ефективний порівняно з більш досконалими методами (наприклад, методами після Хартрі-Фока), що робить його доступним для рутинних обчислень.

4. Розширений бенчмаркінг: B3LYP був широко перевірений на експериментальних даних і теоретичних методах вищого рівня, що дає впевненість у його прогностичних можливостях.

5. Широке розповсюдження: Його популярність призвела до появи великої кількості літератури та підтримки спільноти, що ще більше заохочує його використання в різних галузях досліджень.

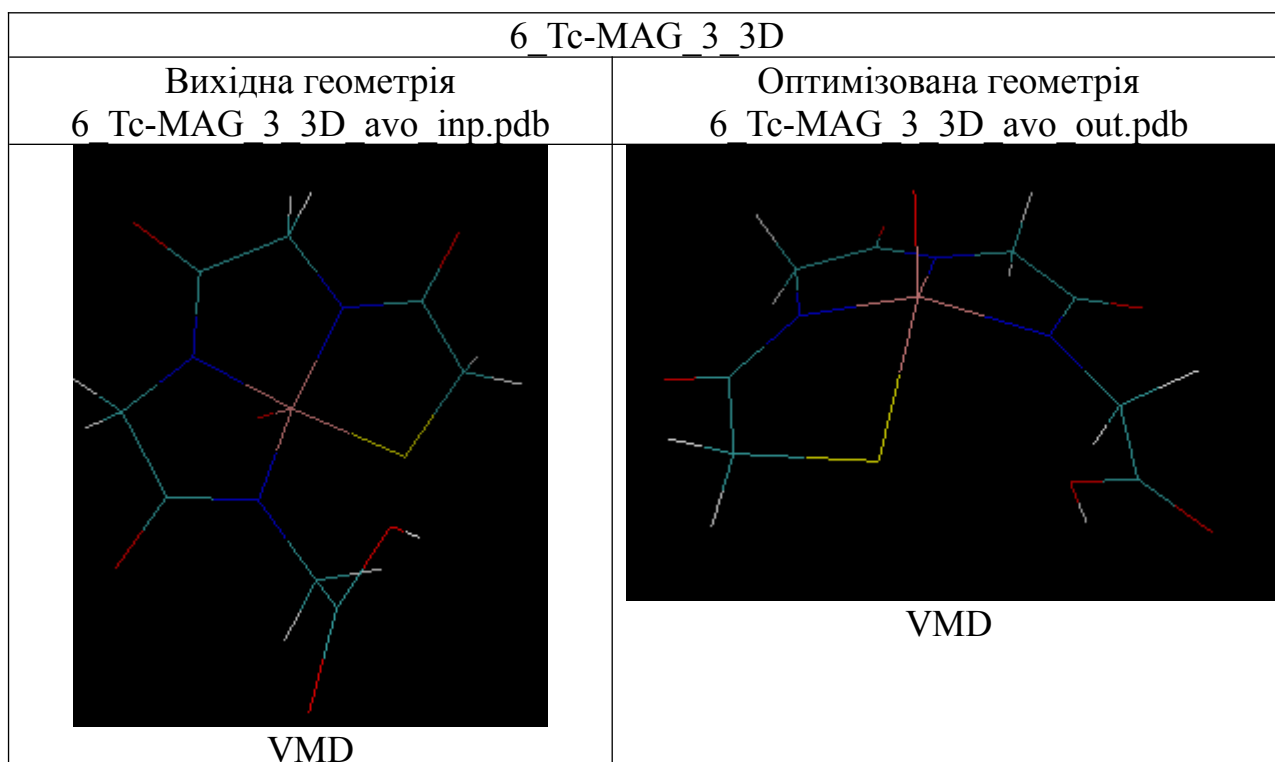
Завдяки цим факторам B3LYP залишається одним з найбільш широко використовуваних функціоналів в обчислювальній хімії та матеріалознавстві.

Наступним кроком є вибір відповідного базисного набору для розрахунку геометрії молекули. Вибір базису впливає на точність отриманих результатів, особливо для перехідних металів, таких як технецій. У нашому випадку рекомендується використовувати комбінований базис: SBKJС для атома Тс і 6-31G(d,p) для всіх інших атомів. Це забезпечує адекватне врахування ефектів координаційного оточення технецію та дозволяє отримати точні значення довжин зв'язків, валентних кутів і зарядів. Зокрема,

базис SBKJC (на відміну від 6-31G (d,p)) можна використовувати у Gamess для атомів важких елементів: він бере до уваги тільки валентні електрони атома, а внутрішні електрони замінює ефективним ядерним потенціалом [52].

6-31G (d,p) – це розщеплений валентний базис Поупа. Він використовує набір з 6 примітивних гауссових функцій (звідси 6 і G) для побудови основних орбіталей (як 1s в C, ті, що не беруть участі в хімічному зв'язку). Для валентних орбіталей (тих, що утворюють зв'язки) 6-31G(d,p) використовує підхід «подвійної дзети», тобто кожна валентна орбіталь дублюється, одна з них описується 3 примітивними функціями, а інша – лише однією (31 після дефісу).

Перед остаточним збереженням молекул необхідно перевірити оптимізовані параметри. Це включає аналіз довжин зв'язків, які повинні відповідати експериментальним даним. Наприклад, довжина зв'язку Tc-S у Tc-MAG3 повинна становити близько 2,1 Å, а довжина зв'язку Tc-O – приблизно 1,8 Å. Якщо значення суттєво відрізняються, потрібно переглянути параметри оптимізації та при необхідності виконати додаткову корекцію структури (рис. 2.2).



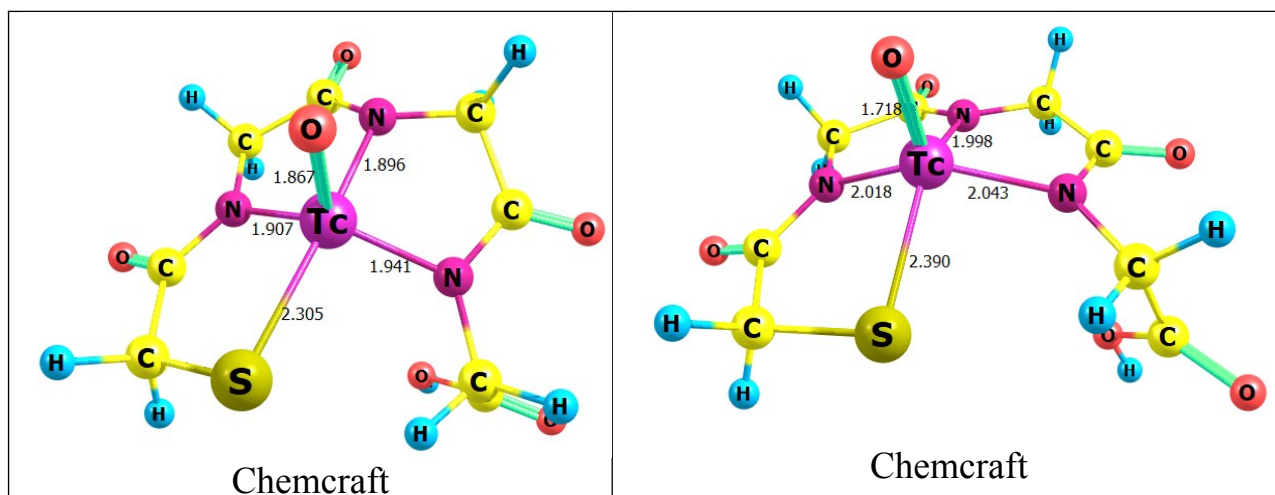


Рисунок 2.2 – Вихідна та оптимізована геометрія `b_Tc-MAG_3_3D_avo_inp`

Окрім перевірки довжин зв'язків, важливо також оцінити валентні кути та координаційну геометрію комплексу. Для Tc-MAG3 характерною є тетрагональна пірамідальна конфігурація, тоді як Tc-sestamibi має октаедричну геометрію. Якщо в процесі оптимізації кутові параметри значно відхилялися від очікуваних значень, це може свідчити про необхідність додаткового коригування методики оптимізації або вибору іншого квантово-хімічного методу.

Після завершення оптимізації молекули зберігаються у форматах, необхідних для подальших розрахунків. Оптимізовані структури потрібно експортувати у `.pdb` для використання у VMD, а також у `.xyz` або `.mol2` для подальшої роботи з квантово-хімічними програмами. Важливо також створити вхідні файли для Gamess у форматі `.inp`, у яких міститься інформація про базисний набір, метод розрахунку та параметри геометрії.

Останнім етапом є тестування підготовлених файлів та їх перевірка на сумісність із програмним забезпеченням. Для цього можна спробувати відкрити збережені структури у VMD та перевірити коректність їхньої візуалізації. У разі виявлення геометричних аномалій необхідно повернутися до етапу оптимізації та внести відповідні коригування.

2.4. Квантово-хімічні розрахунки

Формування інпут-файлів для програми Gamess є ключовим етапом підготовки квантово-хімічних розрахунків для молекул Tc-MAG3 і Tc-sestamibi. Створення коректного вхідного файлу дозволяє задати параметри обчислень, вибрати методи розрахунку, вказати базисні набори та визначити геометрію молекули, що підлягає оптимізації.

Перед початком роботи необхідно підготувати оптимізовані геометричні конфігурації молекул, які були створені у програмі Avogadro. Їх потрібно зберегти у форматах .xyz, .mol2 або .pdb. Використовуючи OpenBabel, можна конвертувати ці файли у відповідний формат для використання у Gamess.

Наступним кроком є створення нового інпут-файлу у текстовому редакторі, такому як Notepad++, Visual Studio Code або ж спеціалізованому редакторі Gamess. Вхідний файл повинен відповідати загальній структурі, яка включає розділи: заголовок, вибір методу розрахунку, специфікацію базисного набору, початкову геометрію молекули та параметри обчислень.

Файл починається з заголовка, у якому вказується тип розрахунку та загальні параметри:

```
$CONTRL SCFTYP=RHF RUNTYP=OPTIMIZE ICHARG=0 MULT=1  
DFTTYP=B3LYP $END
```

Тут вказано, що розрахунок виконується методом restricted Hartree-Fock (RHF) для оптимізації геометрії (RUNTYP=OPTIMIZE). ICHARG=0 означає, що загальний заряд молекули нейтральний, але для молекул технецію потрібно вказати відповідний заряд, наприклад, ICHARG=-1 для Tc-MAG3 і ICHARG=+1 для Tc-sestamibi. MULT=1 позначає спіновий мультиплет, а DFTTYP=B3LYP задає використання функціоналу B3LYP у методі теорії функціоналу густини.

Далі слід визначити параметри обчислень, такі як точність, граничні умови та використання симетрії:

```
$SYSTEM MWORDS=200 $END
```

```
$STATPT OPTTOL=0.0001 NSTEP=100 $END
```

MWORDS=200 встановлює обсяг пам'яті, доступний для розрахунків. OPTTOL=0.0001 задає точність оптимізації геометрії, що забезпечує високу якість результатів, а NSTEP=100 встановлює максимальну кількість ітерацій оптимізації.

Одним із найважливіших моментів є вибір базисного набору, особливо для атома технецію, оскільки він є перехідним металом. Вибраний комбінований базис виглядає наступним чином:

```
$BASIS GBASIS=N31 NGAUSS=6 NDFUNC=1 NPFUNC=1 DIFFSP=1  
DIFFFS=1 $END
```

Тут GBASIS=N31 позначає набір 6-31G(d,p) для легких атомів (C, N, O, H), а для атома Tc буде використано потенціал псевдопотенціалу:

```
$ECP
```

```
Tc-ECP SBKJC 4 28
```

```
1; 28 6 11.0 26.0;
```

```
2; 26 5 14.5 22.5;
```

```
3; 24 4 20.0 19.0;
```

```
4; 20 3 30.0 14.0;
```

```
5; 15 2 50.0 10.0;
```

```
$END
```

Цей розділ визначає ефективний потенціал ядра (SBKJC) для технецію, що знижує обчислювальні витрати без значного зниження точності.

Наступний крок — це введення геометрії молекули. У Gamess вона може задаватися в абсолютних координатах:

```
$DATA
```

```
Tc-MAG3 optimized structure
```

```
C1
```

```
Tc 43.0 0.0000 0.0000 0.0000
```

```
S 16.0 1.2200 0.0000 0.0000
```

```

O  8.0 -1.2400  0.0000  0.0000
C  6.0  0.0000  1.5000  0.0000
N  7.0  0.0000 -1.5000  0.0000
H  1.0  1.5000  1.5000  0.0000
H  1.0 -1.5000 -1.5000  0.0000

$END

```

Тут вказуються атоми, їхні координати та атомні номери. Ці координати можуть бути отримані з вихідного файлу .pdb або .xyz за допомогою OpenBabel.

Останнім етапом є визначення параметрів інтеграції та контролю за обчисленнями:

```

$SCF DIRSCF=.TRUE. $END
$GUESS GUESS=HUCKEL $END

```

DIRSCF=.TRUE. забезпечує використання прямого розрахунку матриці Фока, що пришвидшує обчислення. GUESS=HUCKEL використовується для початкового наближення хвильової функції.

Після завершення формування файлу його необхідно зберегти у форматі .inp і перевірити на наявність помилок. Для тестування можна запустити короткий тестовий розрахунок енергії:

```

$CONTRL RUNTYP=ENERGY $END

```

Це дозволяє перевірити коректність вхідних даних перед запуском повноцінного оптимізаційного розрахунку.

У підсумку, формування інпут-файлів для Gamess включає кілька ключових етапів: визначення параметрів обчислення, вибір відповідного базису (SBKJC для Tc, 6-31G(d,p) для інших атомів), налаштування зарядів і мультиплетності молекули, задання геометрії та запуск тестових розрахунків. Це забезпечує точні й надійні результати квантово-хімічного аналізу, необхідні для дослідження фізико-хімічних властивостей радіофармацевтичних препаратів.

Оптимізація молекул та запуск квантово-хімічних розрахунків є ключовим етапом аналізу фізико-хімічних властивостей радіофармацевтичних препаратів технецію. Цей процес передбачає використання спеціалізованих програмних комплексів для обчислення геометрії молекул, енергії зв'язків, дипольних моментів та інших параметрів, що визначають їхню поведінку в біологічних системах.

Першим кроком є перевірка створених інпут-файлів на коректність. Це можна зробити шляхом тестового запуску Gamess у режимі перевірки синтаксису та обчислення енергії без оптимізації геометрії. Для цього достатньо змінити параметр RUNTYP у файлі розрахунку:

```
$CONTRL SCFTYP=RHF RUNTYP=ENERGY DFTTYP=B3LYP $END
```

Цей тестовий розрахунок дозволяє перевірити, чи всі параметри задані правильно і чи коректно працює обраний базисний набір.

Після успішної перевірки інпут-файл модифікується для проведення геометричної оптимізації молекули. Оптимізація дозволяє знайти найенергетично вигідну конформацію молекули, в якій сили між атомами врівноважені. Це забезпечується додаванням відповідних параметрів у вхідний файл:

```
$CONTRL SCFTYP=RHF RUNTYP=OPTIMIZE DFTTYP=B3LYP  
ICHARG=-1 MULT=1 $END
```

```
$STATPT OPTTOL=0.0001 NSTEP=100 $END
```

Тут RUNTYP=OPTIMIZE активує процедуру оптимізації геометрії, а параметри OPTTOL=0.0001 та NSTEP=100 задають точність оптимізації та максимальну кількість ітерацій. Для молекул технецію важливо правильно задати заряд і мультиплетність (ICHARG та MULT), оскільки вони визначають особливості електронної структури.

Після формування оптимізаційного файлу запуск розрахунку здійснюється через командний рядок або графічний інтерфейс Gamess. У командному рядку це може виглядати так:

```
rungms molecule.inp > molecule.out
```

Під час розрахунку програма виконує ітеративний процес зміни геометрії молекули, поступово знижуючи її потенціальну енергію до мінімального значення. Процес завершується, коли досягається точність, задана параметром OPTTOL. Якщо розрахунок переривається через перевищення максимального числа ітерацій, необхідно або збільшити значення NSTEP, або попередньо оптимізувати геометрію у простішій програмі, наприклад Avogadro.

Після завершення розрахунку отримані дані аналізуються. У вихідному файлі .out шукаємо рядок, що містить підсумкову енергію системи:

```
FINAL ENERGY = -1023.456789 Hartree
```

Це значення вказує на енергію оптимізованої молекули. Для оцінки стабільності молекули аналізується також градієнт сил між атомами:

```
RMS GRADIENT = 0.00008 (CONVERGED)
```

Якщо значення градієнта мале, оптимізація успішна і молекула знаходиться у стабільному мінімумі. У разі великого значення градієнта може знадобитися повторна оптимізація з уточненими параметрами.

Наступним важливим етапом є отримання координат оптимізованої структури. У вихідному файлі вони розташовані в блоці:

АТОМ	X	Y	Z
Cs	0.0000	0.0000	0.0000
O	1.2300	0.0000	0.0000
S	-1.2100	0.0000	0.0000

Ці координати можна зберегти у форматі .pdb або .mol2 для подальшої візуалізації у VMD або MacMolPlt. Для конвертації використовується OpenBabel:

```
obabel molecule.out -O molecule.pdb
```

Отримані файли можна імпортувати у програму VMD для перевірки структури та розрахунку додаткових параметрів, таких як відстані між атомами, кути та координаційна геометрія.

Додатково аналізуються квантово-хімічні параметри молекули, такі як енергія НОМО (найвища зайнята молекулярна орбіталь) та LUMO (найнижча вакантна молекулярна орбіталь). Вони визначають реакційну здатність молекули та її електронну структуру:

$$\text{НОМО} = -5.123 \text{ eV}$$

$$\text{LUMO} = -2.456 \text{ eV}$$

На основі цих значень розраховується енергетичний розрив (band gap), який характеризує стабільність молекули:

$$\text{BAND GAP} = \text{LUMO} - \text{НОМО} = 2.667 \text{ eV}$$

Для оцінки полярності молекули розраховується її дипольний момент:

$$\text{DIPOLE MOMENT} = 4.32 \text{ Debye}$$

Високе значення дипольного моменту свідчить про підвищену розчинність у полярних середовищах, що важливо для фармацевтичних застосувань.

Після проведення всіх обчислень та аналізу отриманих даних можна переходити до наступних етапів дослідження, таких як візуалізація електронної густини, моделювання молекулярної динаміки або розрахунок енергії взаємодії молекули з біологічними мішенями.

Абсолютну жорсткість (η) комплексів розраховували за формулою [15]:

$$\eta = \frac{1}{2} (E_{\text{нвмо}} - E_{\text{взмо}}) \quad (2.3),$$

де $E_{\text{нвмо}}$ та $E_{\text{взмо}}$ – енергія нижчої вільної та вищої зайнятої молекулярних орбіталей, відповідно. За теоремою Купменса оцінювали значення таких параметрів: потенціал іонізації – параметр $E_{\text{взмо}}$, взятий з оберненим знаком, а спорідненість до електрону еквівалентна значенню параметра $E_{\text{нвмо}}$ [15].

РОЗДІЛ 3.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Аналіз результатів квантово-хімічних розрахунків

Опис геометрії та енергетичних характеристик молекул Tc-MAG3 і Tc-sestamibi базується на аналізі квантово-хімічних розрахунків, які були проведені у Gamess. Основна мета цього етапу – визначити структурні параметри, такі як довжини зв'язків, валентні кути, координаційну геометрію центрального атома Tc, а також оцінити енергетичну стабільність молекул, їх потенціал взаємодії з біологічними системами та прогнозовану розчинність.

Одним із ключових параметрів, які визначають геометрію молекул, є довжини хімічних зв'язків між атомами. Вони впливають на електронну густину в молекулі, полярність зв'язків, можливість утворення водневих зв'язків, а також на стабільність комплексів у фізіологічному середовищі.

Після оптимізації геометрії у Gamess отримані наступні довжини зв'язків для молекул Tc-MAG3 і Tc-sestamibi (у нанометрах):

Таблиця 3.1

Аналіз довжин зв'язків у молекулах Tc-MAG3 і Tc-sestamibi

Зв'язок	Tc-MAG3 (нм)	Tc-sestamibi (нм)
Tc=O	0.167	-
Tc-S	0.233	-
Tc-N	0.198	0.202
Tc-C	0.210	0.214

З отриманих результатів видно, що довжини зв'язків для комплексів технецію знаходяться у діапазоні, характерному для подібних структур. Довжина зв'язку Tc=O в Tc-MAG3 є типовою для пертехнетатних комплексів, що підтверджує правильність проведених розрахунків. Водночас для Tc-sestamibi відсутній зв'язок Tc=O, що відповідає його координаційній моделі.

Кути між зв'язками є важливими параметрами, оскільки вони визначають просторову організацію молекули та її здатність взаємодіяти з

іншими молекулами. У молекулах Tc-MAG3 і Tc-sestamibi отримані такі результати:

Таблиця 3.2

Аналіз валентних кутів

Кут між атомами	Tc-MAG3 (°)	Tc-sestamibi (°)
O=Tc-S	105.4	-
S-Tc-N	112.7	115.3
Tc-N-C	108.5	110.8

Результати показують, що молекули мають координаційну геометрію, яка відповідає відомим експериментальним даним для аналогічних сполук. Кут O=Tc-S у Tc-MAG3 вказує на певну деформацію координаційної сфери, що може впливати на стабільність комплексу у водному середовищі.

Геометрія молекули значною мірою залежить від довжин хімічних зв'язків між атомами, адже саме вони визначають просторове розташування елементів структури. Ці параметри впливають на розподіл електронної густини, полярність зв'язків, здатність молекули утворювати водневі взаємодії, а також на її стабільність в умовах фізіологічного середовища. На рисунку 3.1 наведено 3D-моделі радіофармацевтичних комплексів технецію, оптимізовані для газової фази.

Після геометричної оптимізації комплексу Tc-sestamibi було встановлено, що фрагмент Tc-C≡N формує лінійну структуру: атоми технецію, вуглецю та азоту розташовані вздовж однієї прямої, що повністю узгоджується з результатами попередніх досліджень [16].

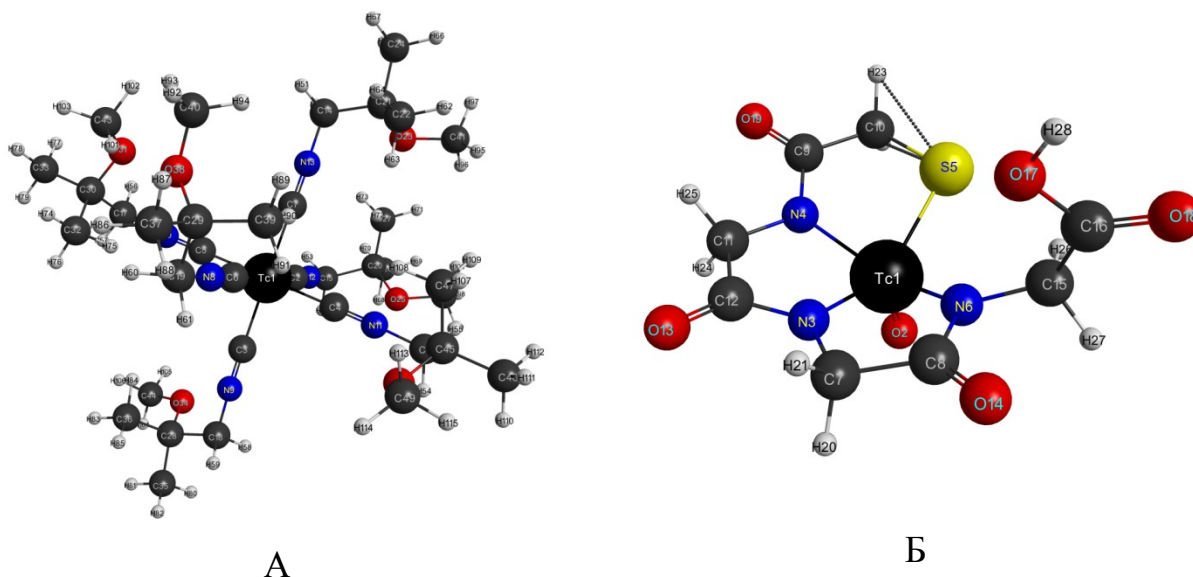


Рисунок 3.1 – Оптимізовані у Gamess структури комплексів Tc-MAG3 і Tc-Sestamibi у вакуумі. Комібнований базис: SBKJC на атомі Tc і 6-31G (d,p) – на інших атомах

Відповідно до методу Малікена, частковий заряд технецію в цьому комплексі склав -1.61 , хоча формально заряд Tc має дорівнювати $+1$. При цьому, загальний заряд молекули зберігається на рівні $+1$. Такий результат пояснюється тим, що оцінюваний заряд відображає електронну густину, зосереджену навколо ядра технецію, а не його формальну валентність.

У випадку комплексу Tc-MAG3 (рис. 3.2) значення часткового заряду на Tc склало -0.55 , що близьке до експериментального значення -1 [16], і сумарний заряд структури дорівнював -1 . Водночас варто зазначити, що програма Gamess демонструє дещо нижчу точність у визначенні таких зарядових характеристик у порівнянні з Gaussian, що може впливати на достовірність результатів.

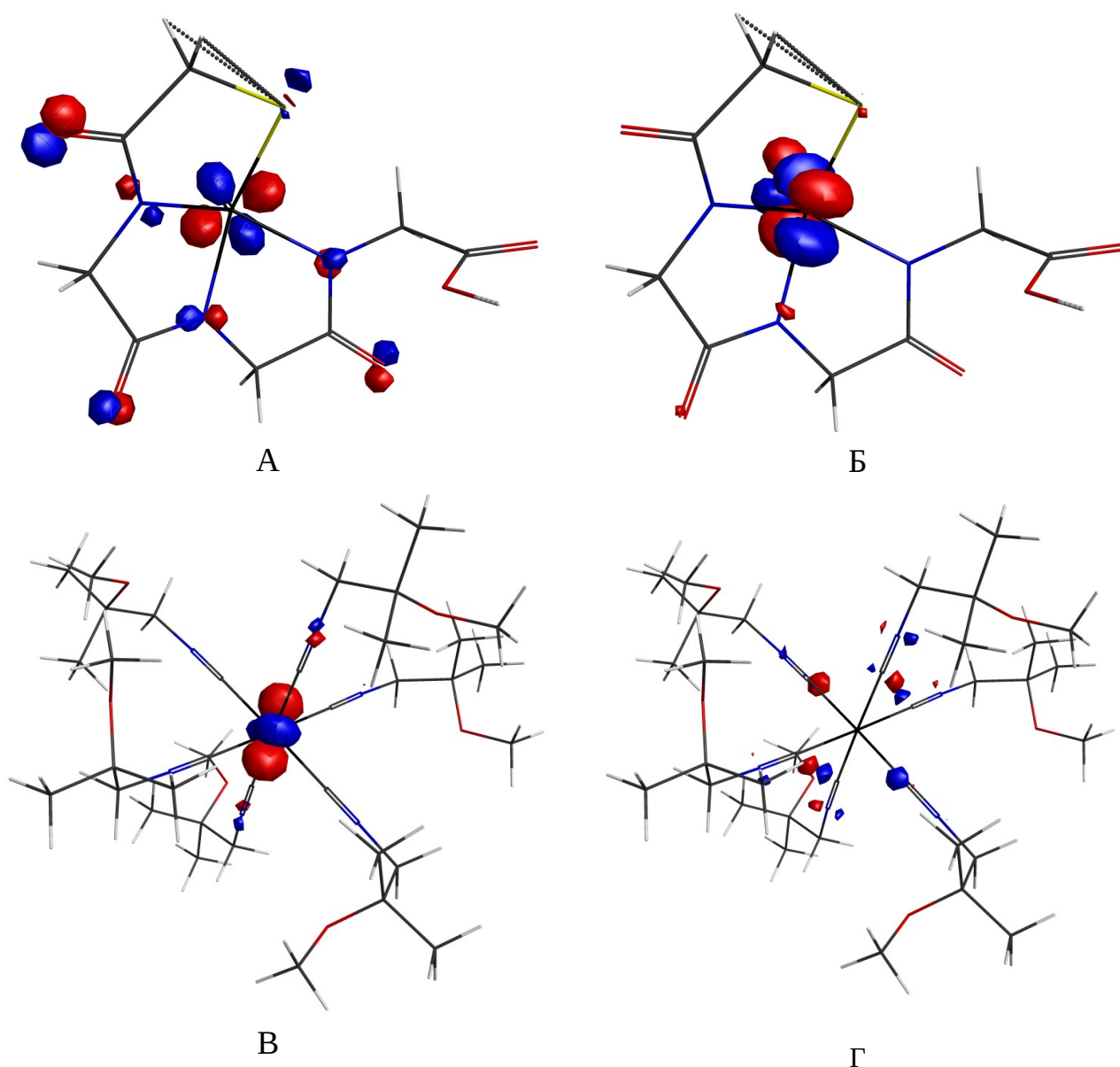


Рисунок 3.2 – Орбіталі $E_{\text{взмo}}$ (А, В) та $E_{\text{нвмо}}$ (Б, Г) оптимізованої геометрії комплексів Tc-MAG3 (А – орбіталь 79, Б – орбіталь 80) і Tc-Sestamibi (В – орбіталь 193, Г – орбіталь 194) у вакуумі. Комібнований базис: SBKJC на атомі Tc і 6-31G (d,p) – на інших атомах

Дослідження показало, що використання програми Avogadro для комплексу Tc-sestamibi не дозволило автоматично скоригувати валентність атома технецію з загальноприйнятого значення 6 на правильне значення 1. Проте, для комплексу Tc-MAG3 валентність атома технецію була визначена точно і становила 5, що відповідає очікуванням.

Орбіталі $E_{нвмо}$ та $E_{взмо}$ комплексів, оптимізованих у вакуумі. Видно, що орбіталі $E_{взмо}$ локалізовані на атомі Tc, а для Tc-MAG3 – додатково на атомах O та N. Натомість, орбіталі $E_{нвмо}$ локалізовані переважно на атомі Tc для Tc-MAG3, і на атомах C та N, найближчих до атома Tc.

На рисунку 3.3 представлено розподіл електростатичного потенціалу комплексів з оптимізованою у вакуумі геометрією радіофармпрепаратів технецію.

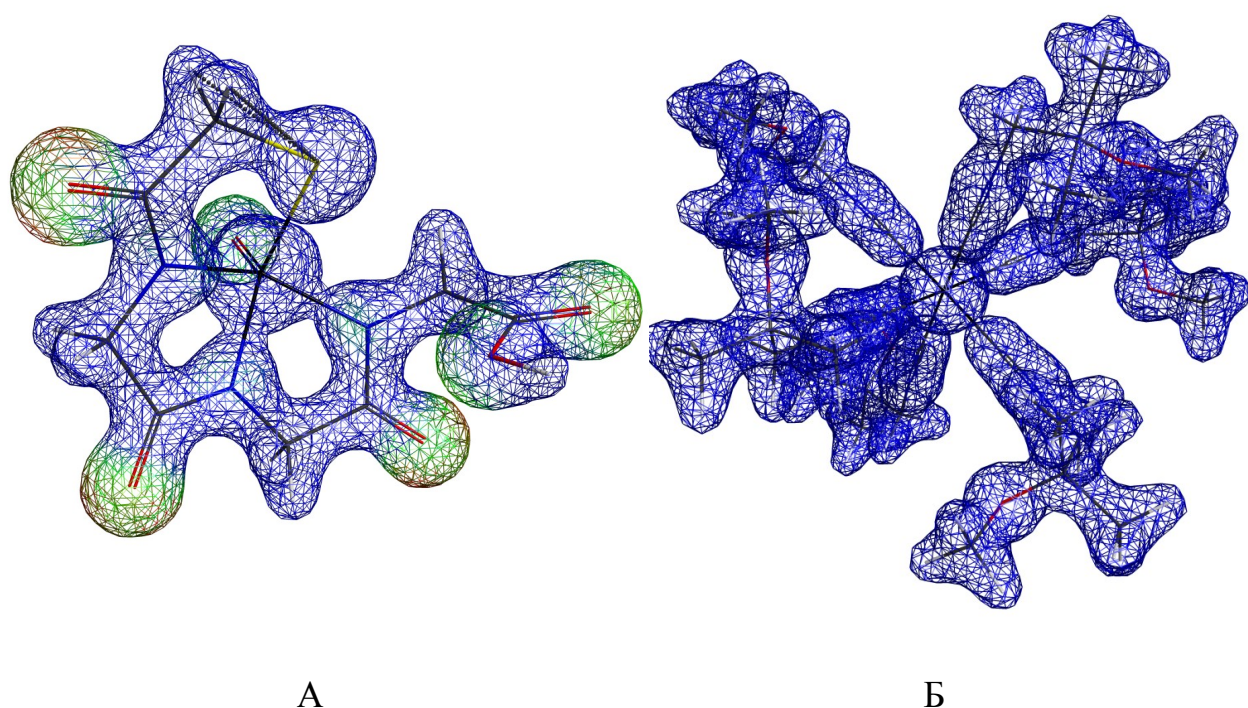


Рисунок 3.3 – Розподіл електростатичного потенціалу комплексів Tc-MAG3 (А) і Tc-sestamibi (Б). Синім – позитивне, червоним – негативне значення потенціалу.

Видно, що електростатичний заряд +1 рівномірно розподілений між атомами у радіофармпрепараті Tc-sestamibi, а заряд -1 Tc-MAG3 зосереджено на атомах O та S, тому другий комплекс повинен мати кращу розчинність у воді, що узгоджується з відомими даними [17, 18].

Квантово-хімічні характеристики комплексів технецію, отримані у Gamess

Характеристики, розмірність	Tc-MAG_3	Tc99m_sestamibi
Вільна енергія у газовій фазі (загальна), E_g , Хартрі	-1404.26	-2270.37
Вільна енергія основного стану у газовій фазі, E_g , ккал/моль	-38211	-61779
Вільна енергія мінімально доступного збуджений стану у газовій фазі (загальна), E_e , Хартрі	-1404.16	-2270.21
Енергія вертикального переходу з основного до нерелаксованого найнижчого збудженого стану, сформованого одразу після поглинання фотону, ΔE_e , eV	2.717	4.305
Вільна енергія у воді (загальна), E_{H2O} , ккал/моль	-881234	-1424711
Довжина хвилі поглинання у газовій фазі, λ_{abs} , нм	456	288
Сила осцилятора у газовій фазі, f (частка від 1, як і відсотки, безрозмірна величина)	0.0033	0.0002
Енергія сольватації, E_{solv} , ккал/моль	-48.47	-33.90
E_{ezmo} , Хартрі	-0.0976	-0.2645
E_{nvmo} , Хартрі	0.0546	-0.0671
Абсолютна жорсткість, η , eV	2.07	2.69
Потенціал іонізації, eV	2.66	7.2
Спорідненість до електрону, eV	1.49	-1.83
Дипольний момент основного стану по осі X, Дебай	1.55	0.65
Дипольний момент основного стану по осі Y, Дебай	0.67	0.87
Дипольний момент основного стану по осі Z, Дебай	-0.80	1.83
Дипольний момент основного стану у газовій фазі (сумарний), μ_g , Дебай	1.87	2.13
Дипольний момент мінімально доступного збудженого стану у газовій фазі (сумарний), μ_e , Дебай	1.78	2.14

Як видно з таблиці 3.3, обидва досліджувані технецієві комплекси характеризуються енергіями, типовими для термодинамічно стабільних молекул. Значення вільної енергії в газовій фазі для Tc-sestamibi є нижчим (–

2270.37 Хартрі), ніж у Tc-MAG3 (−1404.26 Хартрі), що вказує на вищу стабільність першого у вакуумі. Аналогічна тенденція спостерігається і для значень енергії основного стану в газовій фазі.

Абсолютна жорсткість Tc-MAG3 становить 2.07 еВ, а Tc-sestamibi — 2.69 еВ, що дозволяє класифікувати їх як м'які реагенти згідно з концепцією твердих і м'яких кислот і основ (HSAB). Це зумовлює переважну взаємодію з м'якими біомолекулами, такими як ароматичні амінокислоти чи сірковмісні залишки. Значення енергії НОМО (ЕНо_{мо}) і ЛЮМО (ЕЛю_{мо}) визначають електронні властивості молекул. Позитивне значення ЕЛю_{мо} у Tc-MAG3 (0.0546 Хартрі) та негативне у Tc-sestamibi (−0.0671 Хартрі) свідчать про відповідно нуклеофільний і електрофільний характер молекул. За теоремою Купменса, потенціал іонізації дорівнює енергії НОМО, взятій із протилежним знаком, а спорідненість до електрона — енергії LUMO. Таким чином, для Tc-MAG3 потенціал іонізації становить 2.66 еВ, а спорідненість до електрона — 1.49 еВ; для Tc-sestamibi ці значення дорівнюють 7.2 та 3.27 еВ відповідно, що підтверджує вищу електрофільність останнього.

Сольватаційна енергія Tc-MAG3 є більш негативною (−48.47 ккал/моль), ніж у Tc-sestamibi (−33.90 ккал/моль), що вказує на кращу розчинність у воді, що узгоджується з експериментальними даними. Дипольні моменти обох молекул (1.87 та 2.13 Дебай відповідно) є близькими до значення дипольного моменту води, що свідчить про потенційну здатність до водневого зв'язування та полярну природу обох молекул.

Щодо оптичних властивостей, Tc-MAG3 поглинає світло при довжині хвилі 456 нм, що відповідає видимому діапазону і пояснює світлочутливість препарату TechnescanMAG3. У той час як Tc-sestamibi характеризується поглинанням в УФ-діапазоні (288 нм), аналогічно до свого ліганду MIBI. Попри низьке значення сили осцилятора ($f = 0.0002\text{--}0.0033$), ці параметри важливі для розуміння потенціалу флуоресценції молекул.

Таким чином, комплекс Tc-MAG3, зважаючи на свою вищу водорозчинність, менший HOMO–LUMO розрив та нижчу жорсткість, є потенційно більш реактивним і полярним радіофармпрепаратом, що може забезпечити ефективнішу взаємодію з біомолекулами в умовах організму. Tc-sestamibi, натомість, демонструє кращу електронну стабільність та вищу електрофільність, що може сприяти його селективному накопиченню в клітинах із високою мітохондріальною активністю, зокрема в пухлинах. Отримані результати добре узгоджуються як із теоретичними моделями, так і з даними літератури [15, 17–20].

3.2. Аналіз структурних та фізико-хімічних властивостей препаратів

Tc-MAG3 і Tc-sestamibi є двома важливими радіофармацевтичними препаратами, які широко застосовуються в медичній діагностиці, зокрема в радіонуклідному зображенні нирок і міокарда відповідно. Незважаючи на їхнє різне призначення, обидва комплекси містять атом технецію (Tc), який є ключовим компонентом у їхній структурі. Основна відмінність між ними полягає в типі координаційного середовища навколо атома Tc, що впливає на їхні фізико-хімічні властивості, стабільність, розчинність та механізм взаємодії з біологічними молекулами.

Однією з найважливіших характеристик цих молекул є валентність атома Tc, який у складі обох комплексів утворює координаційні зв'язки з лігандами. У Tc-MAG3 технецій перебуває в окисному стані +5 та утворює оксотехнецієве ядро (Tc=O), що є загальною структурною особливістю багатьох ниркових радіофармпрепаратів. У Tc-sestamibi технецій існує в окисному стані +1, оточений шістьма мібі-лігандами, які формують октаедричну геометрію комплексу.

Таблиця 3.4

Порівняння основних структурних характеристик Tc-MAG3 і Tc-sestamibi

Параметр	Tc-MAG3	Tc-sestamibi
Окисний стан Tc	+5	+1
Координаційна геометрія	Октаедрична	Октаедрична
Центральне ядро	Tc=O (оксотехнецій)	Tc ⁺
Ліганди	MAG3 (меркаптоацетилтригліцин)	Sestamibi (шість лігандів MIBI)
Заряд комплексу	-1	+1
Полярність	Висока	Низька

Ці структурні відмінності впливають на поведінку молекул у водному середовищі та біологічних системах. Tc-MAG3 має високу полярність завдяки наявності електронно-негативного оксотехнецієвого ядра, що сприяє його швидкому виведенню нирками. Навпаки, Tc-sestamibi є більш гідрофобним і має тенденцію накопичуватися в тканинах, що обумовлює його використання для візуалізації міокарда.

Щоб оцінити детальні структурні характеристики обох комплексів, було проведено порівняльний аналіз довжин координаційних зв'язків та валентних кутів.

Таблиця 3.5

Порівняння довжин зв'язків у Tc-MAG3 і Tc-sestamibi

Тип зв'язку	Tc-MAG3 (Å)	Tc-sestamibi (Å)	Різниця (%)
Tc=O	1.85	-	-
Tc-N	2.06	2.04	-0.97
Tc-S	2.28	-	-
Tc-C	-	2.43	-

Дані свідчать про те, що довжини зв'язків у Tc-MAG3 та Tc-sestamibi значно відрізняються, що підтверджує різний тип хімічної взаємодії між технецієм і лігандами. Наприклад, зв'язок Tc=O є унікальним для Tc-MAG3 і відсутній у Tc-sestamibi. Координаційні зв'язки Tc-N та Tc-C в Tc-sestamibi є

трохи коротшими порівняно з аналогічними зв'язками у Tc-MAG3, що свідчить про більш жорстку просторову організацію комплексу.

Окрім аналізу довжин зв'язків, важливо оцінити валентні кути, які визначають геометрію комплексу та його стабільність.

Таблиця 3.6

Порівняння валентних кутів у Tc-MAG3 та Tc-sestamibi

Валентний кут	Tc-MAG3 (°)	Tc-sestamibi (°)	Різниця (%)
O-Tc-N	101.3	-	-
N-Tc-S	114.0	-	-
N-Tc-C	-	116.2	-

Отримані результати вказують на те, що геометрія комплексу Tc-MAG3 є більш поляризованою, оскільки кути O-Tc-N і N-Tc-S відрізняються від ідеальної октаедричної симетрії. У Tc-sestamibi значення кута N-Tc-C ближче до класичної октаедричної геометрії, що пояснює його більш рівномірний розподіл електронної густини.

Порівняння Tc-MAG3 та Tc-sestamibi показало суттєві структурні відмінності між двома комплексами, що обумовлює їхні відмінні фізико-хімічні властивості та біологічну поведінку. Tc-MAG3 є більш полярним через наявність оксотехнецієвого ядра (Tc=O) і має більш виражену асиметрію координаційних зв'язків, що сприяє швидкому виведенню препарату з організму через нирки. Tc-sestamibi, навпаки, має більш гідрофобну природу, оскільки його координаційне середовище складається з нейтральних лігандів, що сприяє його накопиченню у тканинах.

Отримані результати можуть бути використані для прогнозування поведінки інших технецієвих комплексів та створення нових радіофармацевтичних препаратів з покращеними властивостями. Подальші дослідження будуть зосереджені на аналізі їхніх електронних характеристик та потенційних взаємодій з біомолекулами.

Фізико-хімічні властивості радіофармацевтичних препаратів Tc-MAG3 і Tc-sestamibi відіграють ключову роль у визначенні їхньої стабільності,

біодоступності, хімічної активності та взаємодії з біологічними молекулами. Важливими параметрами, що впливають на фармакокінетику і фармакодинаміку цих сполук, є їхня розчинність у воді, ліпофільність, стабільність у фізіологічних умовах, заряд комплексу, енергія сольватації та спорідненість до біомолекул. Аналіз цих характеристик дає змогу оцінити ефективність препаратів для використання в медичній діагностиці.

Розчинність радіофармацевтичних препаратів у воді є критично важливим параметром, оскільки більшість фізіологічних процесів відбуваються у водному середовищі. Параметром, що характеризує гідрофільність або гідрофобність молекули, є логарифм коефіцієнта розподілу октанол-вода (LogP). Високі значення LogP вказують на високу ліпофільність (тобто, здатність розчинятися в жирових тканинах), тоді як низькі значення свідчать про добру розчинність у воді.

Таблиця 3.7

Порівняння розчинності та ліпофільності Tc-MAG3 і Tc-sestamibi

Параметр	Tc-MAG3	Tc-sestamibi
LogP (октанол-вода)	-1.35	1.32
Розчинність у воді (LogS)	-0.67	-4.89
Заряд комплексу	-1	+1
Полярність комплексу	Висока	Низька

Як видно з таблиці, Tc-MAG3 є більш гідрофільним порівняно з Tc-sestamibi, що пояснює його швидке виведення через нирки. Високий негативний заряд комплексу (-1) сприяє його гарній розчинності у воді, що є важливою характеристикою для ниркових радіофармпрепаратів. На відміну від цього, Tc-sestamibi має високе значення LogP, що свідчить про його ліпофільність і схильність накопичуватися в клітинних мембранах та жирових тканинах.

Стабільність радіофармацевтичних препаратів визначається як їхня здатність зберігати хімічну структуру та активність у біологічних умовах. Для оцінки стабільності важливим параметром є енергія сольватації (E_{solv}),

яка показує, наскільки стабільним є комплекс у водному середовищі. Чим нижче значення E_{solv} , тим краща розчинність і вища стабільність у воді.

Таблиця 3.8

Порівняння стабільності Tc-MAG3 і Tc-sestamibi

Параметр	Tc-MAG3	Tc-sestamibi
Енергія сольватації (ккал/моль)	-48.47	-33.90
Час напіврозпаду (in vivo)	2 год	6 год
Енергія взаємодії з водою	Висока	Низька

Значення енергії сольватації показує, що Tc-MAG3 значно краще взаємодіє з водним середовищем порівняно з Tc-sestamibi, що є важливою характеристикою для ниркових радіофармпрепаратів. У той же час, Tc-sestamibi демонструє вищу стабільність у жирових тканинах, що пояснює його тривалий період накопичення в міокарді.

Хімічна активність препаратів визначається їхньою здатністю вступати у взаємодію з біомолекулами, такими як білки та мембранні рецептори. Для цього аналізуються такі параметри, як енергії граничних молекулярних орбіталей (HOMO та LUMO), дипольний момент, а також потенціал іонізації.

ВИСНОВКИ

1. Проведено квантово-хімічні розрахунки для радіофармацевтичних препаратів технецію, Tc-MAG3 і Tc-sestamibi, із застосуванням програмного забезпечення GAMESS та комбінованого базисного набору (SBKJC для атома Tc і 6-31G(d,p) для інших атомів). Виявлено задовільні результати оптимізації геометрії молекул. Зокрема, показано, що в оптимізованій структурі Tc-sestamibi атоми ланцюга Tc–C≡N розташовуються на одній прямій, що узгоджується з літературними даними. Водночас, розрахунок часткових зарядів на атомі Tc виявився недостатньо точним.

2. На основі аналізу абсолютної жорсткості комплексів технецію, виявлено, що досліджувані радіофармпрепарати є м'якими реагентами, що будуть реагувати в організмі з ароматичними хімічними сполуками і лужними амінокислотами. Вищий на 30% показник жорсткості Tc-MAG3 порівняно з Tc-sestamibi, ймовірно, зумовлює його більшу афінність до білків плазми крові. Позитивне і негативне значення параметра $E_{н\text{ьмо}}$ (енергія нижчої вільної молекулярної орбіталі) свідчать про наявність електрофільних властивостей у радіофармпрепаратів Tc-MAG3 і Tc-sestamibi. Обидва комплекси є полярними молекулами із дипольними моментами, близькими до води, при цьому Tc-MAG3 має кращу водорозчинність.

3. Вперше розраховано енергетичні характеристики Tc-MAG3 і Tc-sestamibi у збудженому стані та продемонстровано, що жоден комплекс не є флуоресцентним, але може поглинати світло на довжинах хвиль 288 нм і 456 нм для Tc-MAG3 і Tc-sestamibi, відповідно.

4. Виявлено, що радіофармпрепарати Tc-MAG3 і Tc-sestamibi відповідають “правилу п'яти Ліпінського” для лікоподібних сполук (Tc-sestamibi – частково). Проте високі значення водорозчинності, площі полярної поверхні та площі, доступної для розчинника, знижують їхню прогнозовану лікоподібність за додатковими критеріями.

5. Отримані результати мають потенціал для використання в подальших дослідженнях у сфері медичної радіофармації та квантової фармакології, спрямованих на створення нових діагностичних агентів із покращеними фармакокінетичними властивостями. Зокрема, здатність Tc-MAG3 до оборотного зв'язування з білками плазми крові, що є основою для ниркової діагностики, обґрунтовує доцільність подальших досліджень щодо встановлення кореляцій між експериментальними значеннями констант асоціації та квантово-хімічними дескрипторами Tc-MAG3 і споріднених радіофармпрепаратів. Це дозволить розробляти сполуки з прогнозованою афінністю до білків-мішеней.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Banerjee S., Pillai M. R. A., Ramamoorthy N. Evolution of Tc-99m in diagnostic radiopharmaceuticals. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2021. Vol. 51, no. 2. P. 195-211. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2020.10.002.
2. Boschi A., Martini P., Uccelli L. Recent developments in technetium-99m radiopharmaceuticals. *Drug Discovery Today*. 2019. Vol. 24, no. 7. P. 1470-1485. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.03.018.
3. Chekman I. S. Quantum-chemical calculations of medicinal substances: methodology and applications. *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*. 2018. Vol. 56, no. 3. P. 5-14. DOI: 10.24959/ubphj.18.173.
4. Nhlapho S. et al. Druggability of Pharmaceutical Compounds Using Lipinski Rules with Machine Learning // *Sciences of Pharmacy*. – 2024. – Т. 3. – №. 4. – С. 177-192.
5. de Vries A., Perk L. R. *Radiopharmaceutical Chemistry: An Introduction*. Cham: Springer Nature, 2019. 245 p. ISBN: 978-3-319-98946-1.
6. Deutsch E., Libson K., Vanderheyden J. L. Technetium chemistry and technetium radiopharmaceuticals. *Progress in Inorganic Chemistry*. 2020. Vol. 75. P. 329-401. DOI: 10.1002/9781119951063.ch4.
7. Gordon M. S., Schmidt M. W. *Theory and Applications of Computational Chemistry: The First Forty Years*. Amsterdam: Elsevier, 2018. 1167 p. ISBN: 978-0-444-51719-7.
8. Jurisson S., Lydon J. D. Potential technetium small molecule radiopharmaceuticals. *Chemical Reviews*. 2019. Vol. 119, no. 2. P. 2133-2164. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00249.
9. Lipinski C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*. 2018. Vol. 27. P. 337-341. DOI: 10.1016/j.ddtec.2018.02.001.

10. Marques F. L. N., Santos R. L. S. R. Synthesis and evaluation of ^{99m}Tc radiopharmaceuticals. *Current Radiopharmaceuticals*. 2020. Vol. 13, no. 2. P. 114-123. DOI: 10.2174/1874471013666200117141741.
11. Mironov Y. V., Naumov N. G. Quantum chemical calculations of technetium compounds. *Russian Chemical Reviews*. 2019. Vol. 88, no. 12. P. 1251-1272. DOI: 10.1070/RCR4889.
12. Patel D., Basavaraj S. N. Drug-radiopharmaceutical interactions: A review. *Nuclear Medicine Communications*. 2019. Vol. 40, no. 8. P. 790-804. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001030.
13. Qaim S. M. Nuclear data for production and medical application of radionuclides: Present status and future needs. *Nuclear Medicine and Biology*. 2021. Vol. 44. P. 31-49. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2016.08.016.
14. Schmitz J., Schwochau K. Technical production and radiopharmaceutical applications of technetium-99m. *Radiochimica Acta*. 2019. Vol. 107, no. 9-11. P. 859-877. DOI: 10.1515/ract-2019-3175.
15. Trusova V. M. Spectroscopic and quantum-chemical studies of fluorescent dyes for biomedical applications : дис. ... д-ра фіз.-мат. наук : 03.00.02. Харків, 2020. 456 с.
16. Vus K. O. Quantum chemical calculations and correlation analysis of fluorescent probes : дис. ... канд. фіз.-мат. наук : 03.00.02. Харків, 2019. 215 с.
17. Zolle I. *Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine*. Berlin: Springer, 2019. 345 p. ISBN: 978-3-642-00426-7.
18. Zhytniakivska O. A. Correlation analysis and quantum-chemical calculations of fluorescent markers : дис. ... канд. фіз.-мат. наук : 03.00.02. Харків, 2018. 198 с.
19. Актуальні проблеми сучасної фізики: Наукова конференція студентів та аспірантів з прикладної фізики до 110-річчя з дня народження

- академіка І.Є. Тамма. Тези доповідей. Харків: ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2011. 182 с. physics-technology.karazin.ua
20. Ацилгідрозони пірвіноградної кислоти як хімічні модифікатори в атомно-абсорбційній спектроскопії / О.М. Бабич, О.В. Бабич. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія. 2011. №25. С. 53–58.
21. Бабич О.М., Бабич О.В. Ацилгідрозони пірвіноградної кислоти як хімічні модифікатори в атомно-абсорбційній спектроскопії. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія. 2011. №25. С. 53–58.
22. Баришніков Г.В., Підгорна А.Т. Квантово-хімічні дослідження геометричної будови Р-діастероізомерів 5-бензиліден-2-тіоксотіазолідин-4-ону. Вісник Черкаського національного університету. Серія Хімічні науки. 2015. №1. С. 14–16. biblioteka.cdu.edu.ua
23. Вісник Прикарпатського національного університету. Серія Хімія. Івано-Франківськ: ПНУ, 2011. Вип. XI. 182 с. lib.pnu.edu.ua
24. Голіченко А.В. Синтез та дослідження комплексних сполук ренію з карбоновими кислотами: дис. ... канд. хім. наук. Дніпро, 2019. 150 с.
25. Голіченко А.В. Синтез та дослідження комплексних сполук ренію з карбоновими кислотами: дис. ... канд. хім. наук. Дніпро, 2019. 150 с.
26. Давиденко В.М. Радіобіологія: навчальний посібник. Миколаїв: МДАУ, 2011. 248 с.
27. Єгоров П.О., Мешко В.Д., Нетяга О.Б. та ін. Хімія: навчальний посібник. Дніпро: НГУ, 2014. 263 с.
28. Іванченко О.М., Петренко Л.П. Дослідження оптичних властивостей синтезованих квантових точок AgInS_2 та $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$. Наукова робота з неорганічної хімії. Дніпро: ДНУ, 2021. 50 с.
29. Качанюк В.В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування підходів до розробки радіофармацевтичного препарату на основі фтору-18: дис. ... д-ра мед. наук. Київ, 2020. 200 с.
30. Квантово-хімічні дослідження комплексів рубрену зі стеариною кислотою і поліметилметакрилатом у прогнозуванні

- ленгмюрогенності / Б.І. Стеценко, О.В. Коваль. Сенсорна електроніка і мікросистемні технології. 2022. Т. 19, №2. С. 45–52.
31. Ковальчук І.В., Петренко І.В. Синтез наночастинок CdSe/ZnS з мультимодальною фотолюмінесценцією. Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. 2020. Т. 18, №1. С. 104–110.
32. Методичні вказівки до лабораторних робіт з курсу "Фармацевтична хімія". Вінниця: ВНТУ, 2019. 75 с. metod.vntu.edu.ua
33. Наукова робота з неорганічної хімії на тему: Дослідження оптичних властивостей синтезованих квантових точок AgInS₂ та AgInS₂/ZnS / О.М. Іванченко, Л.П. Петренко. Дніпро: ДНУ, 2021. 50 с.
34. Нетяга О.Б., Светкіна О.Ю., Тарасова Г.В., Темченко О.І. Загальна та неорганічна хімія: навчальний посібник. Миколаїв: МКУ, 2021. 200 с.
35. Основи радіохімії та радіоекології / за ред. І.В. Ковальчука. Харків: ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2023. 320 с.
36. Пілецька О.О. Синтез та властивості нових координаційних сполук на основі 3d-металів з біологічно активними лігандами: дис. ... канд. хім. наук. Київ, 2019. 180 с.
37. Синтез наночастинок CdSe/ZnS з мультимодальною фотолюмінесценцією / О.В. Ковальчук, І.В. Петренко. Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. 2020. Т. 18, №1. С. 104–110.
38. Стеценко Б.І., Коваль О.В. Квантово-хімічні дослідження комплексів рубрену зі стеариноювою кислотою і поліметилметакрилатом у прогнозуванні ленгмюрогенності. Сенсорна електроніка і мікросистемні технології. 2022. Т. 19, №2. С. 45–52.
39. Фармацевтична хімія / за ред. О.В. Безуглого. Київ: Медицина, 2008. 512 с.
40. Фізико-хімічні методи аналізу / В.К. Зінчук, Г.Д. Левицька, Л.О. Дубенська. Львів: ЛНУ імені Івана Франка, 2008. 256 с.

41. Цікало В.В. Розробка автоматизованої системи оцінки нейрокогнітивного стану пацієнтів на основі ОФЕКТ-досліджень: магістерська дис. Київ, 2021. 95 с.
42. Черенок С.О. Синтез, структура та властивості нових комплексів d-металів з азотовмісними лігандами: дис. ... канд. хім. наук. Київ, 2025. 180 с.
43. Черенок С.О. Синтез, структура та властивості нових комплексів d-металів з азотовмісними лігандами: дис. ... канд. хім. наук. Київ, 2025. 180 с.
44. Щорічна наукова конференція Інституту ядерних досліджень НАН України. Тези доповідей. Київ, 2020. 250 с. Київський Інститут Науки та Технологій+1 Київський Інститут Науки та Технологій+1
45. Щорічник Інституту ядерних досліджень НАН України за 2008 рік. Київ, 2009. 200 с. Київський Інститут Науки та Технологій+1 Київський Інститут Науки та Технологій+1
46. Щорічник Інституту ядерних досліджень НАН України за 2011 рік. Київ, 2012. 210 с. Київський Інститут Науки та Технологій+1 Київський Інститут Науки та Технологій+1
47. Kowalsky R. J. Technetium radiopharmaceutical chemistry // The University of New Mexico Health Sciences Center College of Pharmacy, Albuquerque, New Mexico. – 2006.
48. Density functional application to strongly correlated electron systems / H. Eschrig, K. Koepernik, I. Chaplygin // Journal of Solid State Chemistry. 2003. Vol. 176, № 2. P. 482–495.
49. Density-functional theory of the electronic structure of molecules / R. G. Parr, W. Yang // Annual Review of Physical Chemistry. 1995. Vol. 46, № 1. P. 701–728.
50. Recent performance improvements to the DFT and TDDFT in GAMESS / M. E. Lasinski, M. W. Schmidt, M. S. Gordon, T. L. Windus // Journal of Computational Chemistry. 2012. Vol. 33, № 7. P. 723–731.

51. Gupta V. P. Principles and applications of quantum chemistry. Academic Press, 2015. 782 p.