

УДК 546.797:54.056

© 2020

**УГЛЕРОДНЫЕ НАНОМАТЕРИАЛЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ
НОСИТЕЛИ РАДИОНУКЛИДОВ Tc, Ga, As И Bi ДЛЯ
ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ***А.Г. Казаков, Б.Л. Гаращенко, Ю.С. Бабеня, М.К. Иванова,
С.Е. Винокуров, Б.Ф. Мясоедов**Россия, г. Москва, Институт геохимии и аналитической химии
им. В.И. Вернадского РАН*

Представлены результаты исследований возможностей применения углеродных наноматериалов (УН) как носителей различных изотопов для целей ядерной медицины. Изучена сорбция из водных растворов ^{99m}Tc , ^{68}Ga , ^{228}As и ^{207}Bi на следующих образцах УН: детонационных наноалмазах (НА), восстановленном оксиде графита (ОГ) и многостенных углеродных нанотрубках (МУНТ), а также их некоторых окисленных и восстановленных формах. Для оценки стабильности сорбированных на УН радионуклидов изучена их десорбция в модельной биологической среде (раствор бычьего сывороточного альбумина в фосфатно-солевом буфере с $\text{pH}=7,3$) в течение нескольких периодов полураспада соответствующих медицинских изотопов. Для каждого из изученных элементов найдены среди изученных УН носители для дальнейших *in vivo* экспериментов и созданию радиофармпрепаратов (РФП) на их основе. Показано, что благодаря своим физико-химическим свойствам НА и его производные являются наиболее перспективными носителями для создания РФП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: УГЛЕРОДНЫЕ НАНОМАТЕРИАЛЫ, СОРБЦИЯ/ДЕСОРБЦИЯ, ТЕХНЕЦИЙ, ГАЛЛИЙ, АКТИНИЙ, ВИСМУТ

Наноматериалы в целом и углеродные наноматериалы (УН) в частности на сегодняшний день являются перспективными веществами для применения в различных областях науки и техники и привлекают внимание всё большего числа исследователей благодаря уникальным физико-химическим свойствам [1–4]. Уникальность таких материалов в первую очередь связана с высокими значениями их площади поверхности, а также с возможностью направленной функционализации поверхности различными группами или веществами [5, 6].

Многообразие возможностей модификации поверхности УН позволяет конструировать материалы с необходимыми для различных задач свойствами [7–9]. Так, возможность связывать с поверхностью УН катионы металлов, их комплексы и различные органические молекулы позволяет выступать УН основой для радиофармпрепаратов (РФП) для ядерной медицины [10, 11]. Такие УН как наноалмаз (НА) [12, 13],

графен и оксид графена [14–19], а также углеродные нанотрубки [20–26], рассматриваются как перспективные носители различных радиоактивных изотопов и лекарственных веществ для ядерной медицины в целях диагностики и терапии раковых заболеваний.

Основными методами диагностики раковых заболеваний с использованием радиоактивных изотопов являются однофотонно-эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) [27] и позитронно-эмиссионная томография [28] (ПЭТ). В методе ОФЭКТ в кровь пациента вводится изотоп, испускающий при распаде только один γ -квант, который затем детектируется, что позволяет создавать трёхмерные компьютерные изображения опухолей в организме. ПЭТ основана на введении в организм пациента эмиттера позитронов, которые при аннигиляции образуют пару противоположно направленных γ -квантов, и при одновременном детектировании пары таких квантов происхо-

дит визуализация опухолей. С помощью метода ПЭТ на протяжении десятилетий выявляется широкий спектр сердечно-сосудистых, онкологических и легочных заболеваний.

Одним из наиболее эффективных методов уничтожения раковых опухолей является таргетная α -терапия [29, 30]. В данном методе α -излучающий радионуклид доставляется к опухолям и селективно связывается с её клетками с помощью специально выбранных молекул-векторов или носителей, после чего α -частицы благодаря короткому пробегу и высокой линейной передаче энергии уничтожают опухоль, не нанося повреждений окружающим здоровым тканям. В качестве таких носителей изотопов могут выступать различные наночастицы, однако, сведения об использовании УН как носителей радионуклидов для таргетной α -терапии ограничены [31–33].

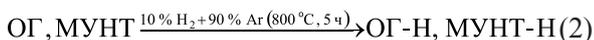
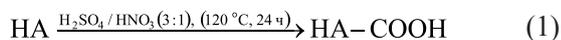
Настоящая работа обобщает и дополняет наши недавние исследования различных УН как носителей радионуклидов для диагностики и терапии. В статье представлены данные о поиске оптимальных условий связывания различных радионуклидов (Tc, Ga, Bi и Ac) с коммерческими и модифицированными УН – образцами НА, восстановленного оксида графита (ОГ) и многостенных углеродных нанотрубок (МУНТ) [34–36], а также результаты исследования стабильности полученных конъюгатов радионуклидов с УН в модельных биологических средах. В результате обобщения проведённых работ сделан вывод об оптимальных для каждого радионуклида носителях, которые могут быть применены в ядерной медицине для диагностики или терапии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Приготовление УН и их характеристика

В исследованиях использовали коммерческие образцы следующих УН: порошок НА (торговая марка УДА-ТАН, СКТЬ "Технолог", Россия), водная суспензия ОГ и порошок МУНТ (ООО "НаноТехЦентр", Тамбов, Россия). Также проводили эксперименты с модифицированными УН: НА подвергались окислению в смеси HNO_3 и H_2SO_4 (реакция 1, образец НА- COOH), а ОГ и МУНТ – восстановлению водородом

(реакция 2, образцы ОГ-Н и МУНТ-Н). Все использованные в работе химические реагенты имели чистоту не ниже "х.ч."



Физико-химические свойства коммерческих и модифицированных УН определяли следующими методами: ПЭМ высокого разрешения (JEOL JEM-2100F/Cs/GIF (200 kV, 0.8 A), Токио, Япония), ИСП-МС (X Series 2, Thermo Scientific, США), РФЭС (Kratos Axis Ultra DLD, Великобритания), ДРС (ZetaSizer Nano ZS analyzer (633 nm) ZEN 3600, Великобритания), тепловая десорбция азота и потенциометрическое титрование. Результаты определения физико-химических свойств представлены в табл. 1.

Радионуклиды и их детектирование

Для изучения сорбции Tc, Ga, Bi и Ac в работе использовали их γ -излучающие изотопы $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Ga , ^{207}Bi и ^{228}Ac (табл. 2). Определение содержания радионуклидов проводили на γ -спектрометре с детектором из высокочистого германия GC 1020 (Canberra Inc., США).

Сорбционные эксперименты

Изучение сорбции исследуемых радионуклидов проводили в водном растворе с $\text{pH}=6-7$ или в фосфатно-солевом буфере (ФБ) с $\text{pH}=7,3$ на суспензиях УН с содержанием 1 мг/мл. Для этого в пробирки типа Эппендорф последовательно вносили раствор выбранной среды, к которому добавляли аликвоту растворов суспензии УН и радиоактивной метки, так, что объём раствора составлял в каждом случае 1 мл, а содержание УН – не более 200 мкг/мл. Эксперименты проводили при температуре 25 °C или 37 °C, которая контролировалась термоприставкой шейкера (TS-100, Biosan, Латвия). После встряхивания образцов на шейкере при скорости 1100 об/мин фазы разделяли центрифугированием в течение 20 мин при 18000 g (CM-50, Eppendorf, США), отбирали аликвоту полученного раствора и регистрировали её γ -спектр.

Таблица 1

Данные характеристики использованных УН

| Коммерческие (исходные) УН | | | |
|---|---|---|---|
| Характеристики | НА | ОГ | МУНТ |
| Форма и размер частиц исходных веществ | сферические частицы, 3–10 нм | нанолисты, 2 нм, и листы, 10 ² нм | длина > 2·10 ⁴ нм; диаметр 30 нм; толщина стенок 5–10 нм |
| Элементный состав поверхности согласно методу РФЭС, % | C (sp ³) – 92,3 O – 7,7 N – 1,0 | C (sp ²) – 77,4 C (sp ³) – 7,9 O – 14,7 | C (sp ²) – 99,0 O – 1,0 |
| Содержание примесей согласно ИСП-МС, мг/г | 1,4 | 3,0 | 14,0 |
| Основные примеси (более 0,1 мг/г) и их содержание, мг/г | Fe – 0,538 Ti – 0,459 K – 0,156 | Ti – 2,600 Al – 0,124 | Mo – 6,880 Co – 5,830 Al – 0,635 Ni – 0,156 |
| Удельная площадь поверхности, м ² /г | 240 | 700-1000 | 160 |
| Размер частиц и их агрегатов в гидрозолях согласно методу ДРС, нм | 100 | частицы – 2 листы – н/д ¹ | н/д ¹ |
| Количество карбоксильных групп на поверхности, мкмоль/г | 330 | - | - |
| Модифицированные УН | | | |
| Характеристики | НА-СООН | ОГ-Н | МУНТ-Н |
| Элементный состав поверхности согласно методу РФЭС, % | C(sp ³) – 89,1 O – 9,9 | C (sp ²) – 72,3 C (sp ³) – 24,6 O – 3,1 | C (sp ²) – 99,4 O – 0,6 |
| Размер частиц и их агрегатов в гидрозолях согласно методу ДРС, нм | 95 | 200 и 700 | 150 и 650 |
| Количество карбоксильных групп на поверхности, мкмоль/г | 990 | – | – |

Примечание. ¹Линейный размер частиц превышает 10³ нм хотя бы в одном направлении.

Таблица 2

Характеристики радионуклидов, использованных в экспериментах

| Изотоп | T _{1/2} | Основные γ-линии, кэВ, (р, %) | Производитель и/или получение |
|-------------------|------------------|-------------------------------|---|
| ^{99m} Tc | 6,01 ч | 140,5 (89) | АО НИФХИ им. Карпова (Обнинск, Россия), выделение из генератора ⁹⁹ Mo/ ^{99m} Tc [34] |
| ⁶⁸ Ga | 67,63 мин | 1077,4 (3) | ЗАО "Циклотрон" (Обнинск), выделение из генератора ⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga [35] |
| ²⁰⁷ Bi | 31,55 лет | 569,7 (97) 1063,7 (74) | ЗАО "Циклотрон" |
| ²²⁸ Ac | 6,15 ч | 338,3 (11) 911,2 (26) | Выделение из генератора ²²⁸ Ra/ ²²⁸ Ac, полученного из выдержанных препаратов ²³² Th(NO ₃) ₄ [36] |

Десорбция изучаемых радионуклидов проводилась путём контакта сорбента с изучаемым нуклидом с ФБ, содержащим 40 г/л бычьего сывороточного альбумина (БСА). Выбор среды для изучения десорбции был обусловлен её близостью к среде крови: БСА в ФБ имитирует белковый и солевой фон плазмы крови, а также имеет те же pH=7,3 и ионную силу.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В наших работах [34–36] изучалось сорбционное поведение радионуклидов ^{99m}Tc , ^{68}Ga (для диагностики методами ОФЭКТ и ПЭТ), ^{207}Bi и ^{228}Ac (имеющих изотопы для таргетной α -терапии) на коммерческих (НА, ОГ, МУНТ) и модифицированных (НА-СООН, ОГ-Н, МУНТ-Н) образцах УН.

Сорбция диагностических радионуклидов ^{99m}Tc и ^{68}Ga на УН

$^{99m}\text{Tc(IV)}$

^{99m}Tc является самым применяемым на сегодняшний день диагностическим нуклидом в ядерной медицине. Это обусловлено как оптимальными для ОФЭКТ ядерно-физическими характеристиками (90 % γ , $T_{1/2}=6$ ч), так и возможностью получать его из генератора $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. ^{99}Mo с высокой вероятностью образуется при делении урана в процессе работы ядерных реакторов, а его $T_{1/2}=60$ ч позволяет доставлять генераторы в научные и медицинские учреждения. В РФП на основе ^{99m}Tc входят как его анионная, так и катионные формы различных валентных состояний [37].

В нашей работе исследовали сорбцию $^{99m}\text{Tc(IV)}$, для чего предварительно проводили восстановление полученного из генератора $^{99m}\text{TcO}_4^-$ оловом(II) по известной методике [38]. Навеску SnCl_2 растворяли в 0,02 М HCl , из которой предварительно удаляли кислород пропусканием через неё аргона; аликвоту полученного раствора вносили в пробирки типа Эппендорф перед добавлением $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Было обнаружено, что оптимальной концентрацией олова для восстановления $^{99m}\text{TcO}_4^-$ является 10^{-6} М. В этих условиях видимого осадка олова не образуется, а в холостых опытах (без введе-

ния УН) было показано, что радиоактивность аликвоты раствора после центрифугирования в течении 20 мин при 18000 g не изменяется, что говорит об отсутствии образования коллоидов олова.

Сорбцию Tc(IV) на УН исследовали в растворе ФБ при 25 °С при отношении $m/V=100$ мкг/мл. Установлено, что образцы НА, НА-СООН сорбируют около 90 % технеция, и процесс сорбции характеризуется быстрой кинетикой – равновесие наступает за 5 мин (рис. 1а). ОГ сорбирует Tc(IV) на 60–75 %, но

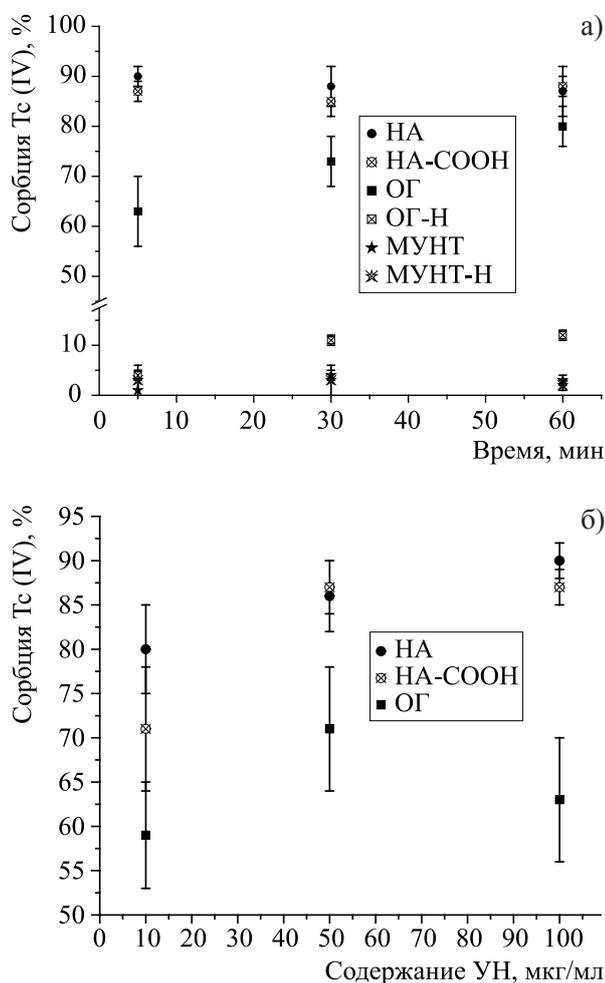


Рис. 1. Сорбция Tc(IV) из ФБ при 25 °С при 100 мкг/мл (а) и при различном содержании сорбентов (б)

при увеличении времени сорбции до 60 мин наблюдается продолжение роста степени сорбции, что указывает на медленную кинетику процесса. На образцах ОГ-Н, МУНТ и МУНТ-Н сорбция за 60 мин не превышает 10 %. Таким образом, результаты экспериментов свидетельствуют о необходимости наличия кислородсодержащих групп (вероятнее всего – карбоксильных) на поверхности УН для иммобилизации Тс(IV). Показано также, что при увеличении соотношения m/V от 10 до 100 мкг/мл отличия степени сорбции Тс(IV) образцами НА, НА-СООН и ОГ не превышают 10 % (рис. 1б). Следовательно, для выбора УН в качестве носителей ^{99m}Tc в РФП возможно использовать микрограммовые количества УН, что решает задачу минимизации их потенциального негативного влияния на организм.

На тех же образцах УН (НА, НА-СООН, ОГ) затем была исследована десорбция Тс(IV) в среде БСА в ФБ. Показано, что степень десорбции Тс(IV) для всех изученных образцов не превышает 5 % при 37 °С за 24 ч. Таким образом, при изучении десорбции в модельном растворе среды крови человека показано, что при введении в организм конъюгаты $^{99m}\text{Tc(IV)}$ с НА, НА-СООН и ОГ, предположительно, будут устойчивы, и могут быть использованы для точечной доставки ^{99m}Tc для диагностики методом ОФЭКТ.

$^{68}\text{Ga(III)}$

^{68}Ga является одним из самых перспективных радиоизотопов для широкого применения в ПЭТ. Он обладает подходящим набором ядерно-физических характеристик ($T_{1/2}=68$ мин, 100 % β^+) и высокой доступностью по сравнению с другими используемыми в ПЭТ изотопами: ^{68}Ga может быть легко получен из генераторов $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Для адресной доставки ^{68}Ga в ПЭТ, помимо прочих, исследуются конъюгаты на основе наночастиц с закрепленными на них атомами ^{68}Ga [39, 40].

Нами была изучена кинетика сорбции ^{68}Ga на НА, НА-СООН, ОГ, ОГ-Н, МУНТ и МУНТ-Н из водной среды с $\text{pH}=7$ при отношении $m/V=100$ мкг/мл при 25 °С, результаты представлены на рис. 2. Было показано, что для НА и НА-СООН сорбционное равнове-

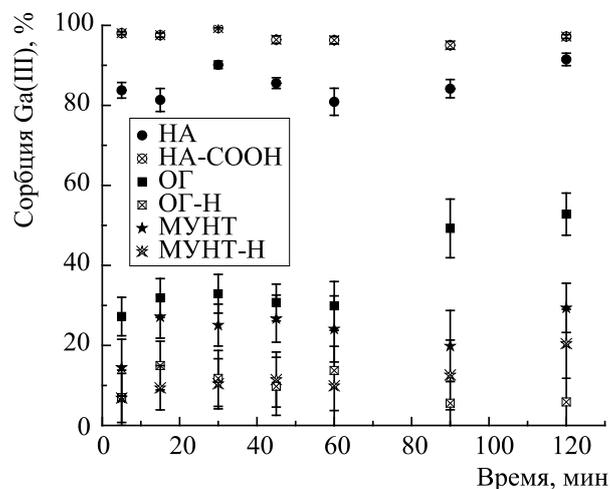


Рис. 2. Кинетика сорбции ^{68}Ga различными УН из водной среды с $\text{pH}=7$ при 25 °С и $m/V=100$ мкг/мл

сие достигается в течение первых пяти минут перемешивания, при этом НА сорбирует около 80 % ^{68}Ga , а сорбция на НА-СООН близка к количественной (не менее 95 %). ОГ обладает самой медленной кинетикой сорбции: сорбционное равновесие не было достигнуто за 120 мин, при этом сорбировалось около 50 % ^{68}Ga . ОГ-Н, МУНТ и МУНТ-Н сорбировали не более 30 % за 120 мин. Таким образом, результаты свидетельствуют о необходимости присутствия -СООН групп на поверхности УН для роста степени сорбции ^{68}Ga . Это также подтверждается тем, что увеличение количества -СООН групп в 3 раза в образце НА-СООН по сравнению с исходным НА (990 против 330 мкмоль/г, соответственно, табл. 1) привело к увеличению степени сорбции ^{68}Ga .

Было исследовано влияние содержания УН на сорбцию ^{68}Ga , данные приведены на рис. 3. Показано, что с ростом отношения m/V от 10 до 200 мкг/мл наибольшее влияние на степень сорбции наблюдается для НА и НА-СООН в диапазоне 10–50 мкг/мл (в 2 раза), а также для МУНТ во всем исследованном диапазоне m/V (постепенный рост от 20 до 45 %). Для ОГ, ОГ-Н и МУНТ изменение m/V не приводит к значительным изменениям степени сорбции ^{68}Ga . Таким образом, содержание НА и НА-СООН при создании РФП можно снизить

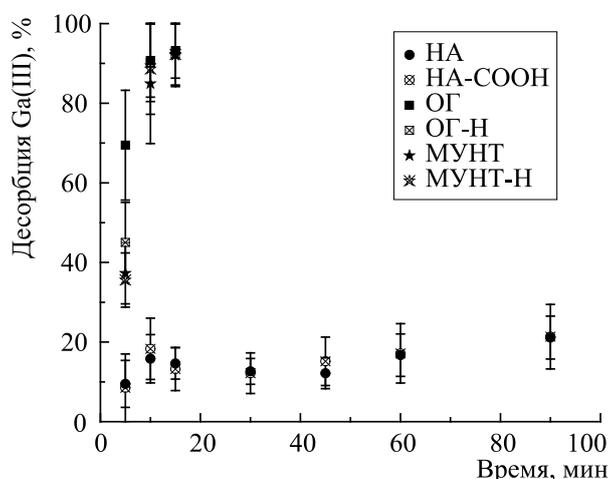


Рис. 3. Влияние отношения m/V на сорбцию ^{68}Ga на УН из водной среды с $\text{pH}=7$ при 25°C

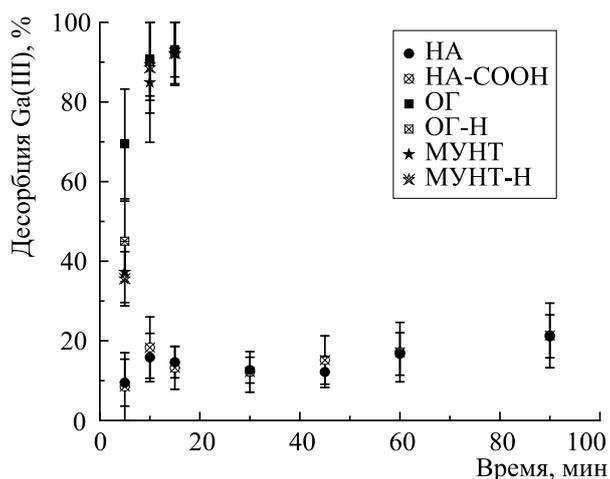


Рис. 4. Кинетика десорбции ^{68}Ga с поверхности УН (100 мкг/мл) из БСА в ФБ 25°C

до 50 мкг/мл , сохраняя при этом практически ту же величину сорбции ^{68}Ga .

При изучении устойчивости конъюгатов ^{68}Ga с исследованными УН в среде БСА в ФБ при 25°C показано, что наименьшей степенью десорбции обладают НА и НА-СООН (рис. 4): за 90 мин с них десорбировалось лишь около 20 % ^{68}Ga , что является перспективным результатом, учитывая период полураспада ^{68}Ga

(68 мин). Для остальных образцов десорбция оказалась практически полной в течение первых 15 мин, что демонстрирует слабое физическое взаимодействие Ga(III) с поверхностью таких сорбентов. Следует отметить, что при исследовании десорбция ^{68}Ga с поверхности наиболее перспективных УН – НА и НА-СООН – при 37°C показано, что степень десорбции возросла незначительно – до 30–35 % для каждого образца за 90 мин. Таким образом, НА и НА-СООН выглядят перспективными носителями ^{68}Ga для его адресной доставки при использовании в ПЭТ.

Сорбция ^{228}Ac и ^{207}Bi , имеющих изотопы для таргетной α -терапии, на УН

$^{228}\text{Ac(III)}$

Одним из наиболее перспективных для таргетной α -терапии радионуклидов является ^{225}Ac ($T_{1/2}=10$ сут) как непосредственно претерпевающий подряд три быстрых α -распада, так и применяемый в качестве материнского изотопа для α -эмиттера ^{213}Bi , в том числе в *in vivo* генераторах $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ [37, 41, 42]. В то же время ^{225}Ac не вполне удобен для доклинических исследований, так как излучает γ -кванты с низким выходом (менее 1 % при 100 кэВ). В ряду распада ^{232}Th присутствует γ -излучающий изотоп ^{228}Ac ($T_{1/2}=6,1$ ч), который можно определять методом γ -спектрометрии по линиям 338 (11,3 %) и 911 (25,8 %) кэВ, и который может быть выделен из генераторов $^{228}\text{Ra}/^{228}\text{Ac}$. Нами была создана методика выделения генераторной пары $^{228}\text{Ra}/^{228}\text{Ac}$ из макроколичеств природного тория [36], после чего изотоп ^{228}Ac был применён для изучения сорбции Ac(III) на перспективных образцах УН.

Кинетика сорбции ^{228}Ac на НА, НА-СООН, ОГ, ОГ-Н, МУНТ и МУНТ-Н была исследована при 25°C в среде ФБ при отношении $m/V=100\text{ мкг/мл}$; результаты показаны на рис. 5. Из данных рис. 5 видно, что сорбционное равновесие на всех изученных УН достигается до 30 мин. Для коммерческих образцов НА, ОГ и НТ за 60 мин сорбция была близка к количественной (не менее 95 %), а для всех модифицированных УН предельная величина сорбции составляет около 60 %, при этом для

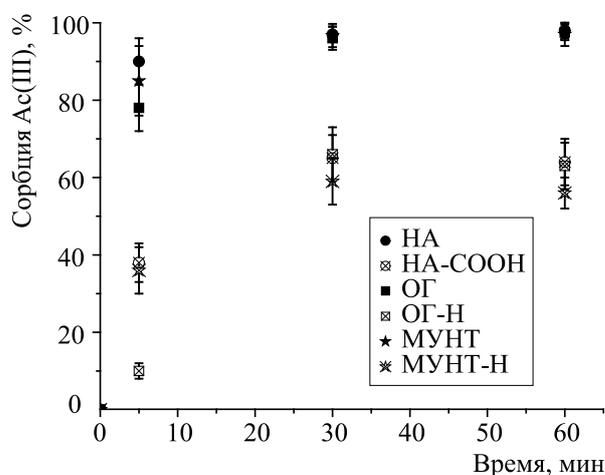


Рис. 5. Кинетика сорбции Ас(III) на УН в ФБ при 25 °С и $m/V=100$ мкг/мл

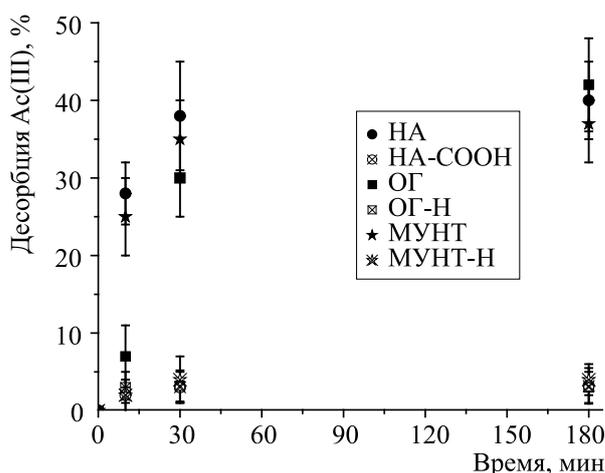


Рис. 6. Кинетика десорбции Ас(III) с УН в растворе БСА в ФБ при 25 °С и $m/V=100$ мкг/мл

всех образцов сорбционное равновесие устанавливается за 30 мин. Отмечено, что изменение m/V от 10 до 100 мкг/мл для всех УН не приводит к изменению величины сорбции.

При изучении десорбция ^{228}As со всех изученных УН в среде БСА в ФБ показано, что в случае НА, ОГ и МУНТ за 30 мин десорбируется до 30–40 % актиния, после чего в течение 180 мин величина десорбции существенно не изменяется (рис. 6). В то же время установлено, что

десорбция ^{228}As с образцов НА-СООН, ОГ-Н и НТ-Н не превышает 5 %. Таким образом, в случае ограничения количества радиоактивных изотопов актиния целесообразно использовать НА, ОГ и НТ, для которых сорбция близка к количественной, тогда как для *in vivo* исследований наиболее подходящими являются НА-СООН, ОГ-Н и НТ-Н.

$^{207}\text{Bi(III)}$

Известно, что изотопы висмута ^{212}Bi и ^{213}Bi используются в таргетной α -терапии раковых опухолей [37]. Наиболее оптимальным способом их получения являются генераторы $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ и $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ [43–45]. Нами впервые изучена возможность использования УН как носителей изотопов висмута.

При исследовании кинетики сорбции $^{207}\text{Bi(III)}$ на изученных УН установлено, что степень сорбции на всех УН составляет более 80 % (рис. 7). При этом сорбционное равновесие для образцов НА, НА-СООН, ОГ-Н и МУНТ достигалось за 5 мин, для образцов ОГ и МУНТ-Н – за 30 мин. Показано также, что при снижении соотношения m/V до 10 мкг/мл степень сорбции на всех УН снижается незначительно (до 5 %), что может в дальнейшем позволить использовать в РФП небольшие количества УН для сорбции Bi(III) , снизив потенциальную токсическую нагрузку на организм.

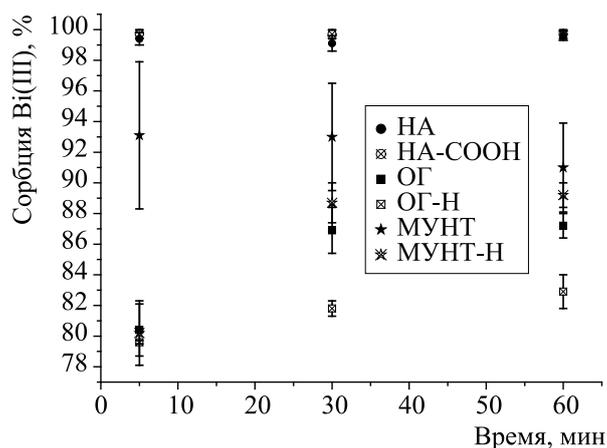


Рис. 7. Сорбция Bi(III) в водной среде с $\text{pH}=6$ при 25 °С, содержание УН 100 мкг/мл

При изучении десорбции Bi(III) в БСА в ФБ установлено, что наибольшую устойчивость к десорбции показали НА, НА-СООН и ОГ – не более 5 % за 5 ч (рис. 8). При исследовании десорбции Bi(III) в той же среде с НА при 37 °С значение десорбции за 5 ч не изменилось. Таким образом, коммерческий НА является перспективным носителем изотопов висмута для его адресной доставки в α -терапии.

Сравнение сорбционной способности УН по отношению к изученным радионуклидам

В наших работах в качестве потенциальных носителей для адресной доставки радио-

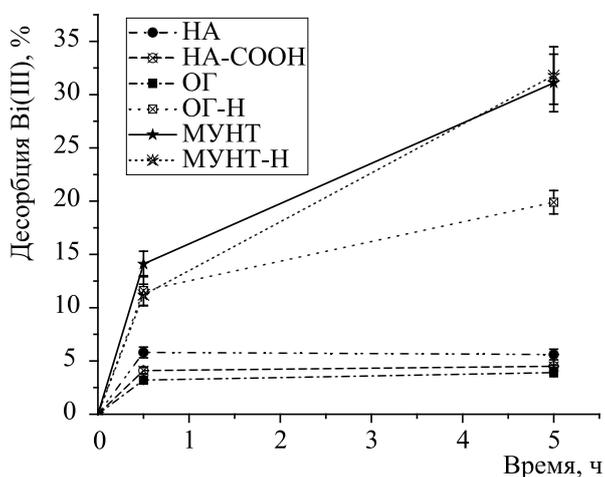


Рис. 8. Десорбция Bi(III) в различных средах при 25 °С, 100 мкг/мл УН

нуклидов для ядерной медицины были изучены три различных класса УН: НА, ОГ и МУНТ, отличающихся формой, размером, составом и другими физико-химическими свойствами. В табл. 3 систематизированы результаты изучения сорбционного поведения и приведены наиболее перспективные УН среди изученных. Из данных табл. 3 можно заключить, что наиболее перспективными из исследованных УН являются НА и его окисленная форма НА-СООН, что создаёт предпосылки для дальнейшего изучения НА в *in vivo* экспериментах как оптимального носителя для изученных диагностических и терапевтических радионуклидов. При этом исследованные нами образцы ОГ, МУНТ и их производные продемонстрировали меньшие в сравнении с НА эффективность сорбции радионуклидов и устойчивости, а также имеют ограниченные возможности по функционализации их поверхности.

Отдельно стоит отметить, что НА-СООН может рассматриваться как носитель для *in vivo* генератора $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$, так как прочно удерживает и Ac(III) , и Bi(III) . Единственным препятствием может оказаться вылет ядер отдачи короткоживущих дочерних изотопов, и, как следствие, возможное покидание висмутом поверхности НА-СООН, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей статье представлен краткий обзор наших работ по исследованиям условий применения УН как носителей диагностиче-

Таблица 3

Наиболее перспективные УН для сорбции изученных радионуклидов

| Радионуклид | Лучшие УН для дальнейших <i>in vivo</i> экспериментов | Максимальное значение сорбции при 25 °С и оптимальном m/V | Десорбция в БСА в ФБ |
|------------------------------|---|---|--------------------------------|
| $^{99\text{m}}\text{Tc(IV)}$ | НА, НА-СООН, ОГ | 75–90 % за 5–60 мин из ФБ | не более 5 % за 24 ч при 37 °С |
| $^{68}\text{Ga(III)}$ | НА, НА-СООН | 80–95 % за 5 мин из водной среды с pH=7 | до 30–35 % за 90 мин при 37 °С |
| $^{228}\text{Ac(III)}$ | НА-СООН, ОГ-Н, МУНТ-Н | 60 % за 5–30 мин из ФБ | не более 5 % за 3 ч при 25 °С |
| $^{207}\text{Bi(III)}$ | НА, НА-СООН, ОГ | 85–100 % за 5 мин из водной среды с pH=6 | не более 5 % за 5 ч при 25 °С |

ских и терапевтических радионуклидов для их адресной доставки в ядерной медицине. Изучено сорбционное поведение Tc(IV), Ga(III), As(III) и Bi(III) на коммерческих и модифицированных образцах НА, ОГ и МУНТ. Показано, что Tc(IV) эффективно сорбируется на поверхности НА, НА-СООН и ОГ – более 75 % за 60 мин; при этом его десорбция в среде БСА с ФБ не превышает 5 %. Наибольшую степень сорбции Ga(III) среди исследованных УН показали НА (80 %) и НА-СООН (>95 %), в то время как на остальных образцах сорбция не превышала 50 %. Десорбция Ga(III) с НА и НА-СООН в БСА в ФБ не превышала 30 % в течение 90 мин. В случае As(III) все изученные УН оказались перспективны: в случае ограничения количеств радиоактивных изотопов актиния наиболее подходящими являются НА, ОГ и МУНТ, для которых сорбция близка к количественной, тогда как для *in vivo* исследований более перспективны НА-СООН, ОГ-Н и МУНТ-Н, для которых в БСА в ФБ значение десорбции составляет не более 5 %, в то время как для исследованных коммерческих УН она составляет около 40 %. Степень сорбции Bi(III) на всех исследованных УН составила от 80 до 100 %, при этом его десорбция в БСА с ФБ для НА, НА-СООН и ОГ не превышала 10 %, а для УН без кислородсодержащих групп достигала 30 %.

Таким образом, среди изученных УН наиболее перспективным носителем различных радионуклидов для диагностики и терапии в ядерной медицине является НА и его производные, содержащие карбоксильные группы на их поверхности. В совокупности с возможностью направленной модификации поверхности это создаёт предпосылки для дальнейших *in vivo* исследований с НА с целью создания РФП на его основе.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект №18-13-00413).

ЛИТЕРАТУРА

- Zhang L., Gu F.X., Chan J.M. et al. Therapeutic nanoparticles in medicine: applications and developments // *Educ. Policy Anal. Arch.* – 2007. – V. 8. – No. 5. – P. 761–769.
- Klaine S.J. et al. Nanomaterials in the environment: behavior, fate, bioavailability, and effects // *Environ. Toxicol. Chem.* – 2008. – V. 27. – No. 9. – P. 1825.
- Albanese A., Tang P.S., Chan W.C. The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* – 2012. – V. 14. – No. 1. – P. 1–16.
- Katz E., Willner I. Integrated nanoparticle-biomolecule hybrid systems: synthesis, properties, and applications // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2004. – V. 43. – No. 45. – P. 6042–6108.
- Escorcia F.E. et al. Targeted nanomaterials for radiotherapy // *Nanomedicine.* – 2007. – V. 2. – No. 6. – P. 805–815.
- Abd Elkodous M. et al. Therapeutic and diagnostic potential of nanomaterials for enhanced biomedical applications // *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* Elsevier. – 2019. – V. 180. – May. – P. 411–428.
- Seeta Rama Raju G. et al. Multifunctional nanoparticles: recent progress in cancer therapeutics // *Chem. Commun. Royal Society of Chemistry.* – 2015. – V. 51. – No. 68. – P. 13248–13259.
- Lee D.-E. et al. Multifunctional nanoparticles for multimodal imaging and theragnosis // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – V. 41. – No. 7. – P. 2656–2672.
- Varani M. et al. Radiolabelled nanoparticles for cancer diagnosis // *Clin. Transl. Imaging.* – 2018. – V. 6. – No. 4. – P. 271–292.
- Grimaldi A.M. et al. Nanoparticle-based strategies for cancer immunotherapy and immunodiagnosics // *Nanomedicine.* – 2017. – V. 12. – No. 19. – P. 2349–2365.
- Ge J. et al. Radiolabeling nanomaterials for multimodality imaging: new insights into nuclear medicine and cancer diagnosis // *Biomaterials.* – 2020. – V. 228.
- Kateb B. et al. Nanoplatfoms for constructing new approaches to cancer treatment, imaging, and drug delivery: what should be the policy? // *Neuroimage.* Elsevier Inc. – 2011. – V. 54. – No. SUPPL. 1. – P. S106–S124.
- Rojas S. et al. Biodistribution of amino-functionalized diamond nanoparticles. *In vivo* studies based on ¹⁸F radionuclide emission // *ACS Nano.* – 2011. – V. 5. – No. 7. – P. 5552–5559.
- Chen L. et al. Radionuclide ¹³¹I labeled reduced graphene oxide for nuclear imaging guided

- combined radio- and photothermal therapy of cancer // *Biomaterials*. – 2015. – V. 66. – P. 21–28.
15. Suri G.S., Kaur A., Sen T. A recent trend of drug-nanoparticles in suspension for the application in drug delivery // *Nanomedicine*. – 2016. – P. nnm-2016-0238.
16. Goel S. et al. Positron emission tomography and nanotechnology: A dynamic duo for cancer theranostics // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2017. – V. 113. – P. 157–176.
17. Hong H. et al. In vivo targeting and positron emission tomography imaging of tumor vasculature with ⁶⁶Ga-labeled nano-graphene // *Biomaterials*. – 2012. – V. 33. – No. 16. – P. 4147–4156.
18. Yang K. et al. Preparation and functionalization of graphene nanocomposites for biomedical applications // *Nat. Protoc.* – 2013. – V. 8. – No. 12. – P. 2392–2403.
19. Shi S. et al. Chelator-free radiolabeling of nanographene: breaking the stereotype of chelation // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2017. – V. 56. – No. 11. – P. 2889–2892.
20. McDevitt M.R. et al. Tumor targeting with antibody-functionalized, radiolabeled carbon nanotubes // *J. Nucl. Med.* – 2007. – V. 48. – No. 7. – P. 1180–1189.
21. Swierczewska M. et al. A facile, one-step nanocarbon functionalization for biomedical applications // *Nano Lett.* – 2012. – V. 12. – No. 7. – P. 3613–3620.
22. Hong S.Y. et al. Filled and glycosylated carbon nanotubes for in vivo radioemitter localization and imaging // *Nat. Mater.* – 2010. – V. 9. – No. 6. – P. 485–490.
23. McDevitt M. et al. Imaging and treating tumor vasculature with targeted radiolabeled carbon nanotubes // *Nanomedicine*. – 2010. – P. 783.
24. Cisneros B.T. et al. Stable confinement of positron emission tomography and magnetic resonance agents within carbon nanotubes for bimodal imaging // *Nanomedicine*. – 2014. – V. 9. – No. 16. – P. 2499–2509.
25. Matson M.L. et al. Encapsulation of α -particle-emitting ²²⁵Ac³⁺ ions within carbon nanotubes // *J. Nucl. Med.* – 2015. – V. 56. – No. 6. – P. 897–900.
26. Zhao H. et al. Polydopamine coated single-walled carbon nanotubes as a versatile platform with radionuclide labeling for multimodal tumor imaging and therapy // *Theranostics*. – 2016. – V. 6. – No. 11. – P. 1833–1843.
27. Israel O. et al. Two decades of SPECT/CT – the coming of age of a technology: An updated review of literature evidence // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2019. – V. 46. – No. 10. – P. 1990–2012.
28. Alavi A., Huang S.S. Positron emission tomography in medicine: an overview // *Cancer Imaging*. – 2008. – V. 31. – No. 1. – P. 39–44.
29. Elgqvist J. et al. The potential and hurdles of targeted alpha therapy – clinical trials and beyond // *Front. Oncol.* – 2014. – V. 3.
30. Kim Y.-S., Brechbiel M.W. An overview of targeted alpha therapy // *Tumor Biol.* – 2012. – V. 33. – No. 3. – P. 573–590.
31. Hartman K.B. et al. ²¹¹AtCl@US-tube nanocapsules: A new concept in radiotherapeutic-agent design // *Small*. – 2007. – V. 3. – No. 9. – P. 1496–1499.
32. Ruggiero A. et al. Imaging and treating tumor vasculature with targeted radiolabeled carbon nanotubes // *Nanomedicine*. – 2010. – V. 5. – No. 1. – P. 783–802.
33. Zhang S. et al. In vitro and in vivo behaviors of dextran functionalized graphene // *Carbon N. Y. Elsevier Ltd*, 2011. – V. 49. – No. 12. – P. 4040–4049.
34. Kazakov A.G. et al. An experimental study of sorption/desorption of selected radionuclides on carbon nanomaterials: a quest for possible applications in future nuclear medicine // *Diam. Relat. Mater. Elsevier B.V.* – 2020. – V. 104. – February. – P. 107752.
35. Kazakov A.G. et al. Carbon nanomaterials for sorption of ⁶⁸Ga for potential using in positron emission tomography // *Nanomaterials*. – 2020. – V. 10. – No. 6. – P. 1090.
36. Казаков А.Г. и др. Генератор актиния-228 и изучение сорбции актиния углеродными наноматериалами // *Радиохимия*. – 2020. – Т. 62. – No. 5. – С. 394–399.
37. Blower P.J. A nuclear chocolate box: The periodic table of nuclear medicine // *Dalt. Trans.* – 2015. – V. 44. – No. 11. – P. 4819–4844.
38. Motaleb M.A. Preparation and biodistribution of ^{99m}Tc-lomefloxacin and ^{99m}Tc-ofloxacin complexes // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* – 2007. – V. 272. – No. 1. – P. 95–99.
39. Hofman M.S. et al. ⁶⁸Ga PET/CT ventilation-perfusion imaging for pulmonary embolism: a pilot study with comparison to conventional scintigraphy // *J. Nucl. Med.* – 2011. – V. 52. –

No. 10. – P. 1513–1519.

40. Truillet C. et al. Ultrasmall particles for Gd-MRI and ^{68}Ga -PET dual imaging // *Contrast Media Mol. Imaging*. – 2015. – V. 10. – No. 4. – P. 309–319.

41. Makvandi M. et al. Alpha-emitters and targeted alpha therapy in oncology: from basic science to clinical Investigations // *Target. Oncol. Targeted Oncology*. – 2018. – V. 13. – No. 2. – P. 189–203.

42. Garashchenko B.L., Korsakova V.A., Yakovlev R.Y. Radiopharmaceuticals based on alpha emitters: preparation, properties, and application // *Phys. At. Nucl.* – 2018. – V. 81. – No. 10. – P. 1515–1525.

43. Thorp-Greenwood F.L., Coogan M.P. Multimodal radio-(PET/SPECT) and fluorescence imaging agents based on metallo-radioisotopes: current applications and prospects for development of new agents // *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* – 2011. – V. 40. – No. 23. – P. 6129–6143.

44. Kim Y.S., Brechbiel M.W. An overview of targeted alpha therapy // *Tumor Biol.* – 2012. – V. 33. – No. 3. – P. 573–590.

45. Baidoo K.E., Milenic D.E., Brechbiel M.W. Methodology for labeling proteins and peptides with lead-212 (^{212}Pb) // *Nucl. Med. Biol. Elsevier B.V.* – 2013. – V. 40. – No. 5. – P. 592–599.