

Наноматериалы как потенциальные носители радионуклидов для целей ядерной медицины

н.с., к.х.н. Казаков Андрей Геннадьевич
м.н.с. Гаращенко Богдан Леонидович
м.н.с. Бабеня Юлия Сергеевна
Лаборатория Радиохимии

Введение. Ядерная медицина на сегодняшний день активно развивается во всём мире, что создаёт предпосылки для всё новых исследований по данной тематике. Конечной целью исследований является создание технологии получения коммерчески доступных радиофармпрепаратов (РФП) для терапии и/или диагностики раковых опухолей, однако на пути от выбора радионуклида до получения РФП необходимо провести большой объём научной работы, которая возможна только при объединении усилий физиков, химиков, биологов и медиков (Рис. 1). На настоящий момент лишь небольшое количество радионуклидов применяется в практике в составе РФП, в то время как количество радионуклидов с подходящими ядерно-физическими характеристиками исчисляется десятками.



Рис. 1. Схема исследований получения новых РФП для ядерной медицины

Задачами настоящей работы коллектива было создание методик получения перспективных для целей ядерной медицины изотопов Ac, Zr и Ru; выбор подходящего носителя для изотопов Zr, Ga, Ac, Tc, Y, Bi и Ra среди наноматериалов, а также исследование биораспределения наиболее устойчивых полученных конъюгатов *in vivo*.

Основная часть. Для создания методик выделения выбранных изотопов были применены жидкость-жидкостная экстракция и экстракционная хроматография. Детектирование элементов в экспериментах проводили с использованием методов гамма-спектрометрии и ЖС-спектрометрии. Физико-химические свойства наноматериалов определяли методами РФЭС, ИК-спектроскопии, ИСП-МС, ПЭМ-ВР, порошковой рентгеновской дифрактометрии и ДРС. Сорбцию радионуклидов проводили из водных растворов, 0,9 % NaCl или фосфатно-солевого буфера (ФБ) с pH 7,3 при 25 °С, а десорбция изучалась в 0,9 % NaCl, ФБ, ФБ, содержащем 40 г/л белка БСА, и в эмбриональной телячьей сыворотке (ЭТС) при 25 и/или 37 °С. Эксперименты *in vivo* проводили в лицензированном виварии, в соответствии с Директивой Европейского парламента и Совета по защите животных, используемых в научных целях 2010/63/EU.

Результаты. Нами создана методика отделения генераторной пары $^{228}\text{Ra}/^{228}\text{Ac}$ от макроколичеств природного ^{232}Th и других продуктов его распада [1]. Гамма-излучающий изотоп ^{228}Ac является удобной меткой для изучения химии актиния, в том числе – для исследований *in vivo* поведения терапевтического изотопа ^{225}Ac . Впервые изучено экстракционно-хроматографическое поведение Zr(IV) на коммерческих сорбентах различного состава [2], после чего – созданы методики выделения ^{89}Zr из облучённого дейтронами иттрия. Создана методика выделения ^{97}Ru , при этом ^{97}Ru без носителя отделён от облучённого α -частицами Мо и примесей наработанных изотопов Tc [3]. Все созданные методики позволяют получить целевые изотопы в радиохимически чистом виде для дальнейшего синтеза РФП на их основе.

В качестве носителей были использованы наночастицы гидроксиапатита (ГАП, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_5(\text{OH})_2$) и углеродные наноматериалы (УН) различной морфологии – наноалмаз (НА), восстановленный оксид графита (ОГ) и многостенные углеродные нанотрубки (МУНТ) (Табл. 1). Показано, что ГАП сорбирует ^{89}Zr из водных растворов в широком диапазоне рН, при этом конъюгат $\text{Zr}@$ ГАП устойчив в БСА в ФБ при 37°C в течение 48 ч [4, 5]. Продемонстрировано, что среди изученных УН наибольшей степенью сорбции ^{68}Ga обладают НА и окисленный НА (НА-ок), при этом десорбция ^{68}Ga в БСА в ФБ для НА-ок не превышает для данных образцов 25 % за 2 ч [6, 7]. Определено, что все изученные УН сорбируют $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{VII})$ из водных растворов, однако в 0,9 % NaCl наблюдается быстрая десорбция, в то время как конъюгаты $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{IV})$ с НА и НА-ок устойчивы в среде БСА в ФБ и в ЭТС в течение 6 ч [7–9]. Показано, что ^{90}Y количественно сорбируется на НА и НА-ок в ФБ ($> 90\%$) [8], а десорбция в ЭТС для данных образцов не превышает 20 % за 6 ч. Показано, что коммерческие НА, ОГ и МУНТ сорбируют ^{228}Ac количественно, но в среде БСА в ФБ наблюдается десорбция 40 % ^{228}Ac за 1 ч. В то же время, образцы тех же УН с модифицированной поверхностью обладают устойчивостью при данных условиях [1, 7]. Все изученные УН сорбируют ^{207}Bi не менее, чем на 78 % уже за 5 мин, при этом наименьшей десорбцией в БСА в ФБ обладают НА, НА-ок и ОГ [7, 8]. Наконец, продемонстрировано, что сорбция ^{226}Ra на изученных УН отсутствует, и требуется дальнейшее изучение возможностей модификации их поверхности для создания конъюгатов радия с ними [8]. Таким образом, установлено, что среди УН НА является наиболее перспективным носителем для большинства изученных изотопов, а кроме того – окисление его поверхности ведёт к увеличению сорбции и повышению устойчивости сорбированного на нём радионуклида в биологических средах.

Для исследования устойчивости изученных конъюгатов *in vivo* были выбраны $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{IV})@$ НА и $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{IV})@$ НА-ок. Оба образца введены в кровь лабораторных мышей, после чего по истечению 1 и 6 ч мыши проведена эвтаназия и препарирование, изучено биораспределение конъюгатов по органам и тканям. Показано, что скорость выведения конъюгатов из организма выше, чем $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{IV})$ без УН, что указывает на устойчивость обоих конъюгатов в организме и говорит о перспективности создания РФП на их основе.

Таким образом, в работе получены как новые фундаментальные данные об экстракционно-хроматографическом и сорбционном поведении изученных элементов, так и данные об условиях практического использования исследованных наноматериалов в составе РФП.

Литература. [1] **Kazakov AG, Garashchenko BL, Yakovlev RY, et al** (2020) Generator of actinium-228 and a study of the sorption of actinium by carbon nanomaterials. *Radiochemistry* 62:592–598. doi: 10.1134/S1066362220050057 [2] **Ekatova TY, Kazakov AG** (2019) Extraction-chromatographic behavior of Zr(IV) and Hf(IV) on TRU and LN resins in mixtures of HNO_3 and HF. *J Radioanal Nucl Chem* 321:557–563. doi: 10.1007/s10967-019-06601-x [3] **Kazakov AG, Ivanov IA, Orlova MA, et al** (2020) A new method for separation of ^{97}Ru from irradiated by α -particles molybdenum for nuclear medicine. *Russ Chem Bull* 69:615–619. doi: 10.1007/s11172-020-2807-6 [4] **Teterin YA, Kazakov AG, Teterin AY, et al** (2019) The study of Zr adsorption on nanodispersed hydroxyapatite: X-ray photoelectron study. *J Radioanal Nucl Chem* 321:341–347. doi: 10.1007/s10967-019-06586-7 [5] **Kazakov AG, Severin A V.** (2020) Sorption of ^{89}Zr on hydroxyapatite nanoparticles as carriers for nuclear medicine. *J Radioanal Nucl Chem* 325:199–205. doi: 10.1007/s10967-020-07192-8 [6] **Kazakov AG, Garashchenko BL, Ivanova MK, et al** (2020) Carbon nanomaterials for sorption of ^{68}Ga for potential using in positron emission tomography. *Nanomaterials* 10:1090. doi: 10.3390/nano10061090 [7] **Казаков А.Г., Гаращенко Б.Л., Бабеня Ю.С. и др** (2020) Углеродные наноматериалы как перспективные носители радионуклидов Tc, Ga, Ac и Bi для диагностики и терапии в ядерной медицине. *Вопросы радиационной безопасности* 3:72–82 [8] **Kazakov AG, Garashchenko BL, Yakovlev RY, et al** (2020) An experimental study of sorption/desorption of selected radionuclides on carbon nanomaterials: a quest for possible applications in future nuclear medicine. *Diam Relat Mater* 104:107752. doi: 10.1016/j.diamond.2020.107752 [9] **Казаков А.Г., Гаращенко Б.Л., Яковлев Р.Ю. и др** (2020) Исследование сорбционного поведения технеция на наноалмазах с использованием изотопов $^{99,99\text{m}}\text{Tc}$. *Радиохимия* 62(6):519–525. doi: 10.31857/S0033831120060088