

# ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИОННОГО ПОВЕДЕНИЯ ТЕХНЕЦИЯ НА НАНОАЛМАЗАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИЗОТОПОВ $^{99m}\text{Tc}$

© 2020 г. А. Г. Казаков<sup>a,\*</sup>, Б. Л. Гаращенко<sup>a</sup>, Р. Ю. Яковлев<sup>a</sup>,  
С. Е. Винокуров<sup>a</sup>, Б. Ф. Мясоедов<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Институт геохимии и аналитической химии им. В. И. Вернадского РАН, 119991, Москва, ул. Косыгина, д. 19

<sup>b</sup> Межведомственный центр аналитических исследований в области физики, химии и биологии РАН,  
117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 65, стр. 6

\*e-mail: adeptak92@mail.ru

Получена 04.06.2020, после доработки 04.06.2020, принята к публикации 02.07.2020

Наноалмазы (НА) исследованы в качестве потенциальных носителей  $^{99m}\text{Tc}$ , широко используемого для диагностики заболеваний в ядерной медицине. Изучена сорбция  $^{99}\text{Tc(VII)}$ ,  $^{99m}\text{Tc(VII)}$  и  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  коммерческими НА, а также их восстановленной, аминированной и окисленной формами. Определены физико-химические параметры изотерм Ленгмюра и Фрейндлиха для сорбции  $^{99}\text{Tc(VII)}$  использованными образцами НА. Установлено оптимальное отношение  $\text{Sn(II)} : \text{Tc(VII)}$  для количественного восстановления Тс до степени окисления IV. Показано, что исходные (коммерческие) и окисленные НА являются перспективными носителями  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  для ядерной медицины.

**Ключевые слова:** технеций-99, технеций- $^{99m}$ , наноалмазы, ядерная медицина, сорбция, изотермы сорбции, спектрофотометрия

**DOI:** 10.31857/S0033831120060088

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время методы ядерной медицины становятся все более актуальными для диагностики и лечения социально-значимых заболеваний. Одним из основных методов диагностики в ядерной медицине является однофотонная компьютерная эмиссионная томография (ОФЭКТ) с применением  $^{99m}\text{Tc}$  [1]. Широкое применение  $^{99m}\text{Tc}$  обусловлено оптимальным периодом его полураспада ( $T_{1/2} = 6$  ч) и малым периодом полувыведения из организма (не более 1 сут) [2], а также широкой доступностью генераторов  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ . Изотоп  $^{99}\text{Mo}$  с высокой вероятностью образуется при делении урана в ядерных реакторах; при этом его  $T_{1/2}$  составляет 60 ч, что позволяет доставлять генераторы в научные и медицинские учреждения, в том числе на значительные расстояния. Из генераторов  $^{99m}\text{Tc}$  выделяют в виде пертехнетат-ионов, которые в водных растворах существуют в широком диапазоне рН [2]. Для диагностики возможно использовать  $^{99m}\text{Tc}$  как непосредственно в

форме пертехнетат-ионов, так и в форме катионов  $^{99m}\text{Tc(I,III,IV,V)}$ , которые при хелатировании образуют более устойчивые в биологических средах комплексные соединения в отличие от  $^{99m}\text{Tc(VII)}$  [3].

Ранее была изучена сорбция пертехнетат-ионов различными углеродными наноматериалами (УНМ), в том числе активированными углями [4–6], мезопористым углеродом [7] и оксидом графена [8], для целей радиэкологического мониторинга объектов окружающей среды. В настоящее время УНМ также рассматриваются в качестве носителей изотопов медицинского назначения [9–20]. Наноалмазы (НА) являются перспективными носителями для  $^{99m}\text{Tc}$  благодаря своим структурным и физико-химическим свойствам, прежде всего их высокой химической и радиационной устойчивости, биосовместимости, высокоразвитой поверхности и наличию на ней функциональных групп, состав которых возможно целенаправленно варьировать для изменения физико-химических свойств материала [21]. Кроме того, ранее показано, что

**Таблица 1.** Основные физико-химические свойства использованных образцов НА

Характеристики	НА	НА–Н	НА–NH <sub>2</sub>	НА–COOH
Размер агрегатов частиц в гидрозолях, нм	100	50	80	95
Элементный состав поверхности (по данным РФЭС), %	C 91.3, O 7.7, N 1.0	C 93.3, O 5.5, N 1.2	C 91.0, O 6.9, N 2.1	C 88.7, O 9.9, N 1.4
Количество групп –COOH или –NH <sub>2</sub> групп (по данным титрования), мкмоль/г	330 (–COOH)	20 (–COOH)	120 (–NH <sub>2</sub> )	990 (–COOH)

НА характеризуются быстрой кинетикой сорбции, высокой сорбционной способностью и эффективностью в широком диапазоне pH [22]. В отдельных исследованиях подтверждено, что НА преимущественно накапливаются в пораженных опухолями органах и тканях [23, 24]. В настоящее время НА – доступный коммерческий продукт, прежде всего НА детонационного синтеза, получаемые при утилизации взрывчатых веществ. НА применяются для различных целей, в том числе адресной доставки лекарственных веществ [25–27], однако сведения о применении НА и их производных для целей ядерной медицины крайне ограничены. Так, в работе [9] показано, что НА с аминогруппами можно использовать в качестве носителей <sup>18</sup>F, причем такой препарат может изменять свое биораспределение при добавлении поверхностно-активных веществ и изменении заряда поверхности наночастиц. Нами в работе [10] установлено, что образцы НА, модифицированные производными аминокислот или ЭДТА, эффективно сорбируют <sup>211</sup>Pb.

Основной целью настоящей работы являлось определение оптимальных условий сорбции форм <sup>99,99m</sup>Tc(VII) и <sup>99m</sup>Tc(IV) коммерческими и модифицированными НА в зависимости от различных факторов, а также устойчивости в модельных биологических средах для поиска оптимального носителя <sup>99m</sup>Tc для ядерной медицины.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

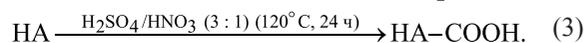
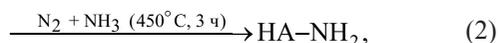
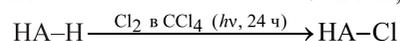
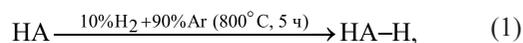
Все использованные в работе химические реагенты имели чистоту не ниже «х.ч.».

**Использованные изотопы Tc.** В исследованиях использовали изотопы <sup>99</sup>Tc ( $T_{1/2} = 2.1 \times 10^5$  лет, 100%  $\beta^-$ ) и <sup>99m</sup>Tc ( $T_{1/2} = 6$  ч, 100%  $\gamma$ ). Весовые количества <sup>99</sup>Tc применяли для построения изотерм сорбции Tc(VII) образцами НА, а также для оптимизации условий восстановления Tc(VII) до катионной формы Tc(IV) при добавлении в раствор Sn(II).

Содержание <sup>99</sup>Tc в растворах определяли спектрофотометрически (Varian Cary 100 Scan, Австралия) по линиям 245 и 290 нм [28], а также методом жидкостной сцинтилляционной спектрометрии (СКС-07П-Б11, GreenStar, Россия). <sup>99m</sup>Tc выделяли из генератора <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc, производитель – НИФХИ им. Л.Я. Карпова (Обнинск, Россия). Содержание <sup>99m</sup>Tc в растворах определяли методом  $\gamma$ -спектрометрии при использовании спектрометра с детектором из высокочистого германия GR 1020 (Canberra, США).

**Использованные образцы НА и их физико-химические свойства.** В исследованиях использовали коммерческие образцы детонационных НА марки УДА-ТАН (ФГУП СКТБ «Технолог», Россия), которые предварительно очищали от производственных примесей путем кипячения в 12 М HCl в течение 2 ч при соотношении 1 г НА/40 мл HCl; при этом порошок НА образует суспензию, которую центрифугировали 5 мин при 6500 g, а затем получали порошок очищенных НА в результате упаривания полученного центрифугата на ротационном испарителе при 60°C.

Модифицированные образцы НА – гидрированные (НА–Н), аминированные (НА–NH<sub>2</sub>) и окисленные НА (НА–COOH) – получали в результате модифицирования очищенных НА по реакциям (1)–(3) соответственно.



Физико-химические свойства использованных в настоящей работе коммерческих и модифицированных НА были определены нами ранее в работе [29]. В табл. 1 представлены основные характеристики НА, представляющих собой кристаллические частицы сферической формы с размером

от 3 до 10 нм, окруженные некристаллической оболочкой со структурой нарушенной алмазной решетки в  $sp^3$ -гибридизации. Было установлено, что в водных суспензиях НА образуют агрегаты частиц размером около 100 нм. Из данных табл. 1 видно, что НА, модифицированные различными группами, отличаются по составу поверхности от исходных, что может влиять на степень сорбции различных форм Тс. Модификация НА приводит также к уменьшению размера агрегатов их частиц в водных суспензиях, например, в 2 раза в случае НА–Н (до 50 нм).

**Условия сорбции и десорбции Тс(VII) и Тс(IV).** Сорбцию  $^{99,99m}\text{Tc(VII)}$  и  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  проводили из водных растворов с pH 6 или из фосфатно-солевого буфера (ФБ) с pH 7.3 вышеописанными образцами НА при соотношении  $m/V$  не более 1 мг/мл. В полипропиленовые пробирки с крышкой Eppendorf вносили раствор изучаемой среды, к которому добавляли аликвоты суспензии НА и раствора Тс (общий объем полученного раствора составлял в каждом случае 1 мл), затем проводили перемешивание на шейкере (TS-100, Biosan, Латвия) при скорости 1100 об/мин в течение выбранного в экспериментах времени. Исследования выполняли при 25 или 37°C, температуру при этом контролировали термодатчиком шейкера. Фазы разделяли центрифугированием в течение 15 мин при 15000 g (CM-50, Eppendorf, США) и в полученном растворе определяли содержание Тс методами, указанными выше.

Полученные данные о сорбции с использованием изотопа  $^{99}\text{Tc}$  применяли для построения изотерм сорбции Тс(VII) и определения их параметров по моделям Ленгмюра и Фрейндлиха.

Для исследования сорбции  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  получаемый из генератора  $^{99m}\text{Tc(VII)}$  предварительно восстанавливали при использовании Sn(II) [30]. Для этого навеску  $\text{SnCl}_2$  растворяли в 0.02 М растворе HCl, из которого предварительно удаляли кислород путем пропускания через него аргона, а затем аликвоту полученного раствора вносили в раствор Тс(VII). Условия количественного восстановления Тс(VII) оловом при различных отношениях Sn : Тс предварительно определяли при использовании раствора, содержащего весовое количество  $^{99}\text{Tc}$ . Для приготовления этого раствора навеску  $^{99}\text{TcO}_2$  (8.7 мг) растворяли в растворе, содержащем стехиометрическое количество NaOH (330 мкл 0.2 М раствора) и двукратный избыток  $\text{H}_2\text{O}_2$  для получе-

ния пертехнетата натрия; концентрация  $^{99}\text{Tc(VII)}$  в полученном растворе составляла  $2 \times 10^{-3}$  М. Затем в суспензию НА вносили аликвоты приготовленного раствора Тс(VII) и раствора  $\text{SnCl}_2$  с различной концентрацией металла так, чтобы объем раствора с pH 6 составлял 2 мл. Фазы разделяли центрифугированием в течение 15 мин при 15000 g. Соотношение Sn : Тс, необходимое для количественного восстановления технеция в полученном растворе, определяли спектрофотометрически по отсутствию характерных пиков Тс(VII) при 245 и 290 нм.

Изучение десорбции  $^{99m}\text{Tc(VII)}$  и  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  с различных образцов НА проводили с использованием физиологического раствора (0.9% NaCl), а также растворов ФБ и ФБ, содержащего 40 г/л бычьего сывороточного альбумина (БСА). Для этого образцы НА с сорбированным  $^{99m}\text{Tc(VII)}$  или  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  приводили в контакт с указанными растворами при перемешивании.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами изучена сорбция  $^{99,99m}\text{Tc(VII)}$  и  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  образцами НА, НА–Н, НА– $\text{NH}_2$  и НА–COOH, а также исследована устойчивость полученных конъюгатов  $^{99m}\text{Tc(VII)}$  и  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  с использованными образцами НА в модельных биологических средах.

**Исследование сорбционного поведения  $^{99}\text{Tc(VII)}$  и  $^{99m}\text{Tc(VII)}$ .** Изучена сорбция  $^{99m}\text{Tc(VII)}$  из водного раствора с pH 6 различными образцами НА при 25°C и соотношении  $m/V = 100$  мкг/мл. Установлено, что равновесное распределение  $^{99m}\text{Tc(VII)}$  в случае НА, НА–Н и НА– $\text{NH}_2$  достигается практически за 5 мин, и при этом НА–Н сорбирует до 65–70% Тс, а НА и НА– $\text{NH}_2$  – около 50 % (рис. 1), тогда как на НА–COOH сорбция  $^{99m}\text{Tc(VII)}$  не обнаружена даже в течение 60 мин. Для образца НА–Н увеличение сорбции  $^{99m}\text{Tc(VII)}$  в сравнении с исходным НА может быть связано с увеличением  $\zeta$ -потенциала поверхности этого сорбента, что способствует более прочному удерживанию пертехнетат-ионов. Что касается образцов НА– $\text{NH}_2$ , то известно, что первичная аминогруппа способна протонироваться и давать положительный заряд поверхности, за счет которого возможна сорбция пертехнетат-ионов при pH 1–9 [31], однако нами не наблюдалось преимущество в сорбционной способности НА– $\text{NH}_2$  по сравнению с исходным НА.

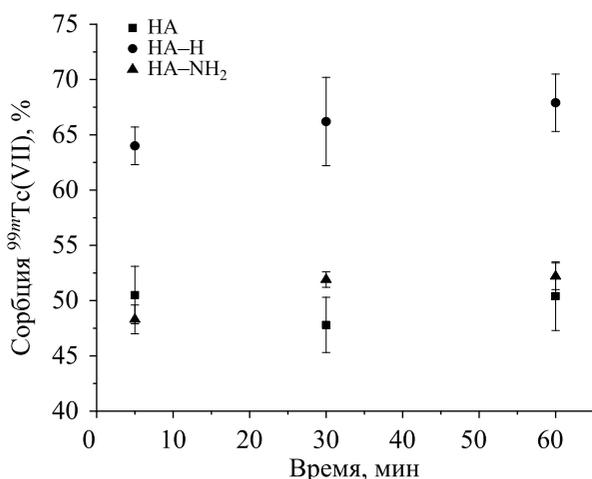


Рис. 1. Сорбция <sup>99m</sup>Tc(VII) различными НА из водной среды с рН 6 при 25°C при соотношении  $m/V$  100 мкг/мл.

Известно, что степень сорбции элементов зависит от отношения массы сорбента к объему раствора. Зависимость сорбции <sup>99m</sup>Tc(VII) из водных растворов с рН 6 при 25°C от соотношения  $m/V$  исследовали на примере образцов НА, НА–Н, НА–NH<sub>2</sub>, полученные данные приведены на рис. 2. Из данных рис. 2 видно, что для всех образцов НА величина сорбции при соотношении  $m/V$  50 и 100 мкг/мл в условиях равновесия отличается незначительно. В то же время при увеличении  $m/V$  до 500 мкг/мл наблюдается рост сорбции до значений около 70% для НА и НА–NH<sub>2</sub> и 82 % для НА–Н.

Изучение механизма сорбции <sup>99</sup>Tc(VII) проводили при использовании образцов НА, НА–Н и НА–NH<sub>2</sub>. Экспериментальные данные по изотермам сорбции <sup>99</sup>Tc(VII) на исследуемых образцах представлены на рис. 3, а; при этом для математического описания статического равновесия, устанавливающегося в процессе сорбции, приме-

Таблица 2. Параметры изотерм сорбции <sup>99</sup>Tc(VII) исходными и модифицированными НА по моделям Фрейндлиха и Ленгмюра

Параметр	НА	НА–Н	НА–NH <sub>2</sub>
Изотермы Фрейндлиха			
$K_f$ , мг <sup>1-n</sup> ·л <sup>n</sup> /г	5.0	5.2	4.1
$n$	1.37	1.7	1.4
$R^2$	0.992	0.928	0.951
Изотермы Ленгмюра			
$q_{max}$ , мг/г	8.3	5.3	5.5
$b$ , л/мг	1.24	4.2	1.9
$R^2$	0.991	0.995	0.992

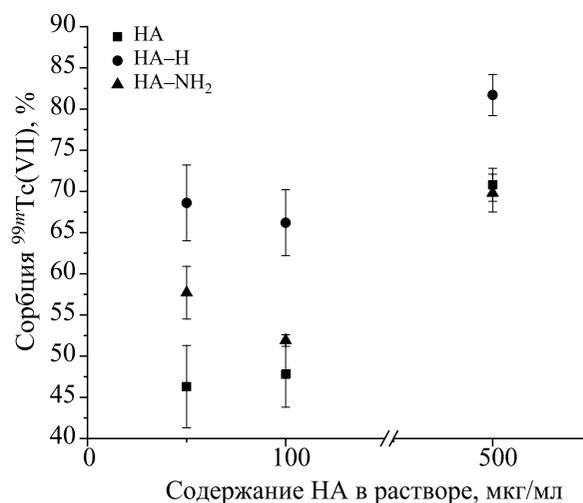


Рис. 2. Зависимость сорбции <sup>99m</sup>Tc(VII) из водных растворов с рН 6 при 25°C от соотношения  $m/V$ .

нены модели Фрейндлиха (рис. 3, б) и Ленгмюра (рис. 3, в). Параметры изотерм вычисляли по формулам (4) и (5) соответственно

$$\lg q_e = \lg K_f + \frac{1}{n} \lg C_e, \quad (4)$$

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{b \cdot q_{max}} + \frac{1}{q_{max}} C_e, \quad (5)$$

где  $q_e$  – равновесная концентрация <sup>99</sup>Tc в твердой фазе (мг/г);  $C_e$  – равновесная концентрация <sup>99</sup>Tc в жидкой фазе (мг/л);  $q_{max}$  – максимальная адсорбционная емкость (мг/г);  $b$  – константа, связанная с аффинностью адсорбционных центров и энергией адсорбции (л/мг);  $K_f$  (мг<sup>1-n</sup>·л<sup>n</sup>/г) и  $n$  – константы, связанные с интенсивностью адсорбции и адсорбционной емкостью соответственно.

Рассчитанные константы, относящиеся к адсорбционной емкости и коэффициентам адсорбционного равновесия, а также коэффициенты корреляции приведены в табл. 2. Из рис. 3, б, в видно, что изотерма сорбции <sup>99</sup>Tc(VII) исходными НА, имеющими на поверхности полифункциональный слой химических групп, хорошо описывается обеими рассмотренными моделями сорбции, что может говорить о незначительном влиянии различия энергии связи адсорбционных центров, а изотерма сорбции образцами НА–Н и НА–NH<sub>2</sub> – моделью Ленгмюра, что обусловлено унификацией функциональных групп на При изучении устойчивости приготовленных конъюгатов <sup>99m</sup>Tc(VII) с образцами НА, НА–Н и НА–NH<sub>2</sub> в среде 0.9% NaCl при 25°C установлено, что в данной среде происходит количественная десорбция <sup>99m</sup>Tc(VII) со всех об-

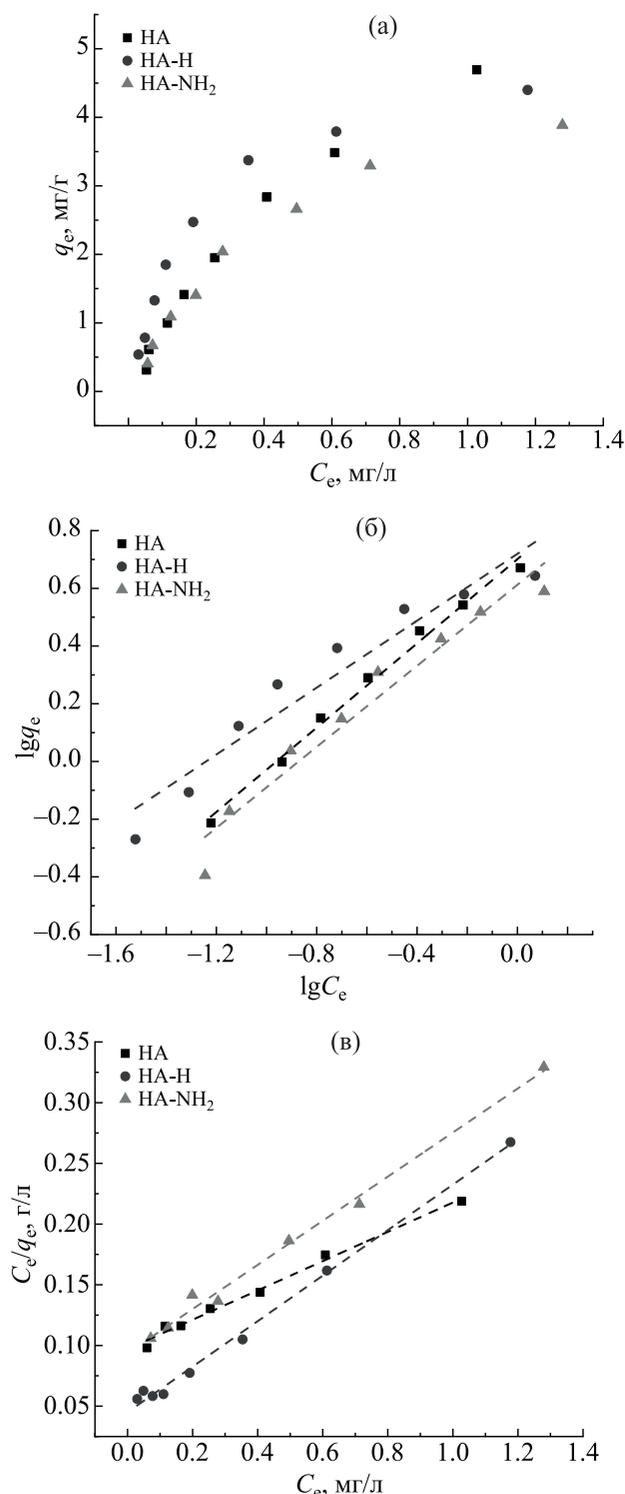


Рис. 3. Изотермы сорбции  $^{99}\text{Tc(VII)}$  исходными и модифицированными НА (а) и их представление согласно моделям Фрейндлиха (б) и Ленгмюра (в).

разцов за 30 мин. Эти результаты свидетельствует о слабых электростатических взаимодействиях между поверхностью исследованных НА и пер-

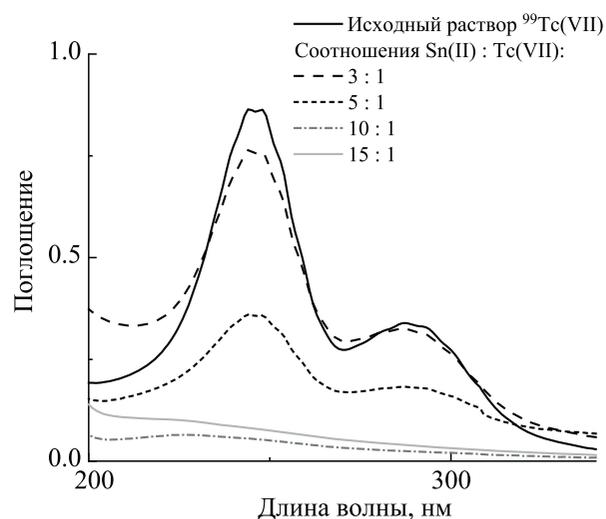


Рис. 4. Спектры поглощения растворов  $^{99}\text{Tc(VII)}$  в зависимости от соотношения исходных концентраций  $\text{Sn(II)} : \text{Tc(VII)}$ . Исходная концентрация  $^{99}\text{Tc(VII)} \times 10^{-3}$  М.

технетат-ионами. К тому же, видимо, десорбция  $^{99m}\text{Tc(VII)}$  может быть обусловлена снижением положительного  $\zeta$ -потенциала поверхности НА в среде физиологического раствора, как было ранее продемонстрировано в работе [32]. Вероятно, устойчивость синтезированных конъюгатов технеция с НА в биологических средах может быть повышена путем введения дополнительных комплексообразующих веществ, связывающих пертехнетат-ионы с НА, или проведением дополнительного модифицирования поверхности НА для обеспечения ее высокого положительного заряда в солевых средах.

**Исследование сорбционного поведения  $^{99m}\text{Tc(IV)}$ .** Форму  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  получали из элюата генератора  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  путем восстановления  $^{99m}\text{Tc(VII)}$  двухвалентным оловом. Предварительно были определены оптимальные условия получения  $\text{Tc(IV)}$ ; эти исследования проводили с использованием долгоживущего изотопа  $^{99}\text{Tc}$ . Полноту восстановления  $\text{Tc(VII)}$  до  $\text{Tc(IV)}$  определяли спектрофотометрически по изменению интенсивности светопоглощения при длинах волн семивалентного технеция при различных отношениях содержания  $\text{Sn(II)}$  и  $\text{Tc(VII)}$ . Спектрофотометрические данные по изменению светопоглощения раствора  $\text{Tc(VII)}$  приведены на рис. 4. Как видно из полученных данных, практически полное исчезновение поглощения  $\text{Tc(VII)}$  при длинах волн 245 и 290 нм свидетельствует о его количественном восстановлении до состояния  $\text{Tc(IV)}$ , которое достигается при соотношении концентраций  $\text{Sn(II)} :$

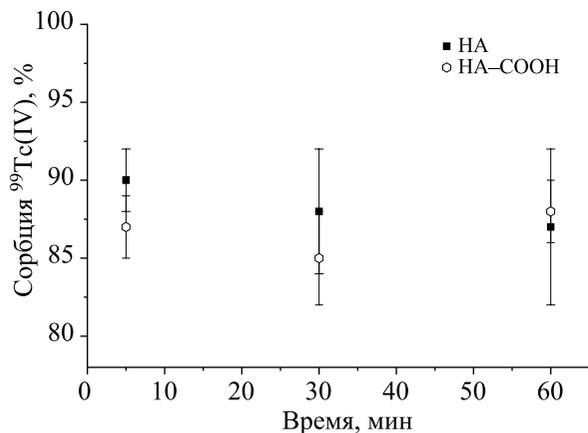


Рис. 5. Сорбция  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  образцами НА и НА-СООН в фосфатно-солевом буфере при  $25^\circ\text{C}$  и  $m/V$  100 мкг/мл.

$\text{Tc(VII)}$  не менее 10 : 1. Таким образом, в последующих экспериментах по изучению сорбционного поведения  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  использовали данное соотношение.

Исследована сорбция  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  из раствора ФБ с рН 7.3 при соотношении  $m/V$  100 мкг/мл и  $25^\circ\text{C}$  образцами НА и НА-СООН (рис. 5), содержащими максимальное количество карбоксильных групп среди изученных образцов НА (по данным табл. 1). При этом было также установлено, что в отсутствие НА при добавлении  $^{99m}\text{Tc}$  наличие олова в растворе не изменяет распределение  $^{99m}\text{Tc}$  при центрифугировании. Из приведенных на рис. 5 данных видно, что НА и НА-СООН сорбируют около 90%  $^{99m}\text{Tc(IV)}$ , а равновесное распределение  $\text{Tc}$  достигается за 5 мин. Это предположительно связано с тем, что катионы  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  в растворе прочно связываются с карбоксильными группами по механизму хемосорбции.

Данные о влиянии отношения  $m/V$  на эффективность сорбции  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  образцами НА и НА-СООН приведены на рис. 6. Показано, что при увеличении соотношения  $m/V$  от 10 до 100 мкг/мл для обоих изученных образцов наблюдается незначительный рост сорбции (в пределах 10%), и в случае 100 мкг/мл сорбция  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  составляет около 90%.

При изучении десорбции  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  с образцов НА и НА-СООН раствором БСА в ФБ установлено, что степень десорбции  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  для обоих образцов не превышает 5% за 24 ч при  $37^\circ\text{C}$ . Таким образом, при изучении десорбции в модельном растворе среды крови человека показано, что при введении в организм конъюгаты  $^{99m}\text{Tc(IV)}@\text{НА}$  и

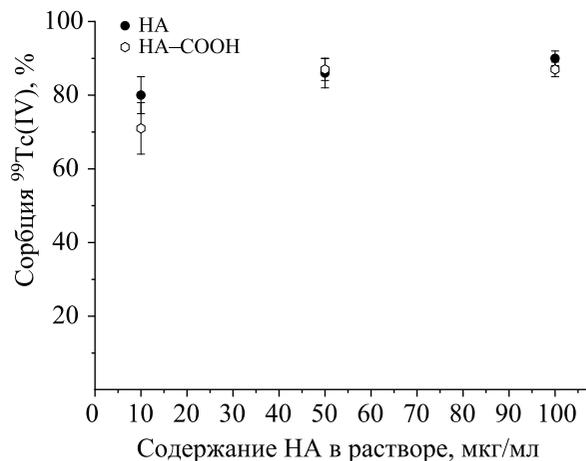


Рис. 6. Сорбция  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  в фосфатно-солевом буфере при  $25^\circ\text{C}$  при различных отношениях  $m/V$ .

$^{99m}\text{Tc(IV)}@\text{НА-СООН}$  предположительно будут устойчивы и могут быть использованы для адресной доставки  $^{99m}\text{Tc}$ .

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать следующее заключение: наибольшая сорбция  $^{99m}\text{Tc(VII)}$  наблюдается на НА, НА-Н и НА- $\text{NH}_2$ , однако при контакте изученных образцов с 0.9%-ным раствором  $\text{NaCl}$  наблюдается количественная десорбция  $^{99m}\text{Tc(VII)}$ . В то же время  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  сорбируется образцами НА и НА-СООН на 90%, и при этом полученные конъюгаты устойчивы в среде БСА в ФБ в течение 24 ч. В этой связи более перспективно для адресной доставки  $^{99m}\text{Tc}$  использовать  $^{99m}\text{Tc(IV)}$ , который можно получать в элюате генератора  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  путем восстановления  $^{99m}\text{Tc(VII)}$  до  $^{99m}\text{Tc(IV)}$  двухвалентным оловом. Для определения оптимальных условий применения изученных конъюгатов  $\text{Tc(IV)}$  с НА в составе радиофармпрепаратов необходимо дальнейшее исследование устойчивости таких конъюгатов *in vivo*.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят НИФХИ им. Л.Я. Карпова (Россия) за предоставленную возможность использовать генератор  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ .

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-13-00413).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Nuclear Association. Radioisotopes in Medicine [Electronic resource]. 15.05.2020. URL: <http://www.world-nuclear.org/>.
2. Schwochau K. Technetium: Chemistry and Radiopharmaceutical Applications. Wiley, 2000. 458 p.
3. Blower P.J. // Dalton Trans. 2015. Vol. 44, N 11. P. 4819.
4. Daňo M., Víglašová E., Galamboš M., Rajec P., Novák I. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2017. Vol. 314, N 3. P. 2219.
5. Wang Y., Gao H., Yeredla R., Xu H., Abrecht M. // J. Colloid Interface Sci. 2007. Vol. 305, N 2. P. 209.
6. Rajec P., Galamboš M., Daňo M., Roszkopfová O., Čaplovičová M., Hudec P., Horňáček M., Novák I., Berek D., Čaplovič L. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2015. Vol. 303, N 1. P. 277.
7. Petrović Đ., Đukić A., Kumrić K., Babić B., Momčilović M., Ivanović N., Matović L. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2014. Vol. 302, N 1. P. 217.
8. Romanchuk A.Y., Slesarev A.S., Kalmykov S.N., Kossynkin D.V., Tour J.M. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2013. Vol. 15, N 7. P. 2321.
9. Rojas S., Gispert J.D., Martín R., Abad S., Menchón C., Pareto D., Víctor V.M., Álvaro M., García H., Herance J.R. // ACS Nano. 2011. Vol. 5, N 7. P. 5552.
10. Garashchenko B.L., Dogadkin N.N., Borisova N.E., Yakovlev R.Y. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2018. Vol. 318, N 3. P. 2415.
11. Jeon J. // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20, N 9. Article 2323.
12. Kamkaew A., Ehlerding E.B., Cai W. // Radiopharm. Chem. 2019. P. 187.
13. Qi W., Li Z., Bi J., Wang J., Wang J., Sun T., Guo Y., Wu W. // Nanoscale Res. Lett. 2012. Vol. 7. P. 1.
14. Peltek O.O., Muslimov A.R., Zyuzin M. V., Timin A.S. // J. Nanobiotechnology. BioMed Central. 2019. Vol. 17, N 1. P. 1–34.
15. Chen L., Zhong X., Yi X., Huang M., Ning P., Liu T., Ge C., Chai Z., Liu Z., Yang K. // Biomaterials. 2015. Vol. 66. P. 21.
16. Zhang S., Yang K., Feng L., Liu Z. // Carbon. 2011. Vol. 49, N 12. P. 4040.
17. Vardharajula S., Ali S.Z., Tiwari P.M., Eroğlu E., Vig K., Dennis V.A., Singh S.R. // Int. J. Nanomedicine. 2012. Vol. 7. P. 5361.
18. Hartman K.B., Hamlin D.K., Wilbur D.S., Wilson L.J. // Small. 2007. Vol. 3, N 9. P. 1496.
19. Rosenblat T.L., McDevitt M.R., Mulford D.A., Pandit-Taskar N., Divgi C.R., Panageas K.S., Heaney M.L., Chanel S., Morgenstern A., Sgouros G. // Clin. Cancer Res. 2010. Vol. 16, N 21. P. 5303.
20. Hong S.Y., Tobias G., Al-Jamal K.T., Ballesteros B., Ali-Boucetta H., Lozano-Perez S., Nellist P.D., Sim R.B., Finucane C., Mather S.J. // Nat. Mater. 2010. Vol. 9, N 6. P. 485n.
21. Schrand A.M., Hens S.A.C., Shenderova O.A. // Crit. Rev. Solid State Mater. Sci. 2009. Vol. 34, N 1–2. P. 18.
22. Yang K., Zhu L., Xing B. // Environ. Sci. Technol. 2006. Vol. 40, N 6. P. 1855.
23. Chow E.K., Zhang X.Q., Chen M., Lam R., Robinson E., Huang H., Schaffer D., Osawa E., Goga A., Ho D. // Sci. Transl. Med. 2011. Vol. 3, N 73. Article 73ra21.
24. Li Y., Tong Y., Cao R., Tian Z., Yang B., Yang P. // Int. J. Nanomedicine. 2014. Vol. 9, N 1. P. 1065.
25. Shenderova O.A., McGuire G.E. // Biointerphases. 2015. Vol. 10, N 3. P. 030802.
26. Edgington R., Spillane K.M., Papageorgiou G., Wray W., Ishiwata H., Labarca M., Leal-Ortiz S., Reid G., Webb M., Foord J. // Sci. Rep. 2018. Vol. 8, N 1. P. 728.
27. Chauhan S., Jain N., Nagaich U. // J. Pharm. Anal. 2020. Vol. 10, N 1. P. 1.
28. Paquette J., Lawrence W.E. // Can. J. Chem. 1985. Vol. 63, N 9. P. 2369.
29. Kazakov A.G., Garashchenko B.L., Yakovlev R.Y., Vinokurov S.E., Kalmykov S.N., Myasoedov B.F. // Diam. Relat. Mater. 2020. Vol. 104. P. 107752.
30. Motaleb M.A. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2007. Vol. 272, N 1. P. 95.
31. Hercigonja R. V., Maksin D.D., Nastasović A.B., Trifunović S.S., Glodić P.B., Onjia A.E. // J. Appl. Polym. Sci. 2012. Vol. 123, N 2. P. 1273.
32. Petrova N., Zhukov A., Gareeva F., Koscheev A., Petrov I., Shenderova O. // Diam. Relat. Mater. 2012. Vol. 30. P. 62.