

В. ТРУСОВА,<sup>1</sup> І. КАРНАУХОВ,<sup>2</sup> А. ЗЕЛІНСЬКИЙ,<sup>2</sup> Б. БОРЦ,<sup>2</sup> І. УШАКОВ,<sup>2</sup>  
Л. СИДЕНКО,<sup>2</sup> Г. ГОРБЕНКО<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна,  
відділ медичної фізики та біомедичних нанотехнологій

(Пл. Свободи, 4, Харків 61022; e-mail: valerija.trusova@karazin.ua)

<sup>2</sup> Національний науковий центр "Харківський фізико-технічний інститут", НАН України  
(Вул. Академічна, 1, Харків 61108)

## ТЕХНЕЦІЙ-99М: НОВИЙ ПОГЛЯД З ТОЧКИ ЗОРУ НАНОМАТЕРІАЛІВ

УДК 539

*Радіомаркування наноматеріалів за допомогою технецію-99м (<sup>99m</sup>Tc) виокремлюється як перспективна стратегія, що інтегрує переваги нанотехнологій та ядерної медицини для діагностичних та терапевтичних застосувань. Дана робота має на меті надати всебічний огляд сучасного стану у сфері радіомаркування наноматеріалів за допомогою <sup>99m</sup>Tc. Дослідження охоплює методи синтезу, механізми маркування, біологічні застосування, фізико-хімічні характеристики та клінічні застосування наноматеріалів, мічених <sup>99m</sup>Tc. Розглядаються різноманітні категорії наноматеріалів, включно з органічними та неорганічними наночастинками, ліпідними та білковими наносистемами, а також різними карбоновими наноматеріалами. Крім того, в огляді звернено увагу на виклики, притаманні цій галузі, такі як стабільність радіомітки, потенційна токсичність наноматеріалів та регуляторні аспекти. Обговорено також перспективні напрямки для розвитку досліджень у сфері наноматеріалів, мічених <sup>99m</sup>Tc.*

**Ключові слова:** наноматеріали, терагностика, технецій, наномедицина, радіомаркування.

### 1. Вступ

У сучасному ландшафті медичних досліджень і охорони здоров'я зближення ядерної медицини та нанотехнологій породило появу новаторського рубежу, відомого як ядерна наномедицина [1]. Ця галузь, що саме зароджується, означає зміну парадигми, поєднуючи точність ядерної медицини з адаптивністю та специфікою нанотехнологій, і відкриває нову епоху діагностичних і терапевтичних методів. Ядерна медицина, яка спочатку була зосереджена на макроскопічній візуалізації, протягом десятиліть розвивалася, щоб досліджувати тонкощі молекулярних процесів в організмі людини [2]. Використовуючи радіоіндикатори та передові технології візуалізації, такі як однофотонна емісійна

комп'ютерна томографія (ОФЕКТ)<sup>1</sup> і позитронно-емісійна томографія (ПЕТ), ядерна медицина полегшує клініцистам дослідження активності клітин, розкриваючи молекулярну етіологію захворювань [3]. Еволюція ядерної медицини проклала шлях до більш персоналізованого та точного підходу до діагностики та лікування.

Паралельно сфера нанотехнологій переживає відродження, використовуючи унікальні властивості матеріалів на наномасштабному рівні [4, 5]. Наноматеріали з їх керованими характеристиками та багатофункціональністю стали ключовими гравцями в різноманітних наукових галузях. Ці матеріали, часто менші за 100 нм, виявляють відмінні фізичні та хімічні властивості, що робить їх кандидатами для цільового постачання ліків, покращення візуалізації та застосування в терапії.

Інтеграція ядерної медицини та нанотехнологій, що позначається терміном ядерна наномедицина, являє собою синергію, яка використовує

Цитування: Трусова В., Карнаушов І., Зелінський А., Борц Б., Ушаков І., Сиденко Л., Горбенко Г. Технецій-99м: новий погляд з точки зору наноматеріалів. *Укр. фіз. журн.* 69, № 9, 644 (2024).

© Видавець ВД "Академперіодика" НАН України, 2024. Стаття опублікована за умовами відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

644

<sup>1</sup> Перелік скорочень див. у Додатку.

сильні сторони обох сфер. Наноматеріали з радіоактивною міткою, розроблені для конкретних клінічних застосувань, забезпечують новий рівень точності молекулярної візуалізації та терапевтичних втручань [6–8]. Ця інтеграція обіцяє подолання традиційних обмежень щодо чутливості, специфічності та терапевтичної ефективності, таким чином революціонізує загальну картину медичних втручань.

В основі ядерної наномедицини лежить концепція тераностики, що втілює подвійну функціональність діагностики та терапії в межах однієї платформи [9]. Тераностичні агенти, які часто складаються з радіоактивно мічених наноматеріалів, є універсальним інструментарієм для клініцистів. Вони дозволяють не тільки неінвазивну візуалізацію молекулярних процесів, а й цілеспрямовану доставку корисної терапевтичної навіски до певних місць, що сприяє більш персоналізованій та ефективній парадигмі лікування [10–12].

Значна кількість радіонуклідів була інтегрована в різні наноплатформи, відкриваючи можливості для цільової молекулярної візуалізації, раннє виявлення захворювань і розвиток персоналізованої стратегії лікування [13–18]. Серед них – технецій-99м ( $^{99m}\text{Tc}$ ), відомий як потужний радіофармацевтичний препарат з ідеальними ядерними характеристиками, що робить його особливо придатним для широкого спектра застосувань, пов'язаних з візуалізацією [19–22]. Його відносно короткий період напіврозпаду (приблизно шість годин) відповідає потребам діагностичної візуалізації, забезпечуючи своєчасний збір даних без тривалого опромінення пацієнтів. Цей оптимальний період напіввиведення має вирішальне значення для сценаріїв, які вимагають швидкої візуалізації, що забезпечує розуміння складних біологічних процесів у реальному часі.

Одна з помітних переваг технецію полягає в його універсальності для різних методів візуалізації. Гамма-випромінювання  $^{99m}\text{Tc}$  розширює його застосування за межі ОФЕКТ, уможливаючи мультимодальну візуалізацію, що підвищує точність діагностики. Ця адаптивність має ключове значення для розширення діапазону діагностики та задоволення різноманітних клінічних вимог [22]. Широка доступність технецію-99м ще більше зміцнює його позицію як преференційного радіонукліда.

Спектр випромінювання  $^{99m}\text{Tc}$ , що характеризується гамма-променями низьких енергій, сприяє зниженню дози радіаційного опромінення як для пацієнтів, так і для медичного персоналу. Це міркування щодо безпеки покращує загальний профіль діагностичних процедур, узгоджуючи їх із сучасними стандартами охорони здоров'я.

Крім того, хімічні властивості  $^{99m}\text{Tc}$  полегшують прості процедури маркування різними наноматеріалами. Ця сумісність забезпечує ефективну та надійну інтеграцію, зберігаючи структурну та функціональну цілісність наносистем. Безпроблемне включення технецію в наноматеріали ще більше підкреслює його позицію як найкращого вибору для ядерної медицини.

Представленою роботою ми розпочинаємо поглиблене вивчення складних молекулярних процесів, пов'язаних із радіомаркуванням наноматеріалів за допомогою технецію-99м, розкриваючи його значний потенціал для діагностики захворювань, моніторингу ефективності лікування та формулювання персоналізованих терапевтичних стратегій. Наше дослідження буде орієнтуватися на основоположні принципи, які підкреслюють цей підхід, та на глибоке вивчення складностей, притаманних процедурам радіомаркування. Крім того, ми розглянемо різноманітні програми, які поширюються як на різні галузі медицини, такі як онкологія, кардіологія та неврологія, так і далеко за її межами.

## 2. Хімічні та радіохімічні властивості $^{99m}\text{Tc}$

За останні чотири десятиліття радіофармацевтичні препарати на основі технецію-99м ( $^{99m}\text{Tc}$ ) стали незамінними інструментами в діагностиці різноманітних захворювань. Наразі в цій галузі існує вражаюче розмаїття понад сотні сполук на основі  $^{99m}\text{Tc}$  для використання в ядерній медицині, які разом становлять майже 80% стандартних клінічних процедур ядерної медицини [21]. Широке використання радіофармацевтичних препаратів з  $^{99m}\text{Tc}$  можна пояснити чудовими властивостями ядерного розпаду цього ізотопу. Серед них – фізичний період напіврозпаду 6,03 год і випромінювання чистого  $\gamma$ -випромінювання з енергією 140 кеВ.

Ключовим фактором широкого використання радіофармацевтичних препаратів на основі  $^{99m}\text{Tc}$  є генератор  $^{99m}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ , який виконує багато ва-

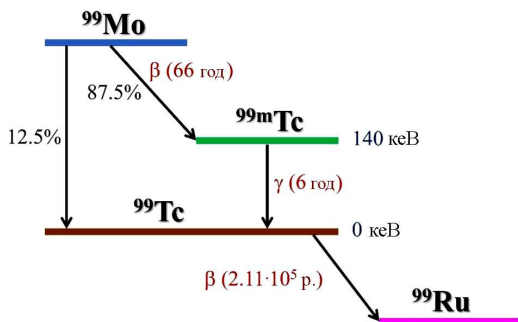


Рис. 1. Схема продукування технецію-99м

жливих функцій [22]. По-перше, він полегшує доставляння цих препаратів до географічно віддаленого медичного устаткування, забезпечуючи доступність цих життєво важливих інструментів діагностики. По-друге, він дозволяє трансформувати радіоактивний метал у різні ступені окислення, розширюючи сферу координаційної хімії та створюючи різноманітні радіофармацевтичні препарати. Крім того, пряме відновлення ліофілізованого набору спрощує процес приготування, що робить радіофармацевтичні препарати на основі  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  дуже зручними для клінічного застосування [23]. Крім того, ці препарати мають дуже низьку ймовірність побічних ефектів порівняно з іншими контрастними речовинами, що підвищує їх безпеку в медичній практиці.

Однією із найпереконливіших характеристик радіонуклідів металів, таких як  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , є їх універсальність в утворенні комплексів із різними лігандами, включаючи біологічні макромолекули, моноклональні антитіла, малі пептиди, наночастинки тощо. Ця властива їм гнучкість дозволяє дослідникам і клініцистам створювати різноманітні комплекси, спрямовані на конкретні діагностичні або терапевтичні цілі. По суті, здатність  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  брати участь у координаційній хімії з таким розмаїттям лігандів становить першочергову перевагу, що сприяє постійному прогресу радіофармацевтичних розробок.

Технецій, який позначається як елемент 43, став відомим науковцям у 1937 році, коли Perrier та Segrè знайшли його у зразку молибдену, що зазнав опромінення дейтронами [24]. Це велике відкриття стало першим випадком штучного синтезу невідомого раніше елемента. Назва "технецій" походить від грецького "τεχνηστος", що означає "штучний".

Наше розуміння технецію поліпшилося в 1939 році, коли Segrè та Seaborg спостерігали перетворення молибдену-98 під час опромінення повільними нейтронами з утворенням  $^{99}\text{Tc}$  через розпад метастабільного ізомеру  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  [26]. Згодом дослідники виявили загалом 21 ізотоп технецію, починаючи від  $^{90}\text{Tc}$  до  $^{110}\text{Tc}$ . Серед цих ізотопів  $^{110}\text{Tc}$  має найкоротший період напіврозпаду, лише 0,86 с, тоді як  $^{97}\text{Tc}$  має найдовший період напіврозпаду у приблизно 2,6 мільйонів років. Важливо відзначити, що всі ізотопи технецію є радіоактивними за своєю природою.

Ізотоп  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  класифікується як метастабільний ядерний ізомер, що позначається літерою «m» після масового числа. Ядерні ізомери мають ядра у більш високому енергетичному стані, ніж основний стан [26]. На рис. 1 показано схему розпаду для  $^{99}\text{Mo}$ : 12,5% розпадів відбувається через бета-випромінювання з утворенням  $^{99}\text{Tc}$ , а в решті 87,5% розпадів продукується  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Приблизно 13% розпадів  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  приводять до створення ізоотопу  $^{99}\text{Tc}$  з довгим періодом напіврозпаду  $2,11 \cdot 10^5$  років. Розпад  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  до  $^{99}\text{Tc}$  супроводжується гамма-випромінюванням, тоді як наступний розпад  $^{99}\text{Tc}$  до  $^{99}\text{Ru}$  включає випромінювання  $\beta$ -частинки.

Загалом, пертехнетат  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  вважається найзручнішим вихідним матеріалом для синтезу сполук на основі  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . В основному це так завдяки його прямому отриманню з генератора  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  [27]. Щоб ввести  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  в біомолекули, окис  $\text{TcO}_4^-$  необхідно відновити від початкового ступеня окислення +7 до нижчого ступеня окислення [28]. Ключові ступені окислення для розробки радіофармацевтичних препаратів на основі  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  дорівнюють +5, +3 і +1 [29]. Отриманий ступінь окислення  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  залежить від різних факторів, що включають тип і пропорцію відновника, наявність доступних лігандів, рівні кисню та конкретні умови реакції під час синтезу. З огляду на його короткий період напіврозпаду (приблизно 6 год), дуже доцільно завершити синтез радіофармацевтичних препаратів протягом 30 хв. Виконання цих умов має вирішальне значення, оскільки ін'єкція суміші різних видів  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  може послабити органоспецифічність і збільшити дозу опромінення для пацієнта [30]. Тим не менш, незважаючи на короткий період напіввиведення,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  забезпечує достатньо часу для приготування радіо-

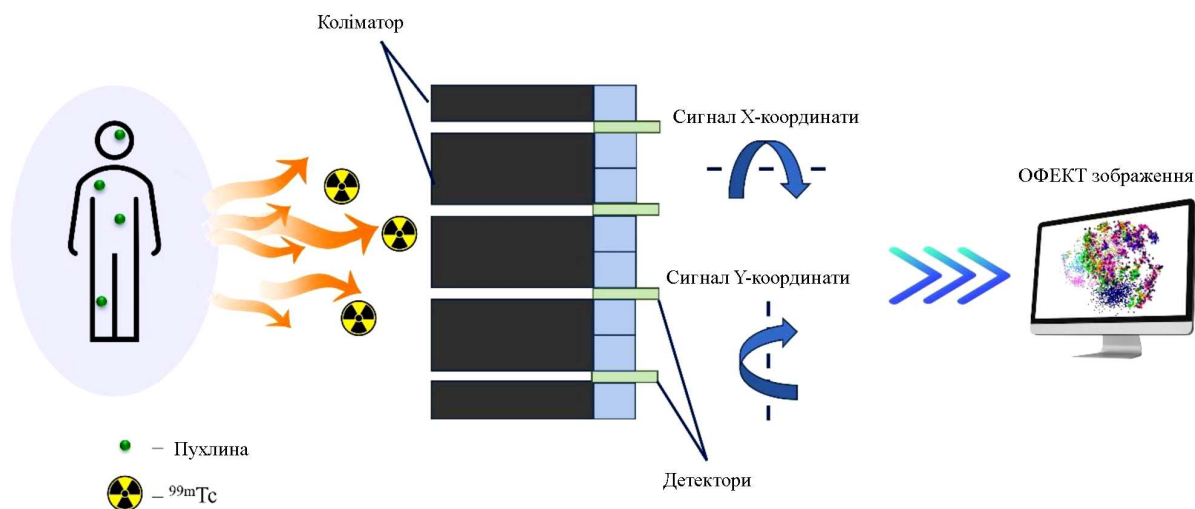


Рис. 2. Принципова схема сканування методом ОФЕКТ

фармацевтичних препаратів і отримання цінних зображень без надмірного радіаційного навантаження на організм пацієнта. Крім того, монохроматичні фотони з енергією 140 кеВ, що випромінюються  $^{99m}\text{Tc}$ , легко вловлюються та кількісно визначаються, що дозволяє отримати зображення з високою просторовою роздільною здатністю [31].

Завдяки своїм сприятливим ядерним властивостям і універсальності технецій-99m широко використовується в різних методах візуалізації в ядерній медицині, зокрема в ОФЕКТ. ОФЕКТ – це неінвазивний метод ядерної візуалізації, який використовується в медичній діагностиці для дослідження функціональної активності різних органів в організмі [32]. Він забезпечує тривимірні зображення, що дозволяє отримати уявлення про функції, кровотік і метаболічні процеси органів і тканин. ОФЕКТ є особливо цінним у діагностиці та лікуванні різних захворювань і станів.

Коротко кажучи, процедура ОФЕКТ візуалізації передбачає наступний алгоритм (рис. 2). Перед ОФЕКТ скануванням пацієнту вводять радіофармацевтичний препарат, який містить радіоактивний індикатор  $^{99m}\text{Tc}$ , приєднаний до молекули носія, яка діє на певні тканини або органи [33]. Індикатор має накопичуватися в потрібній області організму, зокрема в серці, мозку, кістках або інших органах. Він випромінює  $\gamma$ -промені, які можуть бути виявлені гамма-камерою. Радіофарма-

цевтичний препарат циркулює через кровотік і накопичується в потрібній тканині або потрібному органі. Його розподіл залежить від специфічних властивостей радіоіндикатора та фізіологічних процесів організму. Після того, як радіофармацевтичний препарат накопичиться в цільовій зоні, пацієнта кладуть на стіл для сканування. Гамма-камера, яка здатна обертатися навколо пацієнта, використовується для виявлення гаммапроменів, випромінюваних радіофармацевтичним препаратом. Камера робить кілька зображень під різними кутами. Згодом ці зображення реконструюються, що дозволяє візуалізувати розподіл і концентрацію радіофармацевтичного препарату в організмі. Нарешті, ретельний аналіз створених ОФЕКТ зображень дозволяє проводити точну персоналізовану діагностику.

Табл. 1 містить зведений огляд радіофармацевтичних препаратів на основі  $^{99m}\text{Tc}$  і вказує відповідні застосування, хелатори та цільові локалізації [34–36]. Включення широкого спектра радіофармацевтичних препаратів служить для ілюстрації універсальності та постійного розвитку сполук на основі  $^{99m}\text{Tc}$  у галузі ядерної медицини.

Вибір відповідних радіофармацевтичних препаратів на основі  $^{99m}\text{Tc}$  має вирішальне значення при отриманні точної та цілеспрямованої візуалізації для різних медичних цілей. Оскільки галузь продовжує розвиватися, очікуються подальші дослідження та прогрес у розробці радіофармацевти-

**Таблиця 1. Радіофармацевтичні препарати на основі  $^{99m}\text{Tc}$ , які зазвичай використовуються в ядерній медицині**

Радіофармацевтичний засіб	Призначення/Застосування	Ціль/Локалізація	Діагностичне застосування
$^{99m}\text{Tc}$ -SestaMIBI	Візуалізація серця (перфузія міокарда)	Серце (міокард)	ОФЕКТ
$^{99m}\text{Tc}$ -Тетrafosмін	Візуалізація серця (перфузія міокарда)	Серце (міокард)	ОФЕКТ
$^{99m}\text{Tc}$ -Пентетат (DTPA)	Візуалізація нирок (гломерулярна фільтрація), візуалізація вентиляції (легенева інгаляція)	Нирки, легені (для дослідження легеневої вентиляції)	Динамічна сцинтиграфія, площинна візуалізація
$^{99m}\text{Tc}$ -Мергіатид (MAG3)	Візуалізація нирок (функція нирок, ренографія)	Нирки	Динамічна сцинтиграфія
$^{99m}\text{Tc}$ -гепатобіліарна імінодіоцтова кислота (HIDA)	Гепатобіліарна візуалізація	Печінка, жовчні шляхи	Площинна візуалізація
$^{99m}\text{Tc}$ -метилендіфосфонат (MDP)	Сцинтиграфія кісток	Кістки (для виявлення аномалій кісток)	" "
$^{99m}\text{Tc}$ -макроагрегований альбумін (MAA)	Візуалізація перфузії легень	Легені (для дослідження легеневої перфузії)	" "
$^{99m}\text{Tc}$ -екзаметазим (HMPAO)	Візуалізація мозку (церебральна перфузія)	Мозок (для дослідження церебрального кровотоку)	ОФЕКТ
$^{99m}\text{Tc}$ -сірчаний колоїд	Візуалізація печінки та селезінки	Печінка, селезінка	Площинна візуалізація
$^{99m}\text{Tc}$ -еритроцити	Візуалізація депо крові	Серцево-судинна система	" "
$^{99m}\text{Tc}$ -Дизофенін	Гепатобіліарна візуалізація	Печінка, жовчні шляхи	" "
$^{99m}\text{Tc}$ -пірофосфат	Візуалізація серця (інфаркт міокарда)	Серце (для виявлення інфаркту міокарда)	" "
$^{99m}\text{Tc}$ -мета-йод-бензил-гуанідин (MIBG)	Візуалізація нейроендокринних пухлин	Надиркові залози, симпатична нервова система	ОФЕКТ
$^{99m}\text{Tc}$ -Тілманосепт	Картування сторожових лімфатичних вузлів	Лімфатичні вузли	Площинна візуалізація
$^{99m}\text{Tc}$ -радіомічені антитіла	Цільова візуалізація раку	Специфічні ракові клітини	ОФЕКТ/ПЕТ

чних препаратів, що дозволить ще більше збагатити спектр діагностичних інструментів на основі  $^{99m}\text{Tc}$ .

### 3. Загальна характеристика та класифікація наноматеріалів, що використовуються в ядерній медицині

У царині ядерної медицини наноматеріали стали ключовими елементами, що вносять зміну парадигми в діагностичну візуалізацію, цільову терапію та доставку ліків [37, 38]. Їх унікальні характеристики, що ґрунтуються на нанорозмірах і індиві-

дуальних фізико-хімічних властивостях, роблять їх незамінними інструментами в складному ландшафті застосувань ядерної медицини. Наноматеріали, які зазвичай належать до діапазону розмірів від 1 до 100 нм, виявляють відмінні властивості, що виникають завдяки їх квантовому масштабу. Такий інтервал розмірів наноматеріалів приводить до великого відношення між їх площею поверхні та об'ємом, сприяючи покращеній взаємодії на молекулярному та клітинному рівнях. Однією з їх основних характеристик є можливість керування властивостями їх поверхні, що дозволяє модифіку-

вати їх для підвищення біосумісності, стабільності і здатності зв'язувати конкретні біомолекули [39].

Наноматеріали можна розділити на різні групи на основі їх розмірності, морфології, стану та хімічного складу. Незважаючи на різні запропоновані в літературі категорії наноматеріалів, їх загальноприйнята класифікація спирається на їх хімічне походження [40]. У цьому відношенні наноматеріали можна розділити на три основні групи [41]: 1) неорганічні наноматеріали (благородні та магнітні метали, неметали), 2) органічні біонаноматеріали (полімери та ліпіди), 3) наноматеріали на основі вуглецю.

Кожна група наноматеріалів характеризується власним набором плюсів і мінусів, і вибір відповідного підходу до наноматеріалів, радіоізотопів і радіомаркування диктується конкретною медичною метою. Відповідно, неорганічні наноматеріали виявляють високу стабільність і довговічність, велику площу поверхні та унікальні оптичні та каталітичні властивості [42]. Це робить їх цінними для медичної візуалізації та радіомаркування. В той самий час неорганічні наноматеріали можуть вимагати додаткових біосумісних покриттів і мати потенціал токсичності, що вимагає ретельного розгляду їх використання в біомедичних цілях.

Привабливість органічних наноматеріалів полягає в їх унікальних властивостях, таких як структурна, механічна та функціональна різноманітність, висока біосумісність і здатність до біологічного розкладання, мінімальна інвазивність і універсальність для інкапсуляції та доставки як радіоактивних міток, так і терапевтичних агентів. Крім того, органічні наноматеріали можна пристосувати для контрольованої доставки радіоіндикаторів, підвищуючи, таким чином, точність діагностики та лікування [43].

У той час як неорганічні наноматеріали зазвичай утворюються в результаті осадження неорганічних солей або відновлення іонів металів, органічні наноматеріали складаються з самоорганізованих органічних молекул, таких як ліпіди, білки або полімери, які утримуються разом відносно слабкими взаємодіями, за помітним винятком дендримерів, які являють собою поодинокі молекули [44]. Завдяки характеру цих взаємодій органічні наноматеріали є динамічними системами, які можуть зливатися, розширюватися та формувати більші архітектурні форми. На відміну від неорганічних наноматеріалів, розмір яких може становити кілька атомів, розмір деяких органічних наноматеріалів обмежений розмірами їх молекулярних складових.

Особливу увагу слід приділити також структурам на основі вуглецю завдяки їх вражаючим фізико-хімічним властивостям. Як результат, карбонові наноматеріали (КНМ) можуть демонструвати різні морфології з розмірностями від нуля до трьох. Атоми вуглецю в КНМ можуть демонструвати різні стани гібридизації, такі як  $sp^2$ - або  $sp^3$ -гібридизація [45, 46]. Це різноманітне сімейство охоплює різні структури, починаючи від нульвимірних прикладів, таких як карбонові квантові точки (ККТ) і фулерени, до одновимірних форм, таких як карбонові нанотрубки (КНТ) і карбонові нановолокна (КНВ), двовимірні листи (подібно графену) і навіть тривимірні структури, такі як карбонові наноалмази. Карбонові наноматеріали продемонстрували вражаючу потенцію у широкому спектрі застосувань від біомедицини до автомобільної промисловості [47, 48].

#### 4. Сучасні протоколи радіомаркування наноматеріалів за допомогою $^{99m}\text{Tc}$

Перший крок у розробці сучасних радіофармацевтичних препаратів на основі  $^{99m}\text{Tc}$  базується на хімічному спряженні комплексів технецію з бажаним наноматеріалом. Цей етап відомий як процедура маркування. У процесі вибору конкретного наноматеріалу для лікування клінічно серйозного захворювання головним завданням є визначення методу маркування. Процес маркування може значною мірою формувати поведінку біомолекули в біологічному контексті, тим самим впливаючи на кінцеву якість зображення та успіх діагностичної процедури. На відміну від традиційного маркування з використанням ПЕТ-радіонуклідів, таких як  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$  і  $^{123}\text{I}$ , в ОФЕКТ використовується більш складна мітка, яка є багатокомпонентною системою. Ця система складається з якогось перехідного металу, розташованого у центрі, та різних природно-зв'язаних груп, які усі разом утворюють "ядро" (рис. 3). Ці металеві фрагменти є хімічними структурами, які визначаються певним розташуванням атомів, зв'язаних із металевим центром, і керують створенням різноманітних координаційних комплексів різної молекулярної геометрії.

#### 4.1. Маркування за допомогою $^{99m}\text{Tc}$ -оксо ядра

Найпоширенішим технецієвим ядром, яке використовується в біо/нанофармацевтиці, є фрагмент  $^{99m}\text{Tc}$ -оксо  $[\text{TcO}(\text{H}_2\text{O})_4]^{3+}$  [49]. Як правило, комплекси, побудовані на цьому ядрі, демонструють пентакоординацію та приймають квадратну пірамідальну геометрію, при цьому оксогрупа, яка бере участь у  $\pi$ -зв'язку, знаходиться у вершині. Шестикоординовані  $\text{Tc}$ -оксосполуки є відносно рідкісними, насамперед через сильний транс вплив оксогрупи.

Стабільність і цілісність оксогрупи зберігаються завдяки внеску  $\pi$ - і  $\sigma$ -донорних атомів, що походять від аміно-, амідо- та тіолатних лігандів, а також тетрадентатних лігандів, що належать до координаційної категорії  $\text{N}_{4-x}\text{S}_x$  [50]. Ці ліганди демонструють дивовижну здатність створювати  $^{99m}\text{Tc}$ -оксокомплекси, які є значно стабільнішими у порівнянні з тими, що утворюються бідентатними лігандами. Ці сполуки можна синтезувати шляхом прямого відновлення  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат аніона в присутності хлориду олова, що є звичайним початковим кроком у виготовленні традиційних  $^{99m}\text{Tc}$ -радіофармацевтичних препаратів, або через реакцію обміну ліганду з  $[\text{Tc}^{99m}]\text{Tc}$ -глюкогептонатом [51].

#### 4.2. Ядро нітридо-технецію- $^{99m}$ для радіомаркування

Нітридокомплекси технецію  $[\text{TcN}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$  можна ідентифікувати за характерною одиницею

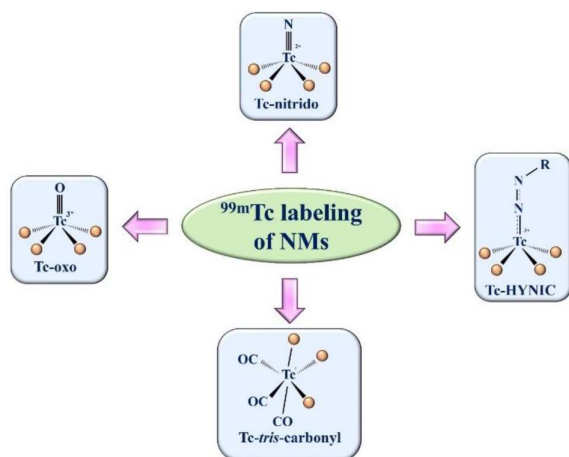


Рис. 3. Основні підходи до радіомаркування наноматеріалів за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$

множинного зв'язку  $[\text{Tc}\equiv\text{N}]$ . Нітридоатом азоту демонструє надійну здатність до донорства  $\pi$ -електронів. У випадках, коли він функціонує як кінцевий ліганд, фрагмент  $[\text{Tc}\equiv\text{N}]$  демонструє формальний потрійний зв'язок [52]. Цей потрійний зв'язок виникає внаслідок утворення одного  $\sigma$ -зв'язку та двох  $\pi$ -зв'язків, причому останні з'являються в результаті взаємодії між зайнятими  $p$ -орбітальми азоту та незайнятими  $4d$ -орбітальми металу, які проявляють необхідну симетрію. На відміну від синтезу оксокомплексів металів, де залишковий атом кисню лишається зв'язаним з металом після відновлення  $[\text{Tc}^{99m}]\text{NaTcO}_4$  у водному розчині, утворення нітридофрагмента робить необхідною реакцію між пертехнетатом і донором нітридоатомів азоту в присутності відновника [53]. Процес маркування за допомогою ядра нітриод- $^{99m}\text{Tc}$  простий, що дозволяє вносити значні модифікації, зберігаючи центральне ядро незмінним. Ліганди, приєднані до біомолекул, також прості та легкодоступні на комерційному ринку. Однак, однією з проблем є використання чутливих до повітря та потенційно шкідливих фосфінів [54].

#### 4.3. HYNIC маркування

2-гідразинонікотинава кислота (2-hydrazinonicotinic acid, HYNIC) була одним із найпопулярніших і найефективніших біфункціональних хелаторів, які використовувалися для радіомаркування за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$  [55]. Цей підхід до маркування використовується переважно для маркування наноматеріалів на основі пептидів/білків і нуклеїнових кислот [56]. HYNIC зазвичай приєднується до біомолекул шляхом утворення амідного зв'язку. В свою чергу, цей зв'язок встановлюється шляхом взаємодії бічних ланцюгів аміну всередині біомолекули з активними етерними похідними HYNIC, наприклад, N-гідроксисукцинімід або тетрафторфенілові етери [57]. Враховуючи те, що HYNIC може координуватися з металом лише через максимум дві донорні групи (піридиловий азот і гідразиновий азот), вона не здатна повністю зайняти пірамідальну або октаедричну координацію технецію. Отже, додаткові коліганди необхідні для завершення координаційної сфери. Потреба в колігандах створює значний рівень гнучкості при проектуванні та застосуванні цієї хелатної системи подвійного призначення. Однак це також вносить

значний ступінь невизначеності щодо конфігурації координаційної сфери, і потрібна оптимізація для створення радіофармацевтичних препаратів, які пропонуватимуть максимальну зручність, ефективне маркування, структурну однорідність, стабільність *in vivo* та бажані властивості.

#### 4.4. Спряження через трис-карбонільне $^{99m}\text{Tc}$ ядро

Комплекси, що включають технецій із низьким ступенем окислення – особливо з ступенем окислення +1, представленим ядром  $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3]^+$  – викликали значний інтерес. Ця увага пов'язана з компактним розміром цих комплексів і їх низькоспіновою електронною конфігурацією ( $d^6$ ), яка відповідає за чудову термодинамічну та кінетичну стабільність. Крім того, комплекс містить три фіксовані ліганди CO у порівнянні з киснем або азотом у фрагментах  $[\text{Tc}=\text{O}]^{3+}$  або  $[\text{Tc}\equiv\text{N}]^{2+}$ , відповідно [58]. В той самий час, решта координаційних місць зайняті трьома молекулами води. Ці молекули води можуть бути замінені великою різноманітністю лігандів, які мають у своїй структурі донори електронів, такі як аміни, іміни, тіоетери, тіоли, карбоксилати, фосфати та фосфонати. Тим не менш, ядро  $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3]^+$  демонструє перевагу у координації з амініми, а не з карбоксилатними групами [31]. Як правило, бідентатні хелатори утворюють стабільні комплекси з  $^{99m}\text{Tc}^{+1}$  у розчині, але вони можуть проявляти відносно низьку стабільність *in vivo*. Це явище можна пояснити більш високою ліпофільністю катіонних радіокомплексів з  $^{99m}\text{Tc}$ , тобто характеристикою, на яку помітно впливає присутність бідентатних хелаторів. Комплекси на основі трис-карбонільного  $^{99m}\text{Tc}$  ядра є винятково стійкими і, як правило, не піддаються розкладанню в сироватці або всередині живого організму.

#### 5. Спряження $^{99m}\text{Tc}$ з неорганічними наноматеріалами

У сфері сучасної науки про наноматеріали, неорганічні наноматеріали з'являються як інноваційні зразки для терапевтичного та візуалізаційного аналізів завдяки своїм унікальним фізичним властивостям, включаючи залежні від розміру оптичні, магнітні, електронні та каталітичні властивості [59–62]. Ці наноматеріали характеризуються

високою стабільністю, значною площею поверхні, регульованим складом, різноманітною фізико-хімічною універсальністю та специфічними біологічними функціями [42, 43].

У табл. 2 наведено список  $^{99m}\text{Tc}$ -мічених наноматеріалів з акцентом на їхньому призначенні, методах радіомаркування та пов'язаних методах візуалізації чи терапії. Деякі з цих прикладів будуть розглянуті в цьому огляді, інші наведені для ілюстрації.

У наведеній таблиці міститься спектр наноматеріалів, мічених радіоактивним ізотопом технецію-99м, підкреслюючи їхню універсальність у вирішенні проблем у біомедицині. Кожен приклад відображає постійні зусилля з використання унікальних властивостей наноматеріалів для точної діагностики та цілеспрямованих терапевтичних втручань. Важливо визнати, що ця таблиця не є вичерпною, і динамічний характер наномедицини постійно вводить нові розробки.

#### 5.1. $^{99m}\text{Tc}$ -радіомаркування наноматеріалів благородних металів

Наноматеріали на основі золота (Au-НМ) привертають все більшу увагу як засоби візуалізації та терапії завдяки їх біосумісності, стабільності та оптоелектронним властивостям. Окрім застосування в оптичній візуалізації, радіосенсибілізації та фототермічній терапії, ці наночастинки здатні переносити медичні радіонукліди. Ця функція розширює їх корисність для ядерної медичної візуалізації та радіонуклідної терапії. Функціоналізовані наночастинки на основі золота (Au-НЧ) є високонтрастними агентами для гібридних методів візуалізації, таких як ОФЕКТ сама по собі, так і в поєднанні з комп'ютерною томографією (КТ) [32]. Радіоактивно мічені Au-НМ отримали значну увагу при застосуванні методу ОФЕКТ візуалізації завдяки їх високій чутливості, здатності глибоко проникати в тканини та трансляційній можливості для клінічного використання. Різні радіонукліди, включаючи  $^{125}\text{I}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{131}\text{I}$  і  $^{99m}\text{Tc}$ , були успішно приєднані до функціоналізованих Au-НЧ [86–88]. Крім того, подвійне включення радіонуклідів, таких як  $^{125}\text{I}$  та  $^{111}\text{In}$ , було використано при створенні мультимодальних зондів для ОФЕКТ біовізуалізації.

Велика кількість звітів, опублікованих у літературі, описує переваги спряження  $^{99m}\text{Tc}$  з Au-



Таблиця 2.  $^{99m}\text{Tc}$ -радіомічені наноматеріали та їх клінічне застосування

Наноматеріал	Метод радіомаркування	Клінічні застосування	Візуалізація/Терапевтичне застосування	Посилання
Наночастинки золота	Пряме маркування, зв'язок на основі тіолу	Тераностика раку, фототермічна терапія раку	ОФЕКТ/КТ візуалізація, фототермальна терапія	[63, 64]
Наночастинки оксиду заліза	Пряме маркування, хелатування з ДТРА	Контрастна речовина для MR візуалізації, виявлення уражень печінки	ОФЕКТ/MR візуалізація	[20, 65]
Наночастинки кремнезему	Пряме маркування, хелатування з MAG3	Доставка ліків і візуалізація	ОФЕКТ/КТ візуалізація, доставка ліків	[66, 67]
Магнітні наночастинки	Пряме маркування, зв'язок на основі тіолу	Візуалізація раку, візуалізація серцево-судинних захворювань і запалення, магнітна гіпертермія для лікування пухлин	ОФЕКТ/КТ візуалізація, магнітна гіпертермія	[68, 69]
Ліпідні наночастинки	Пряме маркування, хелатування з HYNIC	Цільова доставка ліків, візуалізація ліпідної терапії	ОФЕКТ/КТ візуалізація, доставка ліків	[70, 71]
Ліпосоми	Пряме маркування, хелатування з HYNIC	Терапія раку, доставка ліків до пухлин, неінвазивна візуалізація біорозподілу ліків	ОФЕКТ/КТ візуалізація, доставка ліків	[72, 73]
Наночастинки на основі білків	Пряме маркування, ковалентний зв'язок з HYNIC	Цільова доставка ліків, терапія під візуалізаційним контролем	ОФЕКТ/КТ візуалізація, доставка ліків	[20, 74]
Полімерні наночастинки	Пряме маркування, ковалентний зв'язок з HYNIC	Цільова доставка ліків, терапія раку під візуалізаційним контролем, виявлення запалень та бактеріальних інфекцій	ОФЕКТ/КТ візуалізація, доставка ліків	[75, 76]
Полімерні міцели	Пряме маркування, ковалентний зв'язок з HYNIC	Цільова доставка ліків, терапія раку під візуалізаційним контролем, виявлення запалень та бактеріальних інфекцій	ОФЕКТ/КТ візуалізація, доставка ліків	[77]
Квантові точки	Пряме маркування, функціоналізація поверхні за допомогою HYNIC	Візуалізація клітин, картування сторожових лімфатичних вузлів, виявлення метастатичних ракових клітин	ОФЕКТ/КТ візуалізація, мультимодальна візуалізація	[78, 79]
Вуглецеві нанотрубки	Пряме маркування, ковалентний зв'язок з HYNIC	Візуалізація раку, фототермічна терапія для видалення пухлин	ОФЕКТ/КТ візуалізація, фототермічна терапія	[20, 45]
Дендримери	Пряме маркування, хелатування з MAG3	Візуалізація раку, цільова доставка ліків до певних клітин	ОФЕКТ/КТ візуалізація, доставка ліків	[80, 81]
Нанолісти оксиду графену	Пряме маркування, зв'язок на основі тіолу	Мультимодальна візуалізація, цільова доставка ліків	ОФЕКТ/КТ візуалізація, доставка ліків, мультимодальна візуалізація	[82, 83]
Наногелі	Пряме маркування, ковалентний зв'язок з HYNIC	Цільова доставка ліків, візуалізація запалених тканин	ОФЕКТ/КТ візуалізація, доставка ліків	[84, 85]

НМ [90–92]. Зокрема, мультимерна платформа, що складається з  $^{99m}\text{Tc}$ -мічених Au-НЧ розміром 20 нм та спряжених з HYNIC-Gly-Gly-Cys-NH<sub>2</sub> і циклічними [Arg-Gly-Asp- Phe-Lys(Cys)] пепти-

дами виявилася новим перспективним радіофармацевтичним препаратом для візуалізації проявів  $\alpha_v\beta_3$ -інтегрину, мембранного рецептора, який відіграє ключову роль у ангіогенезі та метастазуванні

пухлин [89]. Отримане наноспряження було всебічно охарактеризоване за допомогою набору аналітичних інструментів, включаючи просвічуючу електронну мікроскопію (ПЕМ), інфрачервону Фур'є спектроскопію (ІЧФС), а також ультрафіолетову-видиму і раманівську спектроскопію.  $^{99m}\text{Tc}$ -мічені Au-НЧ, які пов'язані з пептидами, що характеризуються ступенем радіохімічної чистоти вище за 94%, продемонстрували надзвичайну стабільність у сироватці крові людини, а також глибоке та специфічне  $\alpha, \beta_3$ -позитивне поглинання пухлиною під час досліджень *in vivo*.

Інший методологічний підхід було використано в роботі Xing та ін. [90]. Комбінуючи різні хімічні протоколи, автори синтезували, охарактеризували та використали  $^{99m}\text{Tc}$ -мічені наночастинки золота, захоплені полі(амідо-амінними) дендримерами. Коротше кажучи,  $^{99m}\text{Tc}$ -радіомаркування функціоналізованих Au-НЧ було проведено за допомогою процедури хелатування 4,7,10-тетраазаціклодод-кан-1,4,7,10-тетраоцтової кислоти [91]. Кількісний аналіз ОФЕКТ зображень, записаних при дозі  $^{99m}\text{Tc}$  у 400 мкМкКі/мл, показав, що розроблені наносистеми з радіоактивною міткою проявили чудову стабільність і цитосумісність у широкому діапазоні концентрацій як у дослідженнях *in vitro*, так і *in vivo*, та виявили свій великий потенціал у ідентифікуванні ранніх етапів апоптозу ракових клітин.

Багатофункціональна система, що містить  $^{99m}\text{Tc}$ -мічені Au-НЧ, функціоналізовані манозою, була зроблена як нанозонд для виявлення сторожових лімфатичних вузлів [86]. Радіологічне  $^{99m}\text{Tc}$ -маркування проводили за допомогою НУНІС аналізу. Результати ОФЕКТ візуалізації продемонстрували, що  $^{99m}\text{Tc}$ -мічені радіоактивними речовинами Au-НЧ демонструють здатність відстежувати та накопичуватися в лімфатичних вузлах подібно до комерційно доступного колоїду  $^{99m}\text{Tc}$ -сірка. Останній є широко використовуваним клінічним засобом для виявлення сторожових лімфатичних вузлів [92]. Ці обнадійливі висновки підтверджують думку про те, що комплекс  $^{99m}\text{Tc}$ -Au-НЧ-маноза може служити цінним контрастним агентом для ОФЕКТ при картуванні лімфи.

Santos та ін. [93] отримали  $^{99m}\text{Tc}$ -мічені наночастинки вольфраму срібла та оцінили їх потенціал як нового інструменту для ідентифікації пу-

хлин та поглинання ними. Синтез наночастинок проводили за допомогою мікрохвильової гідротермальної процедури, а  $^{99m}\text{Tc}$ -радіомаркування було реалізовано за допомогою стандартного протоколу відновлення технецію, завдяки чому вдалося досягти ступеню маркування, що перевищував 95%. Дані раманівської спектроскопії та рентгенівської дифрактометрії дозволили зрозуміти структурну організацію сполук як у великому, так і в малому масштабах. Крім того, дослідження індексу полідисперсності (PDI) і дзета-потенціалу показало, що вольфрамаат срібла утворює гомогенну і стабільну суспензію у водному середовищі. Дослідження біорозподілу наночастинок показали, що вони переважно накопичуються в пухлинній тканині, якщо порівняти з нормальними тканинами; це, ймовірно, відбувається через посилений ефект проникнення та утримування.

В роботі [94] повідомлялось про успішне створення наночастинок золота з  $^{99m}\text{Tc}$  і доксорубіцином (doxorubicin, DOX) для цільової доставки радіофармацевтичних препаратів до пухлинних клітин. Відповідно, завантаження радіоактивного  $^{99m}\text{Tc}$  з DOX дозволяє створити багатофункціональну наноплатформу на основі Au, придатну для одночасних досліджень біорозподілу та ідентифікації ранніх етапів апоптозу пухлинних клітин. Ґрунтуючись на низці досліджень щодо стабільності *in vitro* та *in vivo*, цитовані автори дійшли висновку про те, що радіоактивне маркування Au-НЧ попередньо сформованими комплексами  $^{99m}\text{Tc}$ -DOX підвищує можливість доставки цією композитною радіофармацевтичною платформою в порівнянні з послідовним додаванням  $^{99m}\text{Tc}$  і розчину DOX.

Аналогічний підхід був застосований в роботі El-Safour та ін. [95]. Зокрема, ці автори синтезували новий нанорадіофармацевтичний препарат, використовуючи наночастинки золота з додаванням  $^{99m}\text{Tc}$  і хімотерапевтичного препарату метотрексат. Отримані наноконтейнери для доставки ліків характеризувалися рівномірним розподілом їх розмірів (20,3 нм), індексом полідисперсності меншим за 0,5, і дзета-потенціалом у приблизно  $-17,6$  мВ. Функціоналізовані Au-НЧ показали високу протиракову активність проти клітин раку молочної залози MCF-7 і високе поглинання пухлиною у мишей із солідною пухлиною. Надзвичайна точність націлювання на пухлину та селективність інтегрованих  $^{99m}\text{Tc}$ -Mtx-Au-НЧ у поєднанні з підви-

щеною цитотоксичністю позиціонують їх як багатообіцяючі тераностичні нанорадіофармацевтичні препарати, які виявляються корисними як для діагностики пухлин, так і для їх лікування.

Радіологічне  $^{99m}\text{Tc}$ -маркування чистих наночастинок на основі срібла (Ag-НЧ) і наночастинок срібла, вкритих декстраном (декстран-Ag-НЧ), було виконано Ashraf та ін. [96] для моніторингу їх поглинання різними органами за допомогою ОФЕКТ  $\gamma$ -камери. Динамічне зображення використовувалося для кількісного визначення та біорозподілу  $^{99m}\text{Tc}$ -мічених наночастинок у первинних органах, включаючи печінку, шлунок, нирки та сечовий міхур. Чисті Ag-НЧ показали високий рівень поглинання печінкою, тоді як їх функціоналізація декстраном призвела до затримки розпізнавання та поглинання декстран-Ag-НЧ ретикулоендотеліальною системою та їх тривалого утримання в депо крові. Примітно, що очищення від наночастинок різними органами було швидким, що зрештою привело до більш розширеного відносно зображення депо крові. Ці результати свідчать про те, що вкриті декстраном Ag-НЧ можуть зберігатися в крові протягом тривалого часу.

## 5.2. Переваги радіоактивного $^{99m}\text{Tc}$ -маркування наноматеріалів заліза

За останні десять років радіоактивно мічені наноматеріали заліза стали багатообіцяючими контрастними речовинами, придатними для двомодальної візуалізації, включаючи ПЕТ/MR (магнітний резонанс) та ОФЕКТ/MR комбінації. Таке поєднання ПЕТ (або ОФЕКТ) візуалізації з MR візуалізацією забезпечує синергетичні переваги, уможливаючи неінвазивну, високочутливу, кількісну візуалізацію з високою роздільною здатністю [97]. Такі можливості добре підходять для раннього виявлення низки захворювань, у тому числі раку. Маркування наночастинок заліза ґрунтується на тому факті, що відновлений  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -оксо-ядерний,  $^{99m}\text{Tc}_4^-$ ) легко взаємодіє з однією з груп електронних донорів, розташованими на поверхні наночастинок заліза, утворюючи хелат. У цьому підрозділі ми підсумовуємо останні досягнення щодо радіомаркування наноматеріалів заліза за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$ .

Наночастинки на основі оксиду заліза (ІО-НЧ) без покриття та мічені технецієм, були синтезовані та охарактеризовані з точки зору їхньої поведінки

*in vivo* з використанням  $^{99m}\text{Tc}$  як агента візуалізації [98]. За оцінками, ефективність маркування перевищила 85% для  $^{99m}\text{Tc}$  з ІО-НЧ, і це значення є високоефективним для біомедичних процедур. Динамічні фазові зображення, отримані за допомогою ОФЕКТ  $\gamma$ -камери, ілюструють поглинання радіоактивно мічених ІО-НЧ ділянкою мозку протягом перших 15 хв. дослідження. Ця поглинена доза зберігається протягом наступних 3–4 год, тобто часу, цілком придатного для потенційного застосування в доставці протипухлинних ліків.

У роботах [99, 100] було повідомлено про впровадження агентів нового типу для двомодальної візуалізації. Ці агенти передбачають пряме спряження радіоактивно мічених бісфосфонатів (БФ) з поверхнею надмалих суперпарамагнітних наночастинок на основі оксиду заліза (USPIO-НЧ). Зокрема,  $^{99m}\text{Tc}$ -поліетиленгліколь (ПЕГ)-БФ-USPIO-НЧ були розроблені для комбінованої мультимодальної MR/ОФЕКТ візуалізації. Ретельні комплексні дослідження *in vitro* та *in vivo* показали високий потенціал цих нових платформ як контрастних речовин для MR-ангіографії. Крім того, новітні USPIO-НЧ, функціоналізовані за допомогою БФ і  $^{99m}\text{Tc}$ , характеризуються надзвичайною стабільністю і тривалим часом кровообігу; їх доза використання може бути у 4 рази меншою порівняно з іншими USPIO-НЧ. Ці переваги дозволили рекомендувати  $^{99m}\text{Tc}$ -ПЕГ-БФ-USPIO-НЧ як перспективні зразки для мультимодальної медичної візуалізації.

Покриті декстраном суперпарамагнітні наночастинки оксиду заліза (СПМНОЗ), помічені радіоактивним ізотопом  $^{99m}\text{Tc}$ , використовувалися як багатоцільові засоби візуалізації для оцінки біорозподілу наночастинок. Цей підхід дозволив авторам отримати чутливі та інформативні дані ОФЕКТ, а також MR зображення з високою просторовою роздільною здатністю. Ефективність маркування та радіохімічна чистота наночастинок  $^{99m}\text{Tc}$ -СМОЗ перевищувала 95%, а розмір утворених радіомічених частинок був приблизно 155 нм. Синтезовані  $^{99m}\text{Tc}$ -СПМНОЗ були успішно доправлені до пухлини печінки – внутрішньовенно або внутрішньоартеріально. Інтегрований аналіз зображень, отриманих за допомогою на основі  $\gamma$  і ОФЕКТ візуалізації з використанням розроблених наносистем, дозволив ідеально визначити локалізацію пухлини у печінці.

Новітній тримодальний контрастний агент, представлений  $^{99m}\text{Tc}$ -міченими наночастинками оксиду заліза/золота, був розроблений Motiei та ін. [101]. Магнітне ядро з оксиду заліза було використано для посилення сигналів MR візуалізації, золото та оболонка забезпечили надійний КТ-контраст, а  $^{99m}\text{Tc}$  використовувався для отримання ОФЕКТ зображень. Сформовані гібридні наночастинки характеризувалися високим ступенем маркування та радіохімічним виходом, що відкриває шлях для їх ефективного застосування як композитного радіоактивно міченого наноматеріалу для комбінованої мультимодальної ОФЕКТ/КТ/MR візуалізації.

Новітня тераностична нано платформа на основі магнітних наночастинок (МНЧ), вкритих  $^{99m}\text{Tc}$ -бісфосфонатом, була підготовлена Mirkovic та співробітниками [102]. Бісфосфонатне покриття забезпечувало біосумісність, колоїдну стабільність і подальше успішне маркування радіонуклідом.  $^{99m}\text{Tc}$ -маркування МНЧ було досягнуто стандартною процедурою з використанням хлориду олова як відновника. Вихід маркування становив більше ніж приблизно 95%. Характеристики покритих бісфосфонатом наночастинок магнетиту, включаючи їх морфологію, розмір, структуру, заряд поверхні та магнітні властивості, оцінювали за допомогою різних методів, таких як трансмісійна електронна мікроскопія, рентгенівська порошкова дифракція, динамічне розсіювання світла, лазерний доплерівський електрофорез, ІЧФС та магнітометричні вібраційних зразків. Важливо, що наночастинки характеризувалися певними значеннями поглинання потужності, що вказувало на їхню здатність генерувати тепло під дією прикладеного магнітного поля. Синтезовані МНЧ, вкриті  $^{99m}\text{Tc}$ -бісфосфонатом, зберігали стабільність у фізіологічному розчині та сироватці крові людини протягом 24 год. Дослідження біорозподілу *ex vivo*, підкріплені скінтиграфічними методами, підтвердили швидке поглинання  $^{99m}\text{Tc}$ -МНЧ у печінці та селезінці невдовзі після їх внутрішньовенного введення нормальним щурам лінії Wistar. Така поведінка була віднесена на рахунок колоїдної природи МНЧ. Перераховані вище переваги  $^{99m}\text{Tc}$ -бісфосфонатних МНЧ роблять їх надзвичайно перспективними нанотераностичними агентами.

### 5.3. Спряження $^{99m}\text{Tc}$ з кремнеземними наноматеріалами

Наночастинки на основі кремнезему (S-НЧ) демонструють значну універсальність і мають широке застосування в різних галузях, включаючи хімію, біомедицину, біотехнології, сільське господарство, відновлення навколишнього середовища та очищення стічних вод [104]. Властиві їм характеристики, такі як мезопориста структура, велика площа поверхні, регульований розмір пор, біосумісність, можливість модифікації та сумісність з полімерами, сприяють розширенню діапазону їх потенційного застосування. S-НЧ нетоксичні і можуть безпечно використовуватися в біомедичних дослідженнях. Крім того, їх здатність утримувати молекули як на внутрішній, так і на зовнішній поверхнях робить їх чудовими носіями для широкого спектра сполук, як біологічних, так і небіологічних.

З цією метою Portillo та ін. [104] розробили, протестували та оцінили *in vivo* новітню систему доставки ліків, засновану на наночастинках з мезопористого кремнезему з магнітним ядром. Наночастинки були леговані дакарбазином і помічені технецієм-99м, що зробило їх придатними для використання в ролі нановізуалізаційних агентів для ранньої та диференціальної діагностики раку за допомогою методу ОФЕКТ. Дослідження цитотоксичності *in vivo* показали високий рівень поглинання розроблених структур печінкою та селезінкою. Аналіз можливостей керування наночастинками показав, що ця система доставки ліків ефективно досягала пухлини як системними, так і внутрішньопухлинними шляхами.

Синтез, характеристика та радіомаркування технецієм-99м мезопористих наночастинок на основі кремнезему (MS-НЧ), придатних для застосування *in vivo*, були описані в роботі [105]. Детальний фізико-хімічний і структурний аналіз із застосуванням термогравіметричного аналізу, інфрачервоної Фур'є-спектроскопії, дзета-потенціалу, скануючої електронної мікроскопії, малокутової дифракції рентгенівських променів і ПЕМ підтвердив, що розмір, морфологія, радіохімічний вихід і основні характеристики  $^{99m}\text{Tc}$ -мічених MS-НЧ придатні для їх застосування *in vivo*. Результати біорозподілу та скінтиграфічного аналізу показали високе поглинання MS-НЧ печін-

кою. Примітно, що частинки також значно поглинаються в легенях, про що свідчить високе співвідношення між їх поглинанням в легенях і нецільових тканинах. Така висока специфічність  $^{99m}\text{Tc}$ -MS-НЧ для легеневої тканини підкреслює їх потенціал для тераностичного застосування, зокрема для постачання ліків.

Мічені технецієм-99м наночастинки на основі кремнезему знаходять застосування в діагностиці запальних захворювань як ефективні засоби візуалізації. Відповідно, потенціал  $^{99m}\text{Tc}$ -мічених мезопористих наночастинок на основі кремнезему, навантажених або бетаметазоном, або дексаметазоном, у лікуванні та діагностиці запального процесу був оцінений в роботі [106]. Сформовані  $^{99m}\text{Tc}$ -MS-НЧ характеризувалися високим ступенем маркування, хорошими фармакокінетичними профілями та низькою цитотоксичністю. Результати досліджень біорозподілу на щурах лінії Wistar показали, що  $^{99m}\text{Tc}$ -мічені мезопористі наночастинки кремнезему легко візуалізують місце запалення завдяки високому накопиченню у цьому місці зі значним нирковим кліренсом.

У роботі [107] повідомлялося про радіомаркування технецієм-99м мезопористих наночастинок кремнезему на основі оксиду марганцю (Mn-MSN) при розробці нового гібридного візуалізаційного агента. Коротко кажучи, був оцінений потенціал нещодавно синтезованих  $^{99m}\text{Tc}$ -Mn-MSN як нового двомодального агента візуалізації для рН-чутливих MR і ОФЕКТ досліджень.  $^{99m}\text{Tc}$ -Mn-MSN нанозонди продемонстрували підвищені значення  $T_1$ -зв'язаної MR релаксації в кислому мікросередовищі пухлини, а також виняткову стабільність і високу ефективність радіомаркування. Більше того, MR та ОФЕКТ візуалізація *in vivo* мишею із пухлинами чітко засвідчила покращену  $T_1$ -MR та ОФЕКТ візуалізацію пухлин, у якій ефективно поєднані висока просторова роздільна здатність MR і надзвичайна чутливість ОФЕКТ. До того, розроблені наноструктури мали здатність доставляти протиракові ліки та вивільняти їх безпосередньо на місці пухлини. У сукупності ці висновки свідчать про те, що  $^{99m}\text{Tc}$ -Mn-MSN-ПЕГ є ідеальною нанотераностичною платформою з багатообіцяючим застосуванням як у біологічній візуалізації, так і в терапії.

Було також розроблено [108] інноваційний підхід для оптимізації досліджень біопсії сторожо-

вих вузлів за допомогою подвійного режиму візуалізації, що поєднує радіоактивні та ближні інфрачервоні флуоресцентні мітки для візуалізації з анатомічною точністю сторожових вузлів, глибоко розташованих в хірургічному середовищі. Щоб досягти цього, були створені покриті поліамідоаміном (ПАМАМ) наночастинки кремнезему, одночасно навантажені технецієм-99м та індоціаніновим зеленим. На основі результатів досліджень на тваринах автори дійшли висновку, що маркування наночастинок за допомогою як  $^{99m}\text{Tc}$ , так і індоціанінового зеленого має синергетичний ефект. Поверхнево-функціоналізовані наночастинки діоксиду кремнію забезпечують візуалізацію сторожових лімфатичних вузлів в реальному часі, використовуючи низькі концентрації  $^{99m}\text{Tc}$  та індоціанінового зеленого. Цей інноваційний підхід є обіцяючим для оптимізації процедур біопсії сторожових лімфатичних вузлів і пропонує новий метод націлювання на метастатичні клітини як для їх візуалізації, так і для терапевтичних цілей.

## 6. Маркування органічних наноматеріалів за допомогою $^{99m}\text{Tc}$

Маркування органічних біонаноматеріалів за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$  є вирішальний аспект для царини ядерної медицини. Це – потужний інструмент для точної та ціленаправленої візуалізації. Органічні біонаноматеріали, включаючи полімери, наночастинки на основі ліпідів і білків, ліпідні везикули та дендримери, виявляють притаманну їм універсальність і керовані властивості, що робить їх невід'ємними компонентами при розробці новітніх радіофармацевтичних препаратів і засобів візуалізації. Процес маркування полягає у вбудовуванні  $^{99m}\text{Tc}$  в органічні біонаноматеріали, що підвищує їх діагностичні можливості. Цей підхід радіомаркування служить мостом між унікальними властивостями органічних наноматеріалів і різноманітними застосуваннями технецію-99м в ядерній медицині. Переваги маркування органічних біонаноматеріалів за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$  численні. Насамперед, це полегшує точну та цілеспрямовану візуалізацію, дозволяючи отримати зображення конкретних тканин або молекулярних мішеней в організмі. Короткий період напіврозпаду  $^{99m}\text{Tc}$  забезпечує швидкий розпад комплексу, що приводить до значного зниження радіаційного опромінення пацієнтів. Крім того, вбудовування  $^{99m}\text{Tc}$  в ор-

ганічні біонаноматеріали узгоджується з принципами мультимодальності. Це дозволяє одночасно отримувати дані візуалізації різного типу, забезпечуючи повне та детальне розуміння досліджуванних біологічних процесів.

У контексті тераностики, де візуалізація та терапевтичні можливості об'єднуються в єдину платформу, радіомаркування органічних біонаноматеріалів з використанням  $^{99m}\text{Tc}$  стає особливо ефективним. Це відкриває можливості не тільки для точної діагностики, а й для потенційного терапевтичного застосування, ілюструючи парадигму персоналізованої медицини. Використання технецію-99м для маркування органічних біонаноматеріалів підкреслює синергію нанотехнологій та ядерної медицини. Ця потужна комбінація сприяє безперервній еволюції охорони здоров'я на практиці, пропонуючи інноваційні рішення для виявлення захворювань, їх моніторингу та лікування. Розглядаючи конкретні приклади  $^{99m}\text{Tc}$ -маркування органічних біонаноматеріалів, ми розкриваємо можливість цього підходу для формування загальної картини майбутнього ядерної медицини.

### 6.1. Наноматеріали на основі ліпідів

Ліпідно-вмісні наноматеріали, включаючи ліпідні наночастинки та ліпосоми, визначаються як органічні наноматеріали, що складаються з ліпідних подвійних або моношарів навколо водного ядра або твердої ліпідної матриці, відповідно. Ліпідні наноматеріали мають різноманітні переваги при їх застосуванні в ядерній медицині: такі як біосумісність, здатність до біодеградації, багатofункціональність і легка функціоналізація. Їх можна використовувати для доставки терапевтичних радіоізотопів і засобів візуалізації до цільових тканин, а також для підвищення контрастності та роздільної здатності методів ядерної візуалізації. Маркування ліпосом і наночастинок ліпідів за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$  – це процес, який передбачає прикріплення радіоізотопу до поверхні або ядра ліпосом і наночастинок ліпідів прямо чи опосередковано за допомогою різних методів і засобів.

Спряження ліпідних наноматеріалів з  $^{99m}\text{Tc}$  може покращити їх візуалізаційні та терапевтичні можливості, а також надати інформацію про їх біорозподіл, фармакокінетику та біодеградацію. Це також може сприяти розробці тераностичних ліпосом і ліпідних наночастинок, які б поєднували

діагностичні та терапевтичні засоби в одній платформі. Маркування ліпосом і ліпідних наночастинок за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$  може бути досягнуто різними методами, такими як пряме, непряме, або попереднє маркування в залежності від природи та складу ліпосом і ліпідних наночастинок, а також бажаної стабільності та специфічності радіомітки. Пряме маркування передбачає пряме зв'язування  $^{99m}\text{Tc}$  з функціональними групами або іонами металів на поверхні ліпосом і ліпідних наночастинок за допомогою хелатуючих агентів або ковалентних зв'язків. Непряме маркування базується на використанні біфункціональних хелаторів або лінкерів, які можуть зв'язуватися як з  $^{99m}\text{Tc}$ , так і з ліпосомами та наночастинками ліпідів, утворюючи стабільний комплекс. Попереднє маркування ґрунтується на синтезі ліпосом і ліпідних наночастинок з використанням  $^{99m}\text{Tc}$ -вмісних прекурсорів, що приводить до включення радіоізотопу в ядро або оболонку ліпосом і ліпідних наночастинок. На ступінь маркування можуть впливати різні фактори, такі як тип і активність  $^{99m}\text{Tc}$ , тип і розмір ліпосом і ліпідних наночастинок, метод і техніка маркування, умови та параметри реакції, методи очищення та контролю якості, а також умови зберігання та стабільності.

Приєднання технецію-99м до наноматеріалів на основі ліпідів може бути використано як ефективний інструмент для різноманітних клінічних застосувань, таких як онкологія, кардіологія, неврологія та візуалізація інфекцій, а також радіоізотопна терапія. Зокрема, використання ліпосом для оцінки коліту при хворобі Крона було описане Brouwers та ін. [109]. У цьому дослідженні ліпосоми, вкриті поліетиленгліколем (ПЕГ), були помічені  $^{99m}\text{Tc}$  за допомогою прекурсора  $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ , який зв'язувався з тіоловими групами на поверхні ліпосом. Мічені ліпосоми вводили внутрішньовенно пацієнтам з хворобою Крона та здоровим добровольцям, а їх біорозподіл та накопичення в запаленій товстій кишці оцінювали за допомогою ОФЕКТ. Результати показали, що  $^{99m}\text{Tc}$ -мічені ліпосоми мали тривалий час циркуляції та високе поглинання в запаленій товстій кишці, що вказує на їх потенціал для діагностики та моніторингу коліту.

У свою чергу, у роботі [110] було описано маркування ліпідних наночастинок технецієм-99м для виявлення сторожових лімфатичних вузлів. Від-

повідно, тверді ліпідні наночастинки (ТЛНЧ) були помічені  $^{99m}\text{Tc}$  за допомогою методу хлориду олова, який відновлює  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат до  $^{99m}\text{Tc}$ -колоїду, який, у свою чергу, потім зв'язується з ліпідною матрицею ТЛНЧ.  $^{99m}\text{Tc}$ -мічені SLNs вводили підшкірно в лапки щурів, і їх міграція та локалізація в сторожових лімфатичних вузлах оцінювалася за допомогою ОФЕКТ. Результати показали, що  $^{99m}\text{Tc}$ -мічені ТЛНЧ мають високу ефективність і стабільність маркування, а також швидку та специфічну міграцію до сторожових лімфатичних вузлів, що вказує на можливість їх застосування для виявлення сторожових лімфатичних вузлів на різних стадіях раку.

Дослідження Sun та ін. [111] стосувалися прямого  $^{99m}\text{Tc}$ -маркування ліпосом за допомогою похідної від гідразинонікотинаміду (HYNIC). Ефективності маркування цим методом перевищила 90%, і сам метод продемонстрував стабільність до 24 год. Однак неспецифічне зв'язування радіоізотопу з поверхневими компонентами вимагає подальшої оптимізації.

В роботі [112] досліджувався розподіл ліпідних наночастинок (ЛНЧ), що містять едельфозин, потужний протипухлинний засіб з серйозними побічними ефектами, після його введення трьома різними шляхами: пероральним, внутрішньовенним (ВВ) і внутрішньочеревним (ВЧ). Для відстеження процесу, ЛНЧ були промарковані за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$ . IV введення мічених радіоактивним ізотопом ЛНЧ призвело до їх швидкого виведення з кровотоку та збільшеного відкладення в ретикулоендотеліальних органах. На жаль, пероральне введення не дало значущих даних щодо біорозподілу ЛНЧ внаслідок утворення великих радіокомплексів у присутності шлунково-кишкових рідин. Однак, коли ЛНЧ вводили ВЧ-шляхом, вони досягали великого круга кровообігу. Варто відзначити, що цей шлях забезпечував більш стабільну підтримку рівня завантажених едельсофіном ЛНЧ у крові порівняно з шляхом внутрішньовенного введення. Грунтуючись на цих висновках, цитовані автори припускають, що ВЧ шлях може бути одним із варіантів для підтримки терапевтичних рівнів ліків у крові з уникненням їх надмірного відкладення в органах ретикулоендотеліальної системи.

Основна увага в дослідженні [113] була зосереджена на розробці твердих ліпідних наночастинок,

навантажених куркуміном (К-ТЛНЧ) і підданих наступному  $^{99m}\text{Tc}$ -маркуванню. Синтез цих наночастинок передбачав ретельне застосування мікроемульсійного та ультразвукового методів, що дало можливість дослідити роль К-ТЛНЧ у скінтиграфії печінки та селезінки. Дослідження *in vivo* проводилися на кроликах з Нової Зеландії з використанням скінтиграфічних методів, а також порівняльного аналізу з фітатним колоїдом, тобто традиційного набору методів для скінтиграфії печінки та селезінки. Завдяки детальному дослідженню отриманих зображень і даних щодо біологічного розподілу стало очевидним значне поглинання мічених К-ТЛНЧ у печінці та селезінці. Ці висновки свідчать про те, що  $^{99m}\text{Tc}$ -мічені К-ТЛНЧ мають значний потенціал як візуалізаційний агент, зокрема, слугуючи інноваційною радіофармацевтичною альтернативою при візуалізації печінки та селезінки в колоїдній скінтиграфії і, отже, революціонізуючи царину діагностичної візуалізації.

Про використання радіофармпрепарату на основі  $^{99m}\text{Tc}$ -мічених ліпідних везикул для виявлення ділянок запалення та інфекції повідомлялося в роботі [114]. У цьому дослідженні було оцінено здатність до поглинання та візуалізації невидимих (stealth) рН-чутливих ліпосом, мічених технецієм-99м за допомогою комплексу НМРАО, з метою виявлення місць інфекції у мишей. Ці  $^{99m}\text{Tc}$ -мічені, невидимі та рН-чутливі ліпосоми вводили мишам зі спричиненими *Staphylococcus aureus* інфекціями у м'язи правого стегна. Дослідження біорозподілу та скінтиграфічну візуалізацію проводили через різні проміжки часу після ін'єкції радіофармацевтичного препарату. Результати показали, що радіоактивно мічені ліпосомні препарати демонструють значне підвищення поглинання в абсцесі у порівнянні з контролем. Абсцес було видно вже через 0,5 год після ін'єкції ліпідних везикул, і з часом його видимість зростала. Ці висновки підкреслюють можливість використання  $^{99m}\text{Tc}$ -мічених рН-чутливих stealth ліпосом як багатообіцяючого радіофармпрепарату для виявлення місць інфекції у пацієнтів.

## 6.2. Білкові наноматеріали

Білкові наноматеріали постають ще одним захоплюючим класом органічних біонаноматеріалів для  $^{99m}\text{Tc}$ -маркування. Притаманна їм біосумі-

сність і здатність конкретно взаємодіяти з біологічними мішенями робить їх ідеальними кандидатами для розробки інструментів цільової діагностики. Однак маркування білків за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$  викликає появу унікальних проблем через їх складні структури та потенційну чутливість до суворих умов маркування.

Наночастинки сироваткового альбуміну людини (ЛСА) стали найпоширенішими при  $^{99m}\text{Tc}$ -маркуванні органічних біонаноматеріалів. Їх домінування можна пояснити унікальним збігом кількох факторів.

- *Біосумісність і безпека.* ЛСА — це природний білок, що міститься в крові людини і відомий своєю винятковою біосумісністю та мінімальною імуногенністю. Це означає мінімальні побічні ефекти та високий рівень безпеки для пацієнтів, які проходять діагностичні процедури з наночастинками ЛСА, міченими за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$ .

- *Ефективне маркування.* ЛСА має реактивні амінокислотні залишки на своїй поверхні, тим самим пропонуючи ідеальні місця зв'язування для хелаторів  $^{99m}\text{Tc}$ . Це дозволяє здійснювати ефективне маркування за допомогою різних стратегій, таких як пряме маркування або біоспряження з біфункціональними хелаторами. Дослідження Straub та ін. [115] продемонстрували це, успішно промаркувавши наночастинки ЛСА шляхом приєднання  $^{99m}\text{Tc}$  за допомогою хелатора меркаптоацетилтригліцину (MAG3). Таке ефективне маркування забезпечує високий радіохімічний вихід, максимізуючи кількість придатного для використання радіоактивного індикатора при діагностичній візуалізації.

- *Універсальність і націлюваність.* Наночастинки ЛСА можна легко модифікувати для включення націлюючих фрагментів, таких як пептиди або антитіла. Це дає їм змогу фокусуватися на певних тканинах або хворих клітинах. Наприклад, були досліджені  $^{99m}\text{Tc}$ -мічені наночастинок ЛСА, спряжені з пептидом, націленим на інтегрин [116]. Ці цільові наночастинки продемонстрували значно більше поглинання пухлинами порівняно з їх нецільовими аналогами, що підкреслює їх потенціал для підвищення діагностичної точності.

- *Наявні клінічні застосування.*  $^{99m}\text{Tc}$ -мічені наночастинки ЛСА2, які часто є комерційно доступними під маркою NanoAlbumon, стали “золотим стандартом” для сцинтиграфії сторожових

лімфатичних вузлів (ТЛНЧ) при різних видах раку, зокрема раку молочної залози та меланою [117]. Таке реальне клінічне застосування підкреслює ефективність і безпеку  $^{99m}\text{Tc}$ -мічених наночастинок ЛСА в реальних медичних умовах.

Інші різноманітні білкові наноматеріали також були успішно промарковані технецієм-99м, що демонструє їх всебічність і можливість застосування для візуалізації молекул. У дослідженні Blankenberg та ін. [118], анексин V (білок, відомий своєю високою специфічністю щодо апоптотичних клітин) був спряжений з  $^{99m}\text{Tc}$ , щоб забезпечити ідентифікацію та кількісну оцінку подій апоптозу *in vivo*. Процес маркування включав функціоналізацію анексину V за допомогою HYNIC, що привело до утворення комплексу  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-анексин V. Цей мічений радіоактивним ізотопом білок продемонстрував своє швидке виведення з кровотоку з періодом напіврозпаду у приблизно 3–7 хв., що дозволяло проводити ранню візуалізацію радіонуклідів протягом 60 хв. після внутрішньовенного введення мишам і щурам. Швидкий кліренс анексину V точно відображає експресію фосфатидилсерину та апоптотичну активність у певній тканині чи органі на момент ін'єкції.

В іншому дослідженні, проведеному Yang та ін. [119], вивчався процес радіомаркування самоорганізованих білкових наночастинок, створених зі сконструйованих поліпептидів з His-мітками для  $^{99m}\text{Tc}$ -маркування через трикарбонільне ядро. Liang та ін. [120] застосували інший підхід і виконали  $^{99m}\text{Tc}$ -радіомаркування нанокліток на основі Н-феритину, використовуючи хелатор, спряжений з MAG3 через етер NHS.

Застосування  $^{99m}\text{Tc}$ -міченого аprotиніну для ідентифікації амілоїдозу серця було розглянуто у вищуканому стилі в роботі [121]. Дослідження підкреслило здатність  $^{99m}\text{Tc}$ -міченого аprotиніну як багатообіцяючого радіофармпрепарату для візуалізації серцево-легеневого амілоїдозу. Автори зробили припущення, що  $^{99m}\text{Tc}$ -маркування рекомбінантного аprotиніну, на відміну від нативного пептиду, може істотно збільшити спорідненість радіофармпрепарату до амілоїдних фібрил, хоча для підтвердження цього припущення необхідні подальші дослідження.

У дослідженнях клітинного поглинання [122] були виготовлені наночастинки фіброїну шовку, навантажені доксорубіцином і мічені радіоактивним



ізоотопом  $^{99m}\text{Tc}$ , для оцінки ефективності системи доставки ліків. Ці наночастинки продемонстрували високу стабільність *in vitro*, а дослідження клітинного поглинання клітинами ліній С-6 і LN-229 показали, що комплекси  $^{99m}\text{Tc}$ -фіброїн-DOX демонструють більше поглинання у порівнянні з вільним доксорубіцином. Це підкреслює можливість використовувати радіомічені наночастинки фіброїну шовку як високоефективні засоби візуалізації та носії ліків для доставки їх у мозок.

### 6.3. Дендримери

Дендримери – це органічні наноматеріали, які мають деревоподібну структуру, що складається з ядра, розгалужень та кінцевих груп. Дендримери мають різноманітні переваги при їх застосуванні в наномедицині, такі як біосумісність, багатофункціональність і легка функціоналізація. Їх можна використовувати для доставки терапевтичних радіоізотопів і засобів візуалізації до цільових тканин, а також для підвищення контрастності та роздільної здатності методів ядерної візуалізації.

Наразі для вирішення цих проблем використовуються дві основні стратегії.

1) *Поверхнева модифікація*. Це – приєднання хелаторних молекул безпосередньо до поверхні дендримеру. Тут пропонується простий підхід. Дослідження Lee та ін. [123] продемонстрували цей метод, досягнувши успішного  $^{99m}\text{Tc}$ -маркування дендримерів поліамідоаміну (ПАМАМ) з використанням похідної гідразинікотинаміду (HYNIC). Однак цей метод може страждати від потенційних стеричних перешкод через щільне поверхнєве пакування.

2) *Модифікація ядра*. Тут пропонується інший підхід – включення хелаторних фрагментів безпосередньо в ядро ?? дендримера під час синтезу. Ця стратегія забезпечує оптимальну доступність хелатора для  $^{99m}\text{Tc}$ -маркування. Дослідження Agashe та ін. [124] є прикладом цього підходу, де автори синтезували покриті карбогідратами дендримери полі(пропілен іміну) для ефективного  $^{99m}\text{Tc}$ -маркування.

Використання  $^{99m}\text{Tc}$ -мічених дендримерів лимонної кислоти для цілеспрямованої візуалізації фактора росту ендотелію судин при раку молочної залози було задокументовано в дослідженні [125]. Оцінки цитотоксичності *in vitro* підтвердили

нетоксичну природу отриманих радіомічених наноматеріалів у нормальних клітинах, водночас виявивши залежну від дози токсичність проти ракових клітин. ОФЕКТ візуалізацію було використано для спостереження *in vivo* за накопиченням наноматеріалів на основі дендримерів у місці розташування пухлини, що чітко вказує на значне накопичення радіоіндикатора в області пухлини. Ці результати підтверджують потенційну ефективність цих радіоактивно мічених наносистем як ефективних радіоіндикаторів для діагностики раку.

Новий радіоіндикатор для раннього виявлення ішемії серця був розроблений шляхом синтезу композитних дендримерно-пептидних наноплатформ [126]. Мутантні варіанти поверхнєвого пептиду піроглутаматної спіралі В були спряжені з пегульованим дендримером-G2 і згодом помічені технецієм-99м для виявлення патологічних ділянок. Отриманий комплекс продемонстрував високу чистоту, ефективність маркування та стабільність. Крім того, радіофармпрепарат на основі дендримеру продемонстрував статистично значущу спорідненість зв'язування з поверхню гіпоксичних клітин. Дослідження біорозподілу підготовленого  $^{99m}\text{Tc}$ -нанокомплексу показали підвищене поглинання в серцевій ішемічній області, що свідчить про можливість використання  $^{99m}\text{Tc}$ -пегульованого дендример-G2-пептиду як цінної радіоміченої наноструктури для ОФЕКТ візуалізації серцевої ішемії, тим самим відкриваючи нові шляхи в області діагностики.

### 7. $^{99m}\text{Tc}$ -мічені карбонові наноматеріали

У сфері ядерної медицини пошуки інноваційних матеріалів з якнайліпшими візуалізаційними та терапевтичними можливостями привели до зростання інтересу до унікальних властивостей наноматеріалів на основі вуглецю. Карбонові наноматеріали (КНМ) – це сімейство різноманітних нанорозмірних алотропів вуглецю з унікальними фізичними та хімічними властивостями. До них належать фулерени, карбонові нанотрубки (КНТ), графен, наоалмази (НА), карбонові квантові точки (ККТ) та інші наноструктури на основі вуглецю. Карбонові наноматеріали широко досліджувалися для різних застосувань в електроніці, оптоелектроніці, фотоелектричній техніці, каталізі, зондуванні, біомедицині тощо [127]. Потенціал КНМ може бу-

ти експоненціально збільшений при їх поєднанні з методами радіомаркування. Завдяки цій інтеграції карбонові наноматеріали можуть служити носіями для радіоізоотопів, таких як  $^{99m}\text{Tc}$ , таким чином розширюючи горизонти молекулярної візуалізації та цільових методів лікування, водночас пропонуючи інноваційний підхід для вирішення нагальних проблем у сфері охорони здоров'я.

Маркування карбонових наноматеріалів за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$  є дуже перспективним підходом до використання синергетичних переваг обох компонентів для їх застосування в діагностиці та терапії. Використання  $^{99m}\text{Tc}$ -мічених карбонових наноматеріалів пропонує унікальну можливість отримати в режимі реального часу інформацію про точну локалізацію, розподіл і накопичення цих наночастинок та їх накопичену кількість в організмі людини, одночасно дозволяючи контролювати їх фармакокінетику та фармакодинаміку.

Одним із фундаментальних аспектів для розуміння та класифікації карбонових наноматеріалів є розгляд їх розмірності [128]. Ці матеріали можна в цілому розкласифікувати на чотири різні категорії на основі їх структурних розмірів.

1. *Нульвимірні карбонові наноматеріали (0D-КНМ)*. У цій категорії карбонові наноматеріали характеризуються обмеженим нанорозміром в усіх трьох вимірах. Яскравими прикладами 0D-КНМ є фулерени, карбонові точки та квантові точки. Ці матеріали виявляють інтригуючі квантові властивості та знаходять застосування в нанорозмірних електронних пристроях, доставці ліків і як контрастні речовини в біовізуалізації.

2. *Одновимірні карбонові наноматеріали (1D-КНМ)*. Матеріали цього класу виходять за межі нанорозміру в одному вимірі, але зберігають нанорозміри в двох інших. Карбонові нанотрубки (КНТ) є мабуть найвідомішими представниками 1D-КНМ. Ці циліндричні структури демонструють надзвичайну механічну міцність і виняткову електропровідність, що робить їх цінними для таких застосувань, як наноконструкції, датчики та нанорозмірна електроніка.

3. *Двовимірні карбонові наноматеріали (2D-КНМ)*. 2D-КНМ характеризується своєю надтонкою нанорозмірною товщиною. Графен – один шар атомів вуглецю, розташований у гексагональну решітку – виступає як найбільш типовий приклад у цій категорії. Надзвичайні електро- та теплопро-

відності, механічна міцність і велика площа поверхні графена стимулюють інноваційні розробки в таких галузях, як гнучка електроніка, накопичувачі енергії та композитні матеріали.

4. *Тривимірні карбонові наноматеріали (3D-КНМ)*. Ці матеріали охоплюють широкий діапазон структур з розмірами, що сягають макроскопічного масштабу, наприклад, волокна, порошки, полікристалічні структури та багаточастикові конфігурації. Включаючи різноманітне поєднання 0D-, 1D- та 2D-КНМ як будівельних блоків, 3D-КНМ пропонують унікальні переваги, зокрема велику площу поверхні та низьку щільність. Як результат, вони мають великі перспективи в таких застосуваннях, як суперконденсатори, носії каталізаторів і легкі конструкційні матеріали.

Мета цього розділу – зробити огляд сучасного стану маркування карбонових наноматеріалів за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$ , зосереджуючись на методах синтезу, механізмах маркування, фізико-хімічних характеристиках, біологічній оцінці та клінічному застосуванні  $^{99m}\text{Tc}$ -мічених КНМ.

### 7.1. Квантові точки

Карбонові квантові точки (ККТ), які є карбоновими наночастинами нанометрового розміру, і фулерени, зокрема первинна молекула  $\text{C}_{60}$ , отримали популярність завдяки своїм винятковим властивостям, включаючи регульовані оптичні властивості, біосумісність, високу стабільність, хорошу провідність, низьку токсичність і різноманітну хімію поверхні [129–131]. Ці параметри роблять їх ідеальними кандидатами для радіомаркування та використання в різних застосуваннях ядерної медицини, починаючи від методів діагностичної візуалізації та закінчуючи інноваційними терапевтичними підходами.

Потенціал цитратних (Ц-ККТ) та поліетиленімінових (ПЕІ-ККТ) карбонових квантових точок, мічених технецієм-99м, в ролі наноагентів був оцінений Вауоші та Еман [132]. Спряження радіоізотопу з ККТ було досягнуто шляхом використання борогідриду натрію як відновника. Біорозподіл та ефективність націлювання на пухлину отриманих мічених радіоактивним ізотопом ККТ оцінювали на мишачій моделі пухлини асцити Ерліха. Обидва типи  $^{99m}\text{Tc}$ -мічених ККТ продемонстрували високі радіохімічні виходи та чудову стабільність. При-

мітно, що  $^{99m}\text{Tc}$ -мічені ПЕІ-ККТ показали кращу ефективність у націленні на пухлини у порівнянні з  $^{99m}\text{Tc}$ -міченими Ц-ККТ. Ці висновки свідчать про те, що ПЕІ-ККТ мають великі перспективи як наноплатформа для цільової доставки  $^{99m}\text{Tc}$  до пухлинних ділянок для ОФЕКТ візуалізації.

Нанографенові квантові точки (Н-ГКТ) були синтезовані та піддані радіомаркуванню технецієм-99м, щоб полегшити процес радіомаркування різних лігандів та вирішити загальні проблеми, що виникають під час цієї процедури, такі як сольватація та зв'язування радіоіотопів [133]. Завдяки винятковим дисперсійним властивостям води, Н-ГКТ та комплекси ліганд-(Н-ГКТ) виявляють розчинність у водних розчинах, що дозволяє проводити радіоактивне  $^{99m}\text{Tc}$ -маркування нерозчинних у воді лігандів. Отримані результати продемонстрували, що  $^{99m}\text{Tc}$  може ефективно маркувати Н-ГКТ, забезпечуючи високу радіохімічну чистоту. Комплекс  $^{99m}\text{Tc}$ -(Н-ГКТ) не тільки продемонстрував свою здатність радіомаркувати Н-доповані графенові квантові точки, а також свою застосовність у випадках, коли Н-ГКТ використовуються для біомедичних досліджень. Зокрема, було виявлено, що, як вказують дозиметричні дослідження, ниркова система відіграє значну роль у виведенні  $^{99m}\text{Tc}$ -(Н-ГКТ), таким чином підкреслюючи важливість нирки як критичного органу в цьому контексті. Було запропоновано, що Н-ГКТ можуть служити перспективною наноплатформою для підвищення розчинності та здатності зв'язувати радіоіотопи шляхом підготовки збірок ліганд-(Н-ГКТ).

Ghoreishi та ін. [134] розглянули вплив ККТ на хімічні властивості  $^{99m}\text{Tc}$ . Цитовані автори припустили, що ККТ можуть діяти як відновники радіоіотопу і, таким чином, являти собою альтернативу хлориду олова, що широко використовується як відновник  $^{99m}\text{Tc}$ . Дійсно, відновлювана дія ККТ була підтверджена за допомогою флуоресцентної спектроскопії, ОФЕКТ та аналізу біорозподілу. Крім того, було показано, що час взаємодії, кількість ліганду та концентрація ККТ впливають на результат радіомаркування.

Roeinfard та ін. [135] розробили новий нанорадіотрейсер на основі  $^{99m}\text{Tc}$ -маркування функціоналізованих селеном ПЕГульованих графенових квантових точок (ГКТ). Показано, що введення атомів селену під час декорування ГКТ сприяє ефе-

ктивності маркування. Подальші дослідження біорозподілу показали, що ГКТ демонструють значно більше накопичення в нирках порівняно з іншими органами. Це спостереження вказує на багатообіцяючий шлях для подальших досліджень  $^{99m}\text{Tc}$ -ГКТ як нанорадіофармацевтичних препаратів з можливістю їх застосування у діагностиці, лікуванні та медичній візуалізації. Питання, поставлені у цій роботі щодо візуалізації *in vivo*, наразі досліджуються.

У свою чергу, Bastos та ін. [136] спрямували свої дослідження на оцінку фармакокінетики ГКТ, мічених безпосередньо радіоактивним ізотопом технецію-99м, який вводили внутрішньовенно щурам лінії Wistar. Ця оцінка проводилася за двох різних часових умов: короткострокової та довгострокової. Автори постулювали, що фармакокінетичний аналіз, проведений протягом тривалого періоду, забезпечує підвищену точність і надійність. З використанням двокомпаратментальної моделі, довгостроковий аналіз дозволяє розрізнити та врахувати кожну фармакокінетичну фазу, пов'язану з введенням і подальшим видаленням ГКТ в біологічних системах. Крім того, отримані дані підкреслюють, що короткостроковий аналіз може дати спотворені фармакокінетичні параметри, що потенційно може призвести до помилкової інтерпретації. З огляду на ці висновки була підкреслена важливість оцінки фармакокінетики ГКТ протягом тривалих часових проміжків, оскільки вона дає більш значущу інформацію порівняно з оцінками отриманими протягом короткого періоду часу. Прийняття комплексної, довгострокової перспективи у фармакокінетичних дослідженнях  $^{99m}\text{Tc}$ -мічених ГКТ сприяє надійності та точності даних, тим самим підвищуючи надійність їх застосування в галузі ядерної медицини та за її межами.

В роботі [137] було розроблено новий метод швидкого прямого  $^{99m}\text{Tc}$ -радіомаркування ГКТ з метою дати їх всеохоплюючу характеристику з зосередженням уваги на їх біологічних характеристиках *in vivo* для різних ліній щурів та на оцінці мутагенності *in vitro*. Спраження технецію-99м з ГКТ дозволило пролити світло на молекулярний механізм окисного стресу, що лежить в основі exposition досліджуваним квантовим точкам, а також на моделі біорозподілу цих наноматеріалів у здорових і патологічних органах.

## 7.2. Фулерени

Фулерени представляють інший клас 0D-КНМ. Наноструктури цього класу стали перспективними і корисними агентами у галузі ядерної медицини. Вони мають унікальні особливості, такі як сферична форма та здатність бути функціоналізованими різними способами.

Метою роботи [138] було зрозуміти біорозподіл розчинного у воді похідної від  $C_{60}$  сполуки  $C_{60}(OH)_x(O)_y$ , яка може діяти як лікарський засіб або носій ліків. Комплекс маркували за допомогою  $^{99m}Tc$ , а його розподіл і метаболізм у мишей і кроликів вимірювали за допомогою  $\gamma$ -лічильника та ОФЕКТ методів. Результати показали, що мічена сполука швидко поглиналася тканинами та накопичувалася в кількох частинах тіла, таких як череп, грудна клітка, хребет, кістки, печінка та селезінка. Однак процес вивільнення був повільним для всіх тканин, крім мозку. Основний шлях виведення  $C_{60}(OH)_x(O)_y$  – з сечею та калом. Автори прийшли до висновку, що для розуміння профілю біорозподілу радіомічених фулеренів настійно рекомендуються подальші дослідження.

Аналогічне дослідження було проведено Qingshan та ін. [139]. Відповідно, похідна від  $C_{60}$  сполука  $C_{60}(OH)_x$  була синтезована та  $^{99m}Tc$ -промакррована для оцінки біорозподілу та метаболічної поведінки фулерену. Введення радіоізоотопу не змінило біологічних характеристик  $C_{60}(OH)_x$ , тому результати, отримані для  $^{99m}Tc-C_{60}(OH)_x$ , ймовірно, служать надійним показником біологічної поведінки самої сполуки  $C_{60}(OH)_x$ . Було виявлено, що досліджувані наноструктури накопичуються в основному в печінці, селезінці та кістках, і це пояснюється тим фактом, що дрібні частинки ідентифікуються та секвеструються ретикулоендотеліальними клітинами, що приводить до їх утримання в цих специфічних органах.

Слід зазначити, що раніше було показано [140], що порожні фулерени та подібні полігідроксильовані сполуки виявляють виражену спорідненість до кортикальної кістки. Загалом ця робота надає переконливі докази, що підтверджують життєздатність  $^{99m}Tc-C_{60}(OH)_x$  і аналогічних наноматеріалів як потенційних терапевтичних засобів для лікування таких захворювань, як лейкемія, рак кісток і біль у кістках. Використовуючи свої сприятливі хімічні та біологічні властивості, похідні фу-

лерену мають потенціал для підвищення ефективності ліків, одночасно пом'якшуючи токсичність. Цього можна досягти шляхом стратегічного об'єднання фулерену з терапевтичними агентами та включенням цільових функціональних груп, призначених для полегшення прямої доставки ліків до певних цільових тканин.

Емпіричне підтвердження прямої інкапсуляції  $^{99m}Tc$  в  $C_{60}$  та  $C_{70}$  під час утворення фулеренів наведено в роботі [141]. Результати цього дослідження підкреслюють життєздатність методології надчутливого виявлення радіоактивності для розпізнавання ендофулеренів. Інкапсуляція радіонуклідів у карбоновій клітці є обіцяючою для полегшення їх нереактивного транзиту через біологічні системи. Використовуючи відповідну мітку антитіла, радіонуклід може бути ефективно транспортований до цільового місця з мінімальною взаємодією між радіоактивною міткою та антитілом.

У цьому контексті особливу увагу слід приділити обговоренню так званого Технегазу [142]. Технегаз — це радіофармацевтичний препарат, який використовується в ядерній медицині для візуалізації легеневої вентиляції. Він в основному застосовується для оцінки вентиляції легенів і може бути корисним у діагностиці ряду легневих захворювань, особливо у пацієнтів із легневими розладами. Технегаз складається з надтонких частинок вуглецю, помічених технецієм-99м [143]. При вдиханні пацієнтом ці крихітні радіоактивні частинки рівномірно розподіляються по легенях, слідує природним схемам повітряного потоку. Це дозволяє візуалізувати вентиляцію легенів і виявити порушення або блокування дихальних шляхів. Візуалізація з використанням Технегазу часто застосовується для оцінки функції легенів і діагностики таких станів, як тромбоемболія легеневої артерії, дефекти легеневої перфузії та інші порушення, що впливають на вентиляцію легенів. Перевага використання Технегазу полягає в його здатності надавати зображення легеневої вентиляції з високою роздільною здатністю з мінімальним радіаційним впливом, що робить його цінним інструментом у діагностиці та лікуванні захворювань, пов'язаних з легенями [144].

Характеристика складу та структури Технегазу протягом багатьох років досліджувалася різними методами і зазнавала різних інтерпретацій. На початку 1990-х Maskey та ін. [143] використали

гамма-камеру, щоб зафіксувати перехідне динамічне утворення Технегазу під час стадії його випаровування з графітового тигля. Їхні спостереження показали, що Технегаз утворився імпульсним чином при температурах близьких до 2500 °С та з порогом утворення приблизно 2250 °С. Цей процес відбувався одночасно з випаровуванням атомів  $^{99m}\text{Tc}$  і кристалічних графітових шарів тигля. Було запропоновано інтригуючу можливість того, що  $^{99m}\text{Tc}$  може інтегруватися у фулерени. Потім Maskey та ін. підтвердили наявність фулерену  $\text{C}_{60}$  та інших фулеренів, піддавши газ обробці методом лазерної десорбції негативних іонів та дослідивши його методом мас-спектрометрії Фур'є, де він був зібраний у вигляді плівки на підкладці з нержавіючої сталі. Maskey та ін. [143] прийняли без доведень, що фулеренові структури, утворені під час процесу генерації Технегазу, можуть зазнати трансформації в металофулерени, де атом технецію приєднується до фулерену в ендоедральній або екзоедральній формі.

Однак виявлення та підтвердження наявності фулеренів у Технегазі не було послідовним у різних дослідженнях, і тому дебати тривають. Деякі дослідники підняли питання про те, чи містять первинні частинки Технегазу фулерени, або фулерени присутні, але їх неможливо виявити за допомогою звичайних методів [145, 146]. Хоча були відповідні пропозиції та дослідження, в яких припускалась наявність фулеренів у Технегазі, остаточно підтвердження цієї гіпотези залишається предметом поточних наукових досліджень. Подальші розробки та вдосконалення наявних аналітичних методів можуть надати більш переконливі докази щодо присутності або відсутності фулеренів у Технегазі.

### 7.3. Графен

Графен – це шар атомів вуглецю товщиною в один атом; атоми утворюють гексагональну ґратку. Графен має багато чудових властивостей, таких як висока стабільність, хороша провідність, низька токсичність, екологічність і регульовані оптичні властивості [147, 148]. Його виняткові електричні, термічні та механічні властивості, а також його різноманітна хімія поверхні, дозволили досліджувати графен для застосування в різних галузях, таких як оптоелектроніка, фотоелектрична техніка, датчики, біомедицина та інші. Мар-

кування графену радіоактивними ізотопами, такими як технецій-99м, є багатообіцяючою стратегією поєднання переваг як графену, так і радіоіндикаторів для діагностичних і терапевтичних застосувань, а також для створення нових радіоіндикаторів для мультимодальної візуалізації в ядерній медицині [149].

Антибактеріальна активність листів з оксиду графену (ОГ) проти грампозитивних бактерій, таких як *Staphylococcus aureus*, була оцінена в роботі [149] за допомогою радіомаркування ОГ технецієм-99м. Щоб оцінити *in vivo* продуктивність  $^{99m}\text{Tc}$ -міченого ОГ, були проведені дослідження біорозподілу на швейцарських щурах-альбіносах з експериментально індукованими інфекціями в лівій боковій частині стегна, використовуючи *S. aureus* як збудника. Дослідження біорозподілу показало, що максимальне накопичення  $^{99m}\text{Tc}$ -ОГ у місцях інфікування відбулося через 60 хв. після ін'єкції. Виявлене накопичення радіоактивно міченого оксиду графену в експериментально індукованих вогнищах інфекції у щурів служить суттєвим підтвердженням ефективності досліджуваного радіофармацевтичного препарату щодо його націлювання на інфекційні ураження.

Jiang та ін. [150] повідомили про синтез і радіомаркування нанолістів ОГ за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$  для розробки універсального агента ОФЕКТ візуалізації. Нанолісти ОГ були виготовлені модифікованим методом Хаммерса, а потім функціоналізовані азидними групами за допомогою двостадійної реакції. Після цього нанопласти ОГ були функціоналізовані за допомогою DOTA та алкільних груп, щоб уможливити радіомаркування за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$ . Синтезовані DOTA-спряжені листи ОГ з бічними розмірами в діапазоні від 500 до 600 нм були охарактеризовані за допомогою атомно-силової мікроскопії та ІЧФС. Виявилось, що ефективність маркування та радіохімічна чистота ОГ-DOTA з  $^{99m}\text{Tc}$  перевищили 90% і 96%, відповідно. Успішний синтез цих похідних оксиду графену та їх подальше  $^{99m}\text{Tc}$ -маркування для ОФЕКТ візуалізації підкреслює їх потенціал як високоефективної платформи для майбутніх досліджень у сфері молекулярної візуалізації.

Щоб оцінити вплив поверхневої функціоналізації на тераностичний потенціал графену, Sasi-dharan та ін. [151] синтезували кількешаровий графен (КШГ) і його карбоксиловані (КШГ-СООН)

та пегульовані (КШГ-ПЕГ) похідні. Для динамічного відстеження *in vivo* кінетики накопичення, профілю біорозподілу та системного кліренсу у швейцарських мишей-альбіносів, ці наноматриці були ковалентно помічені за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$ . Цікаво, що вивчення властивостей біорозподілу в органах, проведене за допомогою рентгенографічної візуалізації та гістологічних досліджень, виявило тривалу присутність як КШГ, так і КШГ-СООН у легенях, печінці, селезінці та нирках із проявом серйозних патологічних змін, що включають запалення (від гострого до хронічного), набряк легень, утворення гранулом, інтерстиціальний нефрит і структурні порушення в печінці та селезінці. Навпаки, серед тварин, яким вводили КШГ-ПЕГ, критична оцінка життєво важливих органів виявила відсутність помітних аномалій. Таким чином,  $^{99m}\text{Tc}$ -КШГ-ПЕГ можна рекомендувати як безпечний нанорадіоіндикатор для різних режимів візуалізації.

Щоб використати потенціал нанострічок оксиду графену (НОГ) у взаємодії з хемо-фототермальною терапією, функціоналізовані фосфоліпідом (ФЛ) і поліетиленгліколем (ФЛ-ПЕГ) НОГ були помічені технецієм-99м [152]. Результати, отримані у тваринній моделі (щури), показали характерний профіль біорозподілу  $^{99m}\text{Tc}$ -мічених ФЛ-ПЕГ-НОГ, що характеризується миттєвим накопиченням у печінці з наступним ефективним виведенням. До того ж, було встановлено, що нирковий шлях був основним шляхом виведення ФЛ-ПЕГ-НОГ з сечею. Крім того,  $^{99m}\text{Tc}$ -ФЛ-ПЕГ-НОГ, навантажені доксорубіцином, продемонстрували половинні від максимальних значень інгібуючих концентрацій для хемо-фототермічної терапії проти клітин гліоми U87, які були в 6,7 разів нижчими, ніж у звичайній хіміотерапії. Це підкреслює потенціал  $^{99m}\text{Tc}$ -ФЛ-ПЕГ-НОГ як наноносіїв для доставки ліків з виявленням і візуалізацією в реальному часі та пропонує ефективний підхід до терапії раку, який не тільки підвищує ефективність лікування, а й мінімізує ризик побічних ефектів, пов'язаних з наявністю наноносіїв в біологічній системі.

Мета дослідження Yurt та ін. [153] полягала в радіоактивному маркуванні технецієм-99м навантажених ампіциліном (АМП) нанопластівців оксиду графену (АМП-ОГ) і оцінці їх спорідненість зв'язування *in vitro* з бактеріями *Staphylococcus*

*aureus* і *Escherichia coli*. Характеристики АМП-ОГ вивчалися за допомогою ІЧФС та СЕМ. Обидва піддослідні препарати, АМП і АМП-ОГ, згодом були радіоактивно мічені за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$  і з використанням хлориду олова як відновника, що привело до ефективності маркування  $\approx 98\%$ . Також важливо, що  $^{99m}\text{Tc}$ -АМП-ОГ, у порівнянні з  $^{99m}\text{Tc}$ -АМП, продемонстрував значно вищу спорідненість до зв'язування як з *S. aureus*, так і *E. coli*. Це свідчить про те, що  $^{99m}\text{Tc}$ -АМП-ОГ є більш перспективним потенційним агентом для ядерної візуалізації інфекцій.

#### 7.4. Карбонові нанотрубки

Карбонові нанотрубки (КНТ) – це циліндричні збірки, що складаються зі згорнутих одношарових листів атомів вуглецю (графену). Вони мають діаметри в нанометровому діапазоні і довжину до міліметрів [154]. Вони мають унікальні властивості, насамперед великі значення таких параметрів, як відношення довжини до діаметра, механічна міцність, електро- та теплопровідність, хімічна стабільність і площа поверхні наконечника, яка близька до теоретичної межі. Відмінні фізичні властивості карбонових нанотрубок роблять їх дуже привабливими в галузі біомедицинської візуалізації. У зв'язку з цим особлива увага приділяється спряженню КНТ з радіонуклідами для підвищення універсальності нанозондів на основі КНТ [155].

З цією метою, Datit та ін. [156] розробили терапевтичне спряження на основі багатопарових карбонових нанотрубок (БШКНТ), функціоналізованих гіалуроновою кислотою та легованих доксорубіцином. Для забезпечення аналізу внутрішньоклітинного переміщення та біорозподілу нанокомпозита, БШКНТ були одночасно промарковані флуоресцентним барвником і  $^{99m}\text{Tc}$ . Спряження з  $^{99m}\text{Tc}$  включало стандартну процедуру радіомаркування з використанням хлориду олова як відновника. Повідомлялось, що ефективність маркування перевищувала 98%. Отримані результати виявили довготривалу токсичність мічених БШКНТ, що свідчить про те, що розроблена платформа наноносіїв має можливості розширення діапазону терапевтичних варіантів для різних протипухлинних препаратів і може бути рекомендована для потенційного клінічного застосування.

В дослідженні Wang та ін. [157], увага була зосереджена на розробці вкритих оксидом залі-

за багатшарових карбонових нанотрубок з радіоактивною міткою, призначених для роботи в ролі подвійних контрастних агентів для магнітно-резонансної томографії та однофотонної емісійної комп'ютерної томографії. Композити, що включають різні кількості оксиду заліза, були ефективно радіоактивно мічені технецієм-99м за допомогою функціонального бісфосфонату, що дозволило за допомогою ОФЕКТ/КТ візуалізації та  $\gamma$ -сцинтиграфії кількісно проаналізувати їх розподіл у мишей. Гістологічні дослідження не виявили аномалій, а фарбування за Перлсом підтвердило наявність суперпарамагнітних наночастинок оксиду заліза (СПМНОЗ), а фарбування нейтральним червоним ідентифікувало наявність БШКНТ. Зображення трансмісійної електронної мікроскопії тканин печінки та селезінки показали спільну локалізацію СПМНОЗ та БШКНТ в одних і тих самих внутрішньоклітинних везикулах, що вказує на стабільність композита після внутрішньовенної ін'єкції. Отримані дані підкреслюють потенціал гібридів СПМНОЗ-БШКНТ як подвійних контрастних агентів при застосуванні *in vivo* MR візуалізації та ОФЕКТ, демонструючи їх багатообіцяючі можливості в біомедичній візуалізації та системах цільової доставки ліків.

Щоб оцінити токсичність і структуру біорозподілу на моделях мишей з пухлиною, de Alcantara Lemos та ін. [158] радіоактивно промаркували пегульовані БШКНТ за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$ . Результати дослідження вказують на те, що розроблена система демонструє збільшену тривалість кровообігу та значні швидкості поглинання комплексу пухлинними тканинами. Оцінка токсикологічних даних, отриманих під час експериментів на здорових тваринах, показала, що пегульовані БШКНТ не викликають помітного токсичного профілю. Беручи до уваги всі висновки, отримані в цьому дослідженні, автори дійшли висновку, що БШКНТ з ПЕГ-покриттям є перспективним потенційним кандидатом на майбутнє застосування в онкології.

Щоб скористатись цитотоксичним потенціалом мезопористих карбонових нанотрубок (МКНТ), Du та ін. [159] дослідили токсичність і біорозподіл як первинних, так і поверхнево-модифікованих МКНТ. Відстеження за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$  показали, що клітинне поглинання первинних МКНТ є залежним від концентрації та енергії процесом, в якому залучені макропіноцитотичні та клатрин-

залежні шляхи. Основними місцями накопичення були визначені легені, печінка та селезінка. Після модифікації поверхні спостерігалось помітне зниження утворення активних форм кисню, накопичення MDA та виснаження супероксидної дисмутази порівняно з первинними МКНТ. Після модифікації, механізми інтерналізації та розподілу між органів залишилися в основному незмінними. У сукупності робота [159] продемонструвала, що  $^{99m}\text{Tc}$ -мічені МКНТ можуть бути ефективними індикаторами для картографування розподілу нанотрубок у живих організмах.

В роботі [160] Wei та ін. використали ізотоп технецій-99 для радіомаркування з метою дослідження біорозподілу окислених багатшарових карбонових нанотрубок (ОБШКНТ) і наноалмазів (НА) після внутрішньовенного введення мишам. Гістологічні ефекти у групах мишей, радіопромаркованих тільки однією речовиною, ОБШКНТ або НА, були оцінені в порівнянні з групою мишей комбінованого впливу. Наноматеріали, мічені  $^{99m}\text{Tc}$ , продемонстрували помітну *in vivo* стабільність і швидке виведення з кровотоку. Після одноразової ін'єкції ОБШКНТ, найбільш значне їх накопичення спостерігалось в легенях, з відносно меншим поглинанням у печінці та селезінці. І навпаки, введення тільки НА привело до їх значного розподілу в печінці, селезінці та легенях одразу після ін'єкції. Спільне введення ОБШКНТ та НА значно змінило структуру розподілу НА *in vivo*, причому різні дози ОБШКНТ впливали на накопичення НА в печінці та селезінці та підвищували затримку НА в легенях. Навпаки, НА мали мінімальний вплив на розподіл ОБШКНТ у мишей. Це дослідження розкрило молекулярні механізми, що лежать в основі спільного введення різних наноматеріалів.

Радіологічне маркування карбоксилізованих і бісфосфонатних одношарових карбонових нанотрубок (ОШКНТ)  $^{99m}\text{Tc}$  було описано Fernandes та ін. [161]. Нанотрубки обох типів показали значну стабільність, що забезпечує їх потенціал для подальшого використання в наступних експериментах *in vivo*. Дослідження очищення крові показали, що бісфосфонатні ОШКНТ показують період напіврозпаду приблизно на 50% довший, ніж  $^{99m}\text{Tc}$ -мічені карбоксилізовані ОШКНТ, що пропонує функціоналізацію бісфосфонатом як багатообіцяючий підхід до подовження тривалості кровообігу і, таким чином, посилення накопичення в пухлинах.

Подальші експерименти *in vivo* підтвердили селективне накопичення бісфосфонатних ОШКНТ у місці розташування пухлини, і таким чином продемонстрували їх біосумісність.

## 8. Висновки та подальші перспективи

Успішне радіомаркування наноматеріалів технецієм-99м відкрило захоплюючі можливості для вдосконалення персоналізованої медицини за допомогою цільової візуалізації та терапії. Універсальність і чутливість радіоактивного маркування за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$  дає змогу застосовувати індивідуальні підходи для діагностики та лікування різних захворювань. Ця технологія має значні перспективи для вирішення незадоволених клінічних потреб і розвитку прецизійної медицини. Радіологічне маркування за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$  демонструє надійність в отриманні даних про біорозподіл у реальному часі, що дозволяє краще зрозуміти, як наноматеріали взаємодіють в організмі. Дослідження, розглянуті в цій роботі, виявили послідовні та надійні методи маркування, які надають можливість просувати персоналізовану медицину за допомогою індивідуальної діагностичної візуалізації та цільової терапії.

Триваючі дослідження та вдосконалення радіоактивного маркування наноматеріалів технецієм-99м знаменують появу новаторської галузі у біомедичних дослідженнях. Відповідні перспективи та потенційні напрямки розвитку охоплюють такі ключові сфери.

- *Стратегії розширеного націлювання.* Застосування інновацій в механізмах націлювання може підвищити точність і специфічність доставки наноматеріалів до визначених місць. Модифікація характеристик поверхні наноматеріалів для посилення їх асоціації з формально визначеними типами клітин або тканин має величезний потенціал для розвитку.

- *Стабільність і довговічність.* Необхідно проводити подальші дослідження для підвищення стабільності та довговічності радіомічених наноматеріалів під впливом фізіологічного середовища. Це забезпечить подовжений час циркуляції та покращить ефективність діагностики та терапії.

- *Клінічне впровадження.* Розвиток технологій у напрямку до клінічного застосування вимагає всебічного розуміння профілів безпеки, токсично-

сті та нормативних вимог до  $^{99m}\text{Tc}$ -мічених наноматеріалів. Такі дослідження допоможуть створити інноваційні діагностичні та терапевтичні інструменти з достатньою практичністю.

- *Мультимодальна візуалізація.* Вивчення можливостей поєднання радіомаркування технецієм-99м з іншими способами візуалізації може забезпечити більш повне уявлення про біорозподіл і підвищити точність діагностики. Інтеграція кількох методів візуалізації може запропонувати більш цілісне розуміння прогресування захворювання та реакції організму на його лікування.

- *Різноманітність наноматеріалів.* Дослідження більш широкого спектра наноматеріалів та їх можливостей при застосуванні для радіомаркування може розширити використання технецію-99м у різноманітних біомедичних сферах, починаючи від серцево-судинних захворювань і закінчуючи неврологічними розладами.

Вдосконалення та оптимізація методів радіомаркування наноматеріалів технецієм-99м обіцяють революцію у галузі персоналізованої медицини. Триваючі зараз дослідження і розробки в цій області є життєво важливими для реалізації повного потенціалу мічених технецієм-99м наноматеріалів в клінічній практиці.

## ДОДАТОК.

### Перелік скорочень та відповідних термінів

$^{99m}\text{Tc}$	технецій-99м
Ag-НЧ	наночастинки на основі срібла
Au-НМ	наноматеріали на основі золота
Au-НЧ	наночастинки на основі золота
DOX	доксорубіцин
HYNIC	2-гідразінонікотинова кислота
IO-НЧ	наночастинки на основі оксиду заліза
MS-НЧ	мезопористі наночастинки на основі кремнезему
MR	магнітний резонанс
nD-KHM	n-вимірні карбонові наноматеріали
SPIO	суперпарамагнітний оксид заліза
S-НЧ	наночастинки на основі кремнезему
USPIO-НЧ	ультрамаленькі суперпарамагнітні наночастинки на основі оксиду заліза
АМП-НОГ	напопластівці оксиду графену, навантажені ампіциліном
БФ	бісфосфонати
БШКНТ	багатошарові карбонові нанотрубки
ВВ	внутрішньовенний
ВЧ	внутрішньочеревний



ГКТ	графенові квантові точки
ПД	індекс полідисперсності
ІЧФС	інфрачервона Фур'є-спектроскопія
ККТ	карбонові квантові точки
КНВ	карбонові нановолокна
КНМ	карбонові наноматеріали
КНТ	карбонові нанотрубки
КТ	комп'ютерна томографія
К-ТЛНЧ	тверді ліпідні наночастинки, навантажені куркуміном
КШГ	кількашаровий графен
ЛНЧ	ліпідні наночастинки
ЛСА	людський сироватковий альбумін
МАГЗ	меркаптоацетил тригліцин
МКНТ	мезопористі карбонові нанотрубки
МНЧ	магнітні наночастинки
МРТ	магнітно-резонансна томографія
МШГ	малошаровий графен
МШГ-СООН	карбоксильований малошаровий графен
МШГ-ПЕГ	пегульований малошаровий графен
НА	наноалмази
Н-ГКТ	нанографенові квантові точки
НМ	наноматеріали
НОГ	нанострічки оксиду графену
ОБШКНТ	окислені багатошарові карбонові нанотрубки
ОГ	оксид графену
ОФЕКТ	однофотонна емісійна комп'ютерна томографія
ОШКНТ	одношарові карбонові нанотрубки
ПАМАМ	поліамідоамін
ПЕГ	поліетиленгліколь
ПЕІ-ВКТ	поліетиленімінові карбонові квантові точки
ПЕТ	позитронна емісійна томографія
СЕМ	скануюча електронна мікроскопія
СЛВ	сторожовий лімфатичний вузол
СПМНОЗ	суперпарамагнітні наночастинки оксиду заліза
ТЕМ	трансмійсна електронна мікроскопія
ТЛНЧ	тверді ліпідні наночастинки
ФЛ-ПЕГ	пегульований фосфоліпід
Ц-ККТ	цитратні карбонові квантові точки

1. M. Djekidel. The changing landscape of nuclear medicine and a new era: the "NEW (Nu) CLEAR Medicine": A framework for the future. *Front. Nucl. Med.* **3**, 1213714 (2023).
2. H. Duan, A. Iagaru, C. Aparici. Radiotheranostics – precision medicine in nuclear medicine and molecular imaging. *Nanotheranostics* **6**, 103 (2022).
3. J. Czernin, I. Sonni, A. Razmaria, J. Calais. The future of nuclear medicine as an independent specialty. *J. Nucl. Med.* **60**, 3S (2019).

4. A. Zwanenburg. Radiomics in nuclear medicine: robustness, reproducibility, standardization, and how to avoid data analysis traps and replication crisis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **46**, 2638 (2019).
5. K. Vermeulen, M. Vandamme, G. Bormans, F. Cleeren. Design and challenges of radiopharmaceuticals. *Seminars Nucl. Med.* **49**, 339 (2019).
6. Z. Morris, A. Wang, S. Knox. The radiobiology of radiopharmaceuticals. *Seminars Rad. Oncol.* **31**, 20 (2021).
7. I. Roy, S. Krishnan, A. Kabashin, I. Zvestovskaya, P. Prasad. Transforming nuclear medicine with nanoradiopharmaceuticals. *ACS Nano* **16**, 5036 (2000).
8. J. Ge, Q. Zhang, J. Zeng, Z. Gu, M. Gao. Radiolabeling nanomaterials for multimodality imaging: New insights into nuclear medicine and cancer diagnosis. *Biomaterials* **228**, 119553 (2020).
9. A. Singh, M. Amiji. Application of nanotechnology in medical diagnosis and imaging. *Curr. Opin. Biotechnol.* **74**, 241 (2022).
10. J. Pellico, P. Gawne, R. de Rosales. Radiolabelling of nanomaterials for medical imaging and therapy. *Chem. Soc. Rev.* **50**, 3355 (2021).
11. L. Farzin, S. Sheibani, M. Moasses, M. Shamsipur. An overview of nanoscale radionuclides and radiolabeled nanomaterials commonly used for nuclear molecular imaging and therapeutic functions. *J. Biomed. Mater. Res. A* **107**, 251 (2019).
12. C. Ferreira, D. Ni, Z. Rosenkrans, W. Cai. Radionuclide-activated nanomaterials and their biomedical applications. *Angew. Chem.* **58**, 13232 (2019).
13. A. Ruggiero, C. Villa, J. Holland, S. Sprinkle, C. May, J. Lewis, D. Scheinberg, M. McDevitt. Imaging and treating tumor vasculature with targeted radiolabeled carbon nanotubes. *Int. J. Nanomed.* **5**, 783 (2010).
14. N. Tang, Y. Wei, Q. Yang, Y. Yang, M. Sailor, H.-B. Pang. Rapid chelator-free radiolabeling of quantum dots for in vivo imaging. *Nanoscale* **11**, 22248 (2019).
15. F. Ai, C. Ferreira, F. Chen, W. Cai. Engineering of radiolabeled iron oxide nanoparticles for dual-modality imaging. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* **8**, 619 (2016).
16. N. Daems, C. Michiels, S. Lucas, S. Baatout, A. Aerts. Gold nanoparticles meet medical radionuclides. *Nucl. Med. Biol.* **100**, 61 (2021).
17. J. Xie, K. Chen, J. Huang, S. Lee, J. Wang, J. Gao, X. Li, X. Chen. PET/NIRF/MRI triple functional iron oxide nanoparticles. *Biomaterials* **31**, 3016 (2010).
18. A. Amraee, Z. Alamzadeh, R. Irajirad, A. Sarikhani, H. Ghaznavi, H. Harvani, S. Mahdavi, S. Shirvalilou, S. Khoei. Theranostic RGD@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Au/Gd NPs for the targeted radiotherapy and MR imaging of breast cancer. *Cancer Nano* **14**, 61 (2023).
19. D. Psimadas, P. Bouziotis, P. Georgoulas, V. Valotassiou, T. Tsotakos, G. Loudos. Radiolabeling approaches of nanoparticles with <sup>99m</sup>Tc. *Contr Media Mol. Imag.* **8**, 333 (2013).

20. S. Mushtaq, A. Bibi, J. Park, J. Jeon. Recent progress in technetium-99m-labeled nanoparticles for molecular imaging and cancer therapy. *Nanomaterials (Basel)* **11**, 3022 (2021).
21. R. Santos-Oliveira, L. Antunes. Radiopharmaceutical research and production in Brazil: A 30-year history of participation in the nuclear medicine scenario. *J. Nucl. Med. Technol.* **39**, 237 (2011).
22. M. Billingham, S. Rempel, B. Westendorf. Radiation decomposition of technetium-99m radiopharmaceuticals. *Phys. Rad. Biol.* **20**, 138 (1979).
23. K. Bannister, S. Penglis, J. Bellen, R. Baker, B. Chatterton. Kit preparation of technetium-99m-mercaptoacetyltriglycine: Analysis, biodistribution and comparison with technetium-99m-DTPA in patients with impaired renal function. *J. Nucl. Med.* **31**, 1568 (1990).
24. C. Perrier, E. Segrè. Some chemical properties of element 43. *J. Chem. Phys.* **5**, 712 (1937).
25. E. Segrè, G. Seaborg. Nuclear isomerism in element 43. *Phys. Rev.* **55**, 808 (1939).
26. J. Weaver, C. Soderquist, N. Washton, A. Lipton, P. Gasman, W. Lukens, A. Kruger, N. Wall, J. McCloy. Chemical trends in solid alkali pertechnetates. *Inorg. Chem.* **56**, 2533 (2017).
27. A. Davison, A. Jones. The chemistry of technetium (V). *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **33**, 875 (1982).
28. S. Liu, D. Edwards, J. Barrett. <sup>99m</sup>Tc labeling of highly potent small peptides. *Bioconj. Chem.* **8**, 621 (1997).
29. S. Rathmann, Z. Ahmad, S. Slikboer, H. Bilton, D. Snider, J. Valliant. The radiopharmaceutical chemistry of Technetium-99m. In *Radiopharmaceutical Chemistry. Edited by J. Lewis, A. Windhorst, B. Zeglis* (Springer, 2019), p. 311.
30. R. Alberto. The particular role of radiopharmacy within bioorganometallic chemistry. *J. Organomet. Chem.* **192**, 1179 (2007).
31. A. Boschi, L. Uccelli, P. Martini. A picture of modern Tc-99m radiopharmaceuticals: production, chemistry, and applications in molecular imaging. *Appl. Sci.* **9**, 2526 (2019).
32. G. Mariani, L. Bruselli, T. Kuwert, E. Kim, A. Flotats, O. Israel, M. Doni, N. Watanabe. A review on the clinical uses of SPECT/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **37**, 1959 (2010).
33. O. Israel, O. Pellet, L. Biassoni, D. De Palma, E. Estrada-Lobato, G. Gnanasegaran, T. Kuwert, C. la Fougère, G. Mariani, S. Massalha, D. Paez, F. Giammarile. Two decades of SPECT/CT – the coming of age of a technology: An updated review of literature evidence. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **46**, 1990 (2019).
34. T. Saleh. Technetium-99m radiopharmaceuticals. In *Basic Sciences of Nuclear Medicine. Edited by M. Khalil* (Springer, 2010), p. 41.
35. B. Mandalapu, M. Amato, H. Stratmann. Technetium Tc 99m sestamibi myocardial perfusion imaging: Current role for evaluation of prognosis. *Chest* **115**, 1684 (1999).
36. H. Ziessman, J. O'Malley, J. Thrall. *Nuclear Medicine: The Requisites. 4th edition* (Elsevier Health Sciences, 2013).
37. T. Hussain, Q. Nguyen. Molecular imaging for cancer diagnosis and surgery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **66**, 90 (2014).
38. W. Pardridge. Blood-brain barrier delivery. *Drug Discov. Today* **12**, 54 (2007).
39. N. Joudeh, D. Linke. Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: A comprehensive review for biologists. *J. Nanobiotechnol.* **20**, 262 (2022).
40. S. Abbina, L. Takeuchi, P. Anilkumar, K. Yu, J. Rogalski, R. Shenoi, I. Constantinescu, J. Kizhakkedathu. Blood circulation of soft nanomaterials is governed by dynamic remodeling of protein opsonins at nano-biointerface. *Nat. Commun.* **11**, 3048 (2020).
41. B. Mekuye, B. Abera. Nanomaterials: An overview of synthesis, classification, characterization, and applications. *Nano Select.* **4**, 486 (2023).
42. B. Alshammari, M. Lashinb, M. Mahmood, F. Al-Mubaddelde, N. Ilyasf, N. Rahman, M. Sohail, A. Khan, S. Abdullaev, R. Khan. Organic and inorganic nanomaterials: Fabrication, properties and applications. *RCS Adv.* **13**, 13735 (2023).
43. K. Khalid, X. Tan, H. Zaid, Y. Tao, C. Chew, D. Chu, M. Lam, Y. Ho, J. Lim, L. Wei. Advanced in developmental organic and inorganic nanomaterial: A review. *Bioengineered* **11**, 328 (2020).
44. D. Lombardo, P. Calandra, L. Pasqua, S. Magazù. Self-assembly of organic nanomaterials and biomaterials: The bottom-up approach for functional nanostructures formation and advanced applications. *Materials* **13**, 1048 (2020).
45. G. Speranza. Carbon nanomaterials: Synthesis, functionalization and sensing applications. *Nanomaterials* **11**, 967 (2021).
46. D. Holmannova, P. Borsky, T. Svadlakova, L. Borska, Z. Fiala. Carbon nanoparticles and their biomedical applications. *Appl. Sci.* **12**, 7865 (2022).
47. L. Porto, D. Silva, A. de Oliveira, A. Pereira, K. Borges. Carbon nanomaterials: Synthesis and applications to development of electrochemical sensors in determination of drugs and compounds of clinical interest. *Rev. Anal. Chem.* **38**, 20190017 (2019).
48. R. Onyancha, K. Ukhurebor, U. Aigbe, O. Osibote, H. Kusuma, H. Darmokoeseo. A methodical review on carbon-based nanomaterials in energy-related applications. *Ads. Sci. Technol.* **2022**, 4438286 (2022).
49. P. Martini, M. Pasquali, A. Boschi, L. Uccelli, M. Giganti, A. Duatti. Technetium complexes and radiopharmaceuticals with scorpionate ligands. *Molecules* **23**, 2039 (2018).
50. U. Abram, R. Alberto. Technetium and rhenium – coordination chemistry and nuclear medical applications. *J. Braz. Chem. Soc.* **17**, 1486 (2006).
51. K. Thipyapong, T. Uehara, Y. Tooyama, H. Braband, R. Alberto, Y. Arano. Insight into technetium amidoxime

- complex: Oxo technetium (V) complex of N-substituted benzamidoxime as new basic structure for molecular imaging. *Inorg. Chem.* **50**, 992 (2011).
52. C. Bolzati, A. Dolmella. Nitrido technetium-99m core in radiopharmaceutical applications: Four decades of research. *Inorganics* **8**, 3 (2020).
53. M. Pasquali, E. Janevik-Ivanovska, A. Duatti. Technetium nitrido-peroxo complexes: An unexplored class of coordination compounds. *Inorganics* **7**, 142 (2019).
54. J. Baldas. Chemistry of technetium nitrido complexes. *Pure Appl. Chem.* **62**, 1079 (1990).
55. C. Decristoforo, S. Mather. 99m-Technetium-labelled peptide-HYNIC conjugates: Effects of lipophilicity and stability on biodistribution. *Nucl. Med. Biol.* **26**, 389 (1999).
56. M. Surfraz, R. King, S. Mather, S. Biagini, P. Blower. Technetium-binding in labelled HYNIC-peptide conjugates: Role of coordinating amino acids. *J. Inorg. Biochem.* **103**, 971 (2009).
57. L. Meszaros, A. Dose, S. Biagini, P. Blower. Hydrazinonicotinic acid (HYNIC) – coordination chemistry and applications in radiopharmaceutical chemistry. *Inorg. Chim. Acta.* **363**, 1059 (2010).
58. B. Li, S. Hildebrandt, A. Hagenbach, U. Abram. Tricarbonylrhenium(I) and -technetium(I) complexes with tris(1,2,3-triazolyl)phosphine oxides. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **647**, 1070 (2021).
59. S. Mather, D. Ellison. Reduction-mediated technetium-99m labeling of monoclonal antibodies. *J. Nucl. Med.* **31**, 692 (1990).
60. E. Joiris, B. Bastin, J. Thornback. A new method for labelling of monoclonal antibodies and their fragments with technetium-99m. *Int. J. Rad. Appl. Instrum. B* **18**, 353 (1991).
61. R. Mease, C. Lambert. Newer methods of labeling diagnostic agents with Tc-99m. *Seminars Nucl. Med.* **31**, 278 (2001).
62. A. Bao, B. Goins, R. Klipper, G. Negrete, W. Phillips. Direct <sup>99m</sup>Tc labeling of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) for pharmacokinetic and non-invasive imaging studies. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **308**, 419 (2004).
63. M. Pijera, H. Viltres, J. Kozempel, M. Sakmár, M. Vlk, D. İlem-Özdemir, M. Ekinçi, S. Srinivasan, A. Rajabzadeh, E. Ricci-Junior, L. Alencar, M. Qahtani, R. Santos-Oliveira. Radiolabeled nanomaterials for biomedical applications: Radiopharmacy in the era of nanotechnology. *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **7**, 8 (2022).
64. M. Mariscal, J. Olmos-Asar, C. Gutierrez-Wing, A. Mayoral, M. Yacaman. On the atomic structure of thiol-protected gold nanoparticles: a combined experimental and theoretical study. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **12**, 11785 (2010).
65. D. Bonvin, J. Bastiaansen, M. Stuber, H. Hofmann, M. Ebersold. Chelating agents as coating molecules for iron oxide nanoparticles. *RSC Adv.* **7**, 55598 (2017).
66. H. Yamaguchi, M. Tsuchimochi, K. Hayama, T. Kawase, N. Tsubokawa. Dual-labeled near-infrared/(99m)Tc imaging probes using PAMAM-coated silica nanoparticles for the imaging of HER2-expressing cancer cells. *Int. J. Mol. Sci.* **17**, 1086 (2016).
67. E. Vitorge, S. Szenknect, J. Martins, V. Barthès, A. Auger, O. Renard, J. Gaudet. Comparison of three labeled silica nanoparticles used as tracers in transport experiments in porous media. Part I: Syntheses and characterizations. *Environm. Poll.* **184**, 605 (2014).
68. P. Biehl, F. Schacher. Surface functionalization of magnetic nanoparticles using a thiol-based grafting-through approach. *Surfaces* **3**, 116 (2020).
69. Z. Salehi, H. Ghahfarokhi, A. Kodadadi, R. Rahimnia. Thiol and urea functionalized magnetic nanoparticles with highly enhanced loading capacity and thermal stability for lipase in transesterification. *J. Industr. Eng. Chem.* **35**, 224 (2016).
70. L. Aranda-Lara, K. Isaac-Olivé, B. Ocampo-García, G. Ferro-Flores, C. González-Romero, A. Mercado-López, R. García-Marín, C. Santos-Cuevas, J. Estrada, E. Morales-Avila. Engineered rHDL nanoparticles as a suitable platform for theranostic applications. *Molecules* **27**, 7046 (2022).
71. L. Aranda-Lara, E. Morales-Avila, M. Luna-Gutiérrez, E. Olivé-Alvarez, K. Isaac-Olivé. Radiolabeled liposomes and lipoproteins as lipidic nanoparticles for imaging and therapy. *Chem. Phys. Lipid.* **230**, 104934 (2020).
72. P. Laverman, E. Dams, W. Oyen, G. Storm, E. Koenders, R. Prevost, J. van der Meer, F. Corstens, O. Boerman. A novel method to label liposomes with <sup>99m</sup>Tc by the hydrazino nicotinyl derivative. *J. Nucl. Med.* **40**, 192 (1999).
73. P. Laverman, L. Bloois, O. Boerman, W. Oyen, F. Corstens, G. Storm. Lyophilization of TC-99m-Hynic labeled PEG-liposomes. *J. Liposome Res.* **10**, 117 (2000).
74. V. Pandey, T. Haider, A. Chandak, A. Chakraborty, S. Banerjee, V. Soni. Technetium labeled doxorubicin loaded silk fibroin nanoparticles: optimization, characterization and in vitro evaluation. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **56**, 101539 (2020).
75. R. Sharma. Labeling efficiency and biodistribution of Technetium-99m labeled nanoparticles: Interference by colloidal tin oxide particles. *Int. J. Pharm.* **289**, 189 (2005).
76. S. Wu, E. Helal-Neto, A. dos Santos Matos, A. Jafari, J. Kozempel, Y. de Albuquerque Silva, C. Serrano-Larrea, S. Junior, E. Ricci-Junior, F. Alexis, R. Santos-Oliveira. Radioactive polymeric nanoparticles for biomedical application. *Drug Deliv.* **27**, 1544 (2020).
77. V. Trubetskoy. Polymeric micelles as carriers of diagnostic agents. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **37**, 81 (1999).
78. M. Roeinfard, M. Zahedifar, M. Darroudi, K. Sadri, A. Zak. Preparation of technetium labeled-graphene quantum dots and investigation of their bio distribution. *J. Cluster Sci.* **33**, 965 (2022).

79. N. Bayoumi, A. Emam.  $^{99m}\text{Tc}$  radiolabeling of poly-ethylenimine capped carbon dots for tumor targeting: synthesis, characterization and biodistribution. *Int. J. Radiat. Biol.* **97**, 977 (2021).
80. L. Kovacs, M. Tassano, M. Cabrera, M. Fernández, W. Porcal, R. Anjos, P. Cabral. Labeling polyamidoamine (PAMAM) dendrimers with technetium-99m via hydrazinonicotinamide (HYNIC). *Curr. Radiopharm.* **7**, 115 (2014).
81. S. Ghoreishi, A. Khalaj, O. Sabzevari, L. Badrzadeh, P. Mohammadzadeh, S. Mousavi Motlagh, A. Bitarafan-Rajabi, M. Shafiee Ardestani. Technetium-99m chelator-free radiolabeling of specific glutamine tumor imaging nanoprobe: In vitro and in vivo evaluations. *Int. J. Nanomed.* **13**, 4671 (2018).
82. M. Podolska, A. Barras, C. Alexiou, B. Frey, U. Gaipl, R. Boukherroub, S. Szunerits, C. Janko, L. Muñoz. Graphene oxide nanosheets for localized hyperthermia – physicochemical characterization, biocompatibility, and induction of tumor cell death. *Cells* **9**, 776 (2020).
83. S. Challan, A. Massoud. Radiolabeling of graphene oxide by Technetium-99m for infection imaging in rats. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **314**, 2189 (2017).
84. R. Rajagopalan, S. Jain, A. Kaul, P. Trivedi. Biodistribution and pharmacokinetic studies on topically delivered technetium-99m-labeled 5-FU nanogel formulation for management of pre-cancerous skin lesions. *Tropic. J. Pharmaceut. Res.* **18**, 1977 (2019).
85. M. Kubeil, Y. Suzuki, M. Casulli, R. Kamal, T. Hashimoto, M. Bachmann, T. Hayashita, H. Stephan. Exploring the potential of nanogels: from drug carriers to radiopharmaceutical agents. *Adv. Health. Mater.* **2023**, 2301404 (2023).
86. O. Estudiante-Mariquez, A. Rodríguez-Galván, D. Ramírez-Hernández, F. Contreras-Torres, L. Medina. Technetium-radiolabeled mannose-functionalized gold nanoparticles as nanoprobe for sentinel lymph node detection. *Molecules* **25**, 1982 (2020).
87. A. Walsh. Chemisorption of iodine-125 to gold nanoparticles allows for real-time quantitation and potential use in nanomedicine. *J. Nanopart. Res.* **19**, 152 (2017).
88. Q. Ng, C. Olariu, M. Yaffee, V. Taelman, N. Marincek, T. Krause, L. Meier, M. Walter. Indium-111 labeled gold nanoparticles for in-vivo molecular targeting. *Biomaterials* **35**, 7050 (2014).
89. E. Morales-Avila, G. Ferro-Flores, E. Ocampo-García, L. De Leon-Rodríguez, C. Santos-Cuevas, R. García-Becerra, L. Medina, L. Gomez-Olivan. Multimeric System of  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled gold nanoparticles conjugated to c[RGDfK(C)] for molecular imaging of tumor  $\alpha(v)\beta(3)$  expression. *Bioconjug. Chem.* **22**, 913 (2011).
90. Y. Xing, J. Zhu, L. Zhao, Z. Xiong, Y. Li, S. Wu, G. Chand, X. Shi, J. Zhao. SPECT/CT imaging of chemotherapy-induced tumor apoptosis using  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled dendrimer-entrapped gold nanoparticles. *Drug Deliv.* **25**, 1384 (2018).
91. Y. Luo, L. Zhao, X. Li, J. Yang, L. Guo, G. Zhang, M. Shen, J. Zhao, X. Shi. The design of a multifunctional dendrimer-based nanoplatfor for targeted dual mode SPECT/MR imaging of tumors. *J. Mater. Chem. B* **4**, 7220 (2016).
92. B. Murphy, A. Woodwick, K. Murphy, K. Chandler, G. Johnson, C. Hunt, P. Peller, J. Jakub, A. Homb.  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept versus  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid in lymphoscintigraphy: sentinel lymph node identification and patient-reported pain. *J. Nucl. Med. Technol.* **47**, 300 (2019).
93. C. Santos, F. Filho, F. Campos, C. de Aguiar Ferreira, A. de Barros, D. Soares.  $\text{Ag}_2\text{WO}_4$  nanoparticles radiolabeled with technetium-99m: a potential new tool for tumor identification and uptake. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **323**, 51 (2020).
94. D. El-Safoury, A. Ibrahim, D. El-Setouhy, O. Khowessah, M. Motaleb, T. Sakr. Gold nanoparticles for  $^{99m}\text{Tc}$ -doxorubicin delivery: Formulation, in vitro characterization, comparative studies in vivo stability and biodistribution. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **328**, 325 (2021).
95. D. El-Safoury, A. Ibrahim, D. El-Setouhy, O. Khowessah, M. Motaleb, T. Sakr. Amelioration of tumor targeting and in vivo biodistribution of  $^{99m}\text{Tc}$ -methotrexate-gold nanoparticles ( $^{99m}\text{Tc}$ -Mex-AuNPs). *J. Pharmaceut. Sci.* **110**, 2955 (2021).
96. A. Ashraf, R. Sharif, M. Ahmad, M. Masood, A. Shahid, D. Anjum, M. Rafique, S. Ghani. In vivo evaluation of the biodistribution of intravenously administered naked and functionalized silver nanoparticles in rabbit. *IET Nanobiotechnol.* **9**, 368 (2015).
97. P. Nallathamby, N. Mortensen, H. Palko, M. Malfatti, C. Smith, J. Sonnett, M. Doktycz, B. Gu, R. Roeder, W. Wang, S. Retterer. New surface radiolabeling schemes of super paramagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) for biodistribution studies. *Nanoscale* **7**, 6545 (2015).
98. M. Nadeem, M. Ahmad, M. Saeed, A. Shaari, S. Riaz, S. Naseem, K. Rashid. Uptake and clearance analysis of Technetium-99m labeled iron oxide nanoparticles in a rabbit brain. *IET Nanobiotechnol.* **9**, 136 (2015).
99. R. de Rosales, R. Tavaré, A. Glaria, G. Varma, A. Protti, P. Blower.  $^{99m}\text{Tc}$ -bisphosphonate-iron oxide nanoparticle conjugates for dual-modality biomedical imaging. *Bioconjug. Chem.* **22**, 455 (2011).
100. I. Sandiford, A. Phinikaridou, A. Protti, L. Meszaros, X. Cui, Y. Yan, G. Frodsham, P. Williamson, N. Gaddum, R. Botnar, P. Blower, M. Green, R. de Rosales. Bisphosphonate-anchored PEGylation and radiolabeling of superparamagnetic iron oxide: Long-circulating nanoparticles for in vivo multimodal (T1 MRI-SPECT) imaging. *ACS Nano* **7**, 500 (2013).
101. M. Motiei, T. Dreifuss, T. Sadan, N. Omer, T. Blumenfeld-Katzir, E. Fragogeorgi, G. Loudos, R. Popovtzer, N. Ben-Eliezer. Trimodal nanoparticle contrast agent for CT, MRI and SPECT imaging: Synthesis

- and characterization of radiolabeled core/shell iron oxide@gold nanoparticles. *Chem. Lett.* **48**, 291 (2019).
102. M. Mirković, M. Radović, D. Stanković, Z. Milanović, D. Janković, M. Matović, M. Jeremić, B. Antić, S. Vranješ-Đurić. <sup>99m</sup>Tc-bisphosphonate-coated magnetic nanoparticles as potential theranostic nanoagent. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **102**, 124 (2019).
103. F. Akhter, A. Rao, M. Abbasi, S. Wahocho, M. Mallah, H. Anees-ur-Rehman, Z. Chandio. A comprehensive review of synthesis, applications and future prospects for silica nanoparticles (SNPs). *Silicon* **14**, 8295 (2020).
104. F. Portilho, E. Helal-Neto, S. Cabezas, S. Pinto, S. Dos Santos, L. Pozzo, F. Sancenón, R. Martínez-Máñez, R. Santos-Oliveira. Magnetic core mesoporous silica nanoparticles doped with dacarbazine and labelled with <sup>99m</sup>Tc for early and differential detection of metastatic melanoma by single photon emission computed tomography. *Artif. Cell. Nanomed. Biotechnol.* **46** (Suppl), 1080 (2018).
105. A. de Barros, K. de Oliveira Ferraz, T. Dantas, G. Andrade, V. Cardoso, E. Sousa. Synthesis, characterization, and biodistribution studies of (99m)Tc-labeled SBA-16 mesoporous silica nanoparticles. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **56**, 181 (2015).
106. L. Pascual, F. Sancenón, R. Martínez-Máñez, T. Barja-Fidalgo, S. da Silva, A. de Jesus Sousa-Batista, C. Cerqueira-Coutinho, R. Santos-Oliveira. Mesoporous silica as multiple nanoparticles systems for inflammation imaging as nano-radiopharmaceuticals. *Micropor. Mesopor. Mater.* **239**, 426 (2017).
107. H. Gao, X. Liu, W. Tang, D. Niu, B. Zhou, H. Zhang, W. Liu, B. Gu, X. Zhou, Y. Zheng, Y. Sun, X. Jia, L. Zhou. <sup>99m</sup>Tc-conjugated manganese-based mesoporous silica nanoparticles for SPECT, pH-responsive MRI and anti-cancer drug delivery. *Nanoscale* **8**, 19573 (2016).
108. M. Tsuchimochi, K. Hayama, M. Toyama, L. Sasagawa, N. Tsubokawa. Dual-modality imaging with <sup>99m</sup>Tc and fluorescent indocyanine green using surface-modified silica nanoparticles for biopsy of the sentinel lymph node: An animal study. *EJNMMI Res.* **3**, 33 (2013).
109. A. Brouwers, D. De Jong, E. Dams, W. Oyen, O. Boerman, P. Laverman, T. Naber, G. Storm, F. Corstens. Tc-99m-PEG-liposomes for the evaluation of colitis in crohn's disease. *J. Drug Target* **8**, 225 (2000).
110. B. Goins, A. Bao, W. Phillips. Techniques for loading technetium-99m and rhenium-186/188 radionuclides into pre-formed liposomes for diagnostic imaging and radionuclide therapy. *Methods Mol. Biol.* **606**, 469 (2010).
111. P. Laverman, E. Dams, W. Oyen, G. Storm, E. Koenders, R. Prevost, J. van der Meer, F. Corstens, O. Boerman. A novel method to label liposomes with <sup>99m</sup>Tc by the hydrazino nicotinyln derivative. *J. Nucl. Med.* **40**, 192 (1999).
112. B. Lasaracibar, S. El Moukhtari, T. Tsotakos, S. Xanthopoulos, G. Loudos, P. Bouziotis, M. Blanco-Prieto. In vivo biodistribution of edelfosine-loaded lipid nanoparticles radiolabeled with Technetium-99m: Comparison of administration routes in mice. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **175**, 1 (2022).
113. A. Ayan, A. Yenilmez, H. Eroglu. Evaluation of radiolabeled curcumin-loaded solid lipid nanoparticles usage as an imaging agent in liver-spleen scintigraphy. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **75**, 663 (2017).
114. V. Carmo, M. de Oliveira, L. Mota, L. Freire, R. Ferreira, V. Cardoso. Technetium-99m-labeled stealth pH-sensitive liposomes: a new strategy to identify infection in experimental model. *Braz. Arch. Biol. Technol.* **50**, 199 (2007).
115. M. Straub, M. Leresche, C. Pilloud, F. Devynck, N. Stritt, R. Hesselmann. A new two-strip TLC method for the quality control of technetium-99m mercaptoacetyl-triglycine (<sup>99m</sup>Tc-MAG3). *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **3**, 5 (2018).
116. P. Dubey, D. Singodia, R. Verma, S. Vyas. RGD Modified albumin nanospheres for tumour vasculature targeting. *J. Pharm. Pharmacol.* **63**, 33 (2011).
117. M. Marengo, L. Canziani, G. De Matteis, G. Cavenaghi, C. Aprile, L. Lodola. Chemical and physical characterisation of human serum albumin nanocolloids: Kinetics, strength and specificity of bonds with <sup>99m</sup>Tc and <sup>68</sup>Ga. *Nanomaterials* **11**, 1776 (2021).
118. F. Blankenberg, J. Vanderheyden, H. Strauss, J. Tait. Radiolabeling of HYNIC-annexin V with technetium-99m for in vivo imaging of apoptosis. *Nat. Protoc.* **1**, 108 (2006).
119. Y. Yang, T. Neef, C. Mittelholzer, E. Garcia Garayoa, P. Bläuenstein, R. Schibli, U. Aebi, P. Burkhard. The biodistribution of self-assembling protein nanoparticles shows they are promising vaccine platforms. *J. Nanobiotechnol.* **11**, 36 (2013).
120. M. Liang, H. Tan, J. Zhou, T. Wang, D. Duan, K. Fan, J. He, D. Cheng, H. Shi, H. Choi, X. Yan. Bioengineered H-Ferritin nanocages for quantitative imaging of vulnerable plaques in atherosclerosis. *ACS Nano* **12**, 9300 (2018).
121. C. Aprile, L. Lodola. A narrative review of <sup>99m</sup>Tc-aprotinin in the diagnosis of cardiac amyloidosis and a new life for an unfairly abandoned drug. *Biomedicines* **10**, 1377 (2022).
122. V. Pandeya, T. Haidera, A. Chandak, A. Chakraborty, S. Banerjee, V. Sonia. Technetium labeled doxorubicin loaded silk fibroin nanoparticles: Optimization, characterization and in vitro evaluation. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **56**, 101539 (2020).
123. L. Kovacs, M. Tassano, M. Cabrera, M. Fernández, W. Porcal, R. Anjos, P. Cabral. Labeling polyamidoamine (PAMAM) dendrimers with technetium-99m via hydrazinonicotinamide (HYNIC). *Curr. Radiopharm.* **7**, 115 (2014).
124. H. Agashe, A. Babbar, S. Jain, R. Sharma, A. Mishra, A. Asthana, M. Garg, T. Dutta, N. Jain. Investigations on biodistribution of technetium-99m-labeled

- carbohydrate-coated poly(propylene imine) dendrimers. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* **3**, 120 (2007).
125. A. Ebrahimi, M. Pirali Hamedani, P. Mohammadzadeh, M. Safari, S. Esmail Sadat Ebrahimi, M. Seyed Hamzeh, M. Shafiee Ardestani, S. Masoumeh Ghoreishi. <sup>99m</sup>Tc-anionic dendrimer targeted vascular endothelial growth factor as a novel nano-radiotracer for in-vivo breast cancer imaging. *Bioorg. Chem.* **128**, 106085 (2022).
  126. N. Mohtavinejad, M. Amanlou, A. Bitarafan-Rajabi, A. Khalaj, A. Pormohammad, M. Ardestani. Technetium-99m-PEGylated dendrimer-G2-(Dabcyle-Lys6,Phe7)-pHBSP: A novel nano-radiotracer for molecular and early detecting of cardiac ischemic region. *Bioorg. Chem.* **98**, 103731 (2020).
  127. L. Porto, D. Silva, A. de Oliveira, A. Pereira, K. Borges. Carbon nanomaterials: synthesis and applications to development of electrochemical sensors in determination of drugs and compounds of clinical interest. *Rev. Anal. Chem.* **38**, 20190017 (2019).
  128. C. Zhao, J. Kang, Y. Li, Y. Wang, X. Tang, Z. Jiang. Carbon-based stimuli-responsive nanomaterials: classification and application. *Cyborg Bionic Syst.* **4**, 0022 (2023).
  129. K. Soumya, N. More, M. Choppadandi, D. Aishwarya, G. Singh, G. Kapusetti. A comprehensive review on carbon quantum dots as an effective photosensitizer and drug delivery system for cancer treatment. *Biomed. Technol.* **4**, 11 (2023).
  130. K. Naik, S. Chaudhary, L. Ye, A. Parmar. A strategic review on carbon quantum dots for cancer-diagnostics and treatment. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **10**, 882100 (2022).
  131. E. Castro, A. Hernandez Garcia, G. Zavala, L. Echegoyen. Fullerenes in biology and medicine. *J. Mater. Chem B* **5**, 6523 (2017).
  132. N. Bayoumi, A. Emam. <sup>99m</sup>Tc radiolabeling of poly-ethylenimine capped carbon dots for tumor targeting: Synthesis, characterization and biodistribution. *Int. J. Radiat. Biol.* **97**, 977 (2021).
  133. E. Gharepapagh, A. Fakhari, T. Firuzyar, A. Shomalid, F. Azimie. Preparation, biodistribution and dosimetry study of Tc-99m labeled N-doped graphene quantum dot nanoparticles as a multimodular radiolabeling agent. *New J. Chem.* **45**, 3909 (2021).
  134. S. Ghoreishi, A. Najdian, S. Yadegari, M. Seyedhamzeh, M. Etemadzade, M. Mirzaei, S. Hadadian, Z. Alikhani, M. Ardestani. The use of carbon quantum dot as alternative of stannous chloride application in radiopharmaceutical kits. *Contrast Media Mol. Imag.* **2020**, 4742158 (2020).
  135. M. Roeinfard, M. Zahedifar, M. Darroudi, K. Sadri, A. Zak. Preparation of technetium labeled-graphene quantum dots and investigation of their bio distribution. *J. Cluster Sci.* **33**, 1 (2022).
  136. M. Bastos, M. Pijera, J. de Souza Sobrinho, A. Dos Santos Matos, E. Ricci-Junior, P. de Almeida Fechine, L. Alencar, S. Gemini-Piperni, F. Alexis, M. Attia, R. Santos-Oliveira. Radiopharmacokinetics of graphene quantum dots nanoparticles in vivo: Comparing the pharmacokinetics parameters in long and short periods. *Curr. Top. Med. Chem.* **22**, 2527 (2022).
  137. F. de Menezes, S. Dos Reis, S. Pinto, F. Portilho, F. do Vale Chaves, E. Mello, E. Helal-Neto, A. da Silva de Barros, L. Alencar, A. de Menezes, C. Dos Santos, A. Saraiva-Souza, J. Perini, D. Machado, I. Felzenswalb, C. Araujo-Lima, A. Sukhanova, I. Nabiev, R. Santos-Oliveira. Graphene quantum dots unraveling: green synthesis, characterization, radiolabeling with <sup>99m</sup>Tc, in vivo behavior and mutagenicity. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **102**, 405 (2019).
  138. L. Ruili, D. Qianqian, S. Xiaoguang, C. Shaoliang, L. Wenxin. Biodistribution of fullerene derivative C<sub>60</sub>(OH)<sub>x</sub>(O)<sub>y</sub>. *Chin. Sci. Bull.* **46**, 615 (2001).
  139. L. Qingnuan, X. yan, Z. Xiaodong, L. Ruili, D. Qieqie, S. Xiaoguang, C. Shaoliang, L. Wenxin. Preparation of (99m)Tc-C(60)(OH)(x) and its biodistribution studies. *Nucl. Med. Biol.* **29**, 707 (2002).
  140. D. Cagle, S. Kennel, S. Mirzadeh, J. Alford, L. Wilson. In vivo studies of fullerene-based materials using endohedral metallofullerene radiotracers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 5182 (1999).
  141. L. Karam, M. Mitch, B. Coursey. Encapsulation of 99mTc within fullerenes: a novel radionuclidic carrier. *Appl. Rad. Isotop.* **48**, 771(1997).
  142. W. Burch, P. Sullivan, C. McLaren. Technegas – a new ventilation agent for lung scanning. *Nucl. Med. Commun.* **7**, 865 (1986).
  143. D. Mackey, W. Burch, I. Dance, K. Fisher, G. Willett. The observation of fullerenes in a Technegas lung ventilation unit. *Nucl. Med. Commun.* **15**, 430 (1994).
  144. P. Le Roux, W. Schafer, F. Blanc-Beguine, M. Tulchinsky. Ventilation scintigraphy with radiolabeled carbon nanoparticulate aerosol (Technegas): State-of-the-art review and diagnostic applications to pulmonary embolism during COVID-19 pandemic. *Clin. Nucl. Med.* **48**, 8 (2023).
  145. P. Jackson, R. Baker, D. McCulloch, D. Mackey, H. van der Wall, G. Willett. A study of Technegas employing X-ray photoelectron spectroscopy, scanning transmission electron microscopy and wet-chemical methods. *Nucl. Med. Commun.* **17**, 504 (1996).
  146. T. Senden, K. Mook, J. Gerald, W. Burch, R. Browitt, C. Ling, G. Heath. The physical and chemical nature of technegas. *J. Nucl. Med.* **38**, 1327 (1997).
  147. C. Liao, Y. Li, S. Tjong. Graphene nanomaterials: synthesis, biocompatibility, and cytotoxicity. *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 3564 (2018).
  148. W. Jeong, H. Choi, K. Kim. Graphene-based nanomaterials as drug delivery carriers. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1351**, 109 (2022).
  149. S. Challan, A. Massoud. Radiolabeling of graphene oxide by Technetium-99m for infection imaging in rats. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **314**, 2189 (2017).

150. J. Da-wei, P. Cheng, S. Yan-Hong, J. Li-Na, L. Jian-Bo, Z. Lan. Study on technetium-99m labeling of graphene oxide nanosheets through click chemistry-Tc-99m labeling of graphene oxide nanosheets. *Nucl. Sci. Tech.* **26**, 1001 (2015).
151. A. Sasidharan, S. Swaroop, C. Koduri, C. Girish, P. Chandran, L. Panchakarla, V. Somasundaram, G. Gowd, S. Nair, M. Koyakutty. Comparative in vivo toxicity, organ biodistribution and immune response of pristine, carboxylated and PEGylated few-layer graphene sheets in Swiss albino mice: A three month study. *Carbon* **95**, 511 (2015).
152. Y.-J. Lu, C. Lin, H. Yang, K.-J. Lin, S.-P. Wey, C.-L. Sun, K.-C. Wei, T.-C. Yen, C. Lin, C. Ma, J.-P. Chen. Biodistribution of PEGylated graphene oxide nanoribbons and their application in cancer chemo-photothermal therapy. *Carbon* **74**, 83 (2014).
153. F. Yurt, O. Ersöz, E. Harputlu, K. Ocakoglu. Preparation and evaluation of effect on Escherichia coli and Staphylococcus aureus of radiolabeled ampicillin-loaded graphene oxide nanoflakes. *Chem. Biol. Drug Des.* **91**, 1094 (2019).
154. S. Rathinavel, K. Priyadharshini, D. Panda. A review on carbon nanotube: An overview of synthesis, properties, functionalization, characterization, and the application. *Mater. Sci. Eng. B* **268**, 115095 (2021).
155. R. Reilly. Carbon nanotubes: Potential benefits and risks of nanotechnology in nuclear medicine. *J. Nucl. Med.* **48**, 1039 (2007).
156. S. Datir, M. Das, R. Singh, S. Jain. Hyaluronate tethered, "smart" multiwalled carbon nanotubes for tumor-targeted delivery of doxorubicin. *Bioconjug. Chem.* **23**, 2201 (2012).
157. J. Wang, L. Cabana, M. Bourgognon, H. Kafa, A. Protti, K. Venner, A. Shah, J. Sosabowski, S. Mather, A. Roig, X. Ke, G. Tendeloo, R. de Rosales, G. Tobias, K. Al-Jamal. Magnetically decorated multi-walled carbon nanotubes as dual MRI and SPECT contrast agents. *Adv. Funct. Mater.* **24**, 1880 (2014).
158. J. de Alcantara Lemos, D. Soares, N. Pereira, L. Gomides, J. de Oliveira Silva, G. Bruch, G. Cassali, L. Alisaraie, R. Alves, A. Santos, A. de Barros. Preclinical evaluation of PEG-Multiwalled carbon nanotubes: Radiolabeling, biodistribution and toxicity in mice. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **86**, 104607 (2023).
159. Y. Du, Z. Chen, M. Hussain, P. Yan, C. Zhang, Y. Fan, L. Kang, R. Wang, J. Zhang, X. Ren, C. Ge. Evaluation of cytotoxicity and biodistribution of mesoporous carbon nanotubes (pristine/-OH/-COOH) to HepG2 cells in vitro and healthy mice in vivo. *Nanotoxicology* **16**, 895 (2002).
160. Q. Wei, L. Zhan, B. Juanjuan, W. Jing, W. Jianjun, S. Taoli, G. Yi'an, W. Wangsuo. Biodistribution of co-exposure to multi-walled carbon nanotubes and nanodiamonds in mice. *Nanoscale Res Lett.* **7**, 473 (2012).
161. R. Fernandes, J. Lemos, A. de Barros, V. Geraldo, E. da Silva, L. Alisaraie, D. Soares. Carboxylated versus bisphosphonate SWCNT: functionalization effects on the biocompatibility and in vivo behaviors in tumor-bearing mice. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **50**, 266 (2019).

Одержано 20.06.24.

Переклад на українську мову О. Войтенка

V. Trusova, I. Karnaukhov, A. Zelinsky,  
B. Borts, I. Ushakov, L. Sidenko, G. Gorbenko

#### TECHNETIUM-99m: A NANOMATERIAL PERSPECTIVE

The radiolabeling of nanomaterials with technetium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) has emerged as a promising strategy for integrating the advantages of nanotechnology and nuclear medicine for both diagnostic and therapeutic applications. This comprehensive review aims to provide an in-depth overview of the current state-of-the-art in the radiolabeling of nanomaterials with  $^{99m}\text{Tc}$ . The exploration encompasses synthesis methods, labeling mechanisms, biological assessments, physicochemical characterizations, and clinical applications of  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled nanomaterials. Diverse categories of nanomaterials are addressed, including organic and inorganic nanoparticles, lipid- and protein-based nanosystems, as well as various carbon nanomaterials. Additionally, the review addresses challenges inherent in this evolving field, such as the stability of the radiolabel, potential nanomaterial toxicity, and regulatory considerations. The discussion is concluded by exploring promising future perspectives and potential areas for research development in the realm of  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled nanomaterials.

**Keywords:** nanomaterials, theragnostics, technetium, nanomedicine, radiolabeling.