

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)

АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ
ORGANIC CHEMISTRY

УДК 574:539.1.04
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-2-163-170>

Поступила в редакцию 13.03.2018
Received 13.03.2018

**Е. А. Дикусар¹, А. Л. Пушкарчук¹, Т. В. Безъязычная¹, В. И. Поткин¹, А. Г. Солдатов²,
С. А. Кутень³, С. Г. Стёпин⁴, А. П. Низовцев⁵, С. Я. Килин⁵**

¹*Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*

²*Научно-практический центр по материаловедению Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Беларусь*

³*Институт ядерных проблем Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь*

⁴*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь*

⁵*Институт физики им. Б. И. Степанова Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕТОТРЕКСАТ-
ФУЛЛЕРЕНОЛОВЫХ РАДИОНУКЛИДНЫХ АГЕНТОВ ТЕРАПИИ
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Аннотация. С целью терапевтического уничтожения онкологических новообразований обычно применяют химиотерапию или лучевую терапию, а в изотопной медицине – вводят в опухоль соответствующие короткоживущие радионуклиды (⁵⁹Fe, ⁹⁰Y, ⁹⁵Zr, ^{99m}Tc, ¹⁰⁶Ru, ^{114*}In, ¹⁴⁷Eu, ¹⁴⁸Eu, ¹⁵⁵Eu, ¹⁷⁰Tm, ¹⁸⁸Re, ²¹⁰Po, ²²²Rn, ²³⁰U, ²³⁷Pu, ²⁴⁰Cm, ²⁴¹Cm, ²⁵³Es). Бинарная (или нейтронозахватная) – технология, разработанная для избирательного воздействия на злокачественные новообразования и использующая тропные к опухолям препараты, содержащие нерадиоактивные нуклиды (¹⁰B, ¹¹³Cd, ¹⁵⁷Gd и др.). Триадная – последовательное введение в организм комбинации из двух и более, по отдельности неактивных и безвредных компонентов, тропных к опухолевым тканям и способных в них селективно накапливаться или вступать друг с другом в химическое взаимодействие и уничтожать опухолевые новообразования под действием определенных сенсбилизирующих внешних воздействий. Целью настоящей работы является квантово-химическое моделирование электронной структуры и анализ термодинамической устойчивости новых метотрексатсодержащих фуллереноловых радионуклидных наноразмерных агентов-истребителей опухолевых новообразований. Необходимость предварительных исследований по моделированию такого рода объектов обусловлена очень высокой трудоемкостью, стоимостью и сложностью их практического получения.

Ключевые слова: DFT-моделирование электронной структуры, метотрексат, фуллереноловые кластеры, агенты-истребители опухолевых новообразований

Для цитирования. Квантово-химическое моделирование метотрексат-фуллереноловых радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний / Е. А. Дикусар [и др.] // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2019. – Т. 55, № 2. – С. 163–170. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-2-163-170>

**Е. А. Dikusar¹, A. L. Pushkarchuk¹, T. V. Bezyazychnaya¹, V. I. Potkin¹, A. G. Soldatov², S. A. Kuten³,
S. G. Stepin⁴, A. P. Nizovtsev⁵, S. Ya. Kilin⁵**

¹*Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

²*Scientific-practical Material Research Center of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

³*Belarusian State University, Minsk, Belarus*

⁴*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus*

⁵*B. I. Stepanov Institute of Physics of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

**QUANTUM-CHEMICAL MODELING OF METHOTREXATE FULLERENOL RADIONUCLIDE
AGENTS FOR CANCER THERAPY**

Abstract. In order to therapeutically destroy cancer neoplasms, chemotherapy or radiotherapy are commonly used. In the isotope medicine, however, medical isotopes of the short-lived radionuclides are injected into the tumor (⁵⁹Fe, ⁹⁰Y, ⁹⁵Zr, ^{99m}Tc, ¹⁰⁶Ru, ^{114*}In, ¹⁴⁷Eu, ¹⁴⁸Eu, ¹⁵⁵Eu, ¹⁷⁰Tm, ¹⁸⁸Re, ²¹⁰Po, ²²²Rn, ²³⁰U, ²³⁷Pu, ²⁴⁰Cm, ²⁴¹Cm, ²⁵³Es). Binary, or neutron-capturing, technology is a technology developed for the selective effect on malignant tumors and using a tropic to tumors preparations containing non-radioactive nuclides (¹⁰B, ¹¹³Cd, ¹⁵⁷Gd et. al.). Triadic technology is a sequential administration

of a combination of two or more separately inactive and harmless components tropic to tumor tissues that can selectively accumulate in them or react with each other to destroy tumors under certain external impacts. The aim of this work is the quantum-chemical modeling of the electronic structure and the analysis of the thermodynamic stability of the new methotrexate containing nanoscale fullerene-like radionuclide tumor-fighting agents. The need for preliminary studies on modeling of such objects is caused by the very high labor intensity, cost and complexity of their practical preparation.

Keywords: DFT-modeling of electronic structure, methotrexate, fullerene clusters, tumor neoplasm fighters

For citation. Dikisar E. A., Pushkarchuk A. L., Bezyazychnaya T. V., Potkin V. I., Soldatov A. G., Kuten S. A., Stepin S. G., Nizovtsev A. P., Kilin S. Ya. Quantum-chemical modeling of methotrexate fullerene-like radionuclide agents for cancer therapy. *Vestsi Natsyonal'nei akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2019, vol. 55, no. 2, pp. 163–170 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-2-163-170>

С целью терапевтического уничтожения онкологических новообразований обычно применяют химиотерапию или лучевую терапию [1], а в изотопной медицине вводят в опухоль соответствующие короткоживущие радионуклиды (^{59}Fe , ^{90}Y , ^{95}Zr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{106}Ru , $^{114\text{*}}\text{In}$, ^{147}Eu , ^{148}Eu , ^{155}Eu , ^{170}Tm , ^{188}Re , ^{210}Po , ^{222}Rn , ^{230}U , ^{237}Pu , ^{240}Cm , ^{241}Cm , ^{253}Es). Бинарная (или нейтронозахватная) технология разработана для избирательного воздействия на злокачественные новообразования и использует тропные к опухолям препараты, содержащие нерадиоактивные нуклиды (^{10}B , ^{113}Cd , ^{157}Gd и др.) [2]. Триадная – последовательное введение в организм комбинации из двух и более по отдельности неактивных и безвредных компонентов, тропных к опухолевым тканям и способных в них селективно накапливаться или вступать друг с другом в химическое взаимодействие и уничтожать опухолевые новообразования под действием определенных сенсibiliзирующих внешних воздействий [3].

Интерес к эндоэдрическим соединениям включения различных атомов и молекул во внутренние полости фуллеренов постоянно растет [4–6]. Необходимость предварительных исследований по моделированию такого рода объектов (рис. 1) обусловлена очень высокой трудоемкостью и сложностью их получения. Нами были проведены неэмпирические квантово-химические расчеты ряда потенциальных агентов диагностики и терапии онкологических заболеваний – производных фуллеренола C_{60} (с использованием метода DFT с применением уровня теории B3LYP/MIDI) по программе GAMESS. В данном сообщении представлены результаты квантово-химического DFT-моделирования [7–9] строения и электронной структуры фуллереноловых кластерных систем, изученных с целью разработки новых радионуклидных наноразмерных агентов-истребителей опухолевых новообразований. Для повышения эффективности данных препаратов перспективным является введение в состав их молекул структурных фрагментов известных лекарственных форм, например метотрексата (*Methotrexate*) [10] – цитостатического препарата из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты. Метотрексат оказывает выраженное иммуносупрессивное действие даже в относительно низких дозах и не обладает заметной гематологической токсичностью.

В качестве эндоэдрических компонентов включения во внутренние сферы метотрексатсодержащего бисфуллеренола **1** были выбраны ^{210}Po **68** (кластеры **2–4**), ^{222}Rn **69** (кластеры **5–7**) и галогениды щелочных металлов **70–99** (кластеры **8–67**). Выбор именно этих супрамолекулярных объектов включения во внутренние полости бисфуллеренола **1** обусловлены тем, что радионуклиды ^{210}Po **68** и ^{222}Rn **69** являются удобными источниками терапевтического ионизирующего α -излучения [8, 9]. В частности, полоний ^{210}Po **68** имеет период полураспада 138,38 сут с выделением энергии 5,30 МэВ [13–15], а радон ^{222}Rn **69** – период полураспада 3,82 сут с выделением энергии 5,59 МэВ [16]. Введение галогенидов щелочных металлов **70–99** (в виде ионов) во внутренние полости бисфуллеренола **1** приводит к существенному увеличению полярности образующихся эндоэдрических кластеров **8–32**, **38–42**, **44–48**, **50–54**, **56–60**, **62–66** (табл. 1), что является определяющим фактором, облегчающим их проникновение через клеточные мембраны. Этот транспорт осуществляется при помощи особых транспортных молекул, встроенных в мембраны клеток. Обычно в роли такого рода переносчиков выступают белки, которые необходимы для поступления в клетку естественных метаболитов. Данным видом транспорта могут переноситься лекарственные вещества, близкие по структуре к эндогенным молекулам, например витамины или метотрексат.

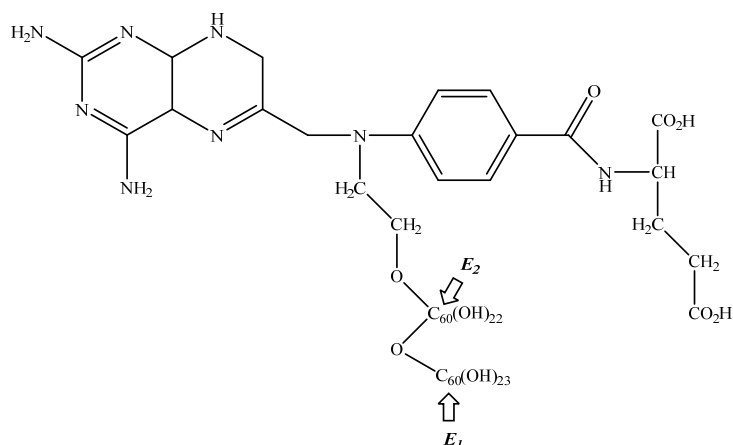
Таблица 1. Полные энергии систем (E , а.е.м.) и дипольные моменты (D , Дб) соединений 1–32, 38–42, 44–48, 50–54, 56–60, 62–66, 68–94

 Table 1. Total system energies (E , a.m.u.) and dipole moments (D , Debye) of the compounds 1–32, 38–42, 44–48, 50–54, 56–60, 62–66, 68–94

Номер соединения	E	D	Номер соединения	E	D	Номер соединения	E	D
1	-9707,8160079388	5,46	29	-17699,0520758646	32,03	66	-38455,2685692396	38,08
2	-30332,7895515087	4,26	30	-19805,0138740462	33,87	68	-20624,9882378313	0
3	-30332,7945994829	3,83	31	-24139,7526601005	33,74	69	-21813,0447589198	0
4	-50957,7653731350	3,85	32	-38455,2634416121	33,43	70	-106,7003851739	0,32
5	-31520,8152247707	4,55	38	-9814,5444806115	26,44	71	-465,5302923213	8,42
6	-31520,8144673090	4,55	39	-9968,4067428588	23,83	72	-2571,4873906670	9,53
7	-53333,8104697069	4,28	40	-10404,2936924087	27,13	73	-6906,2411696398	9,90
8	-9814,5295171676	25,41	41	-12735,8614939398	27,38	74	-21221,7700714697	9,90
9	-10173,2845731642	28,63	42	-17340,3069698143	27,45	75	-260,5353049103	6,52
10	-12279,2461539937	30,60	44	-10173,2964601875	31,19	76	-619,3761608306	9,13
11	-16613,9849323920	30,55	45	-10327,1561193893	31,55	77	-2725,3373191808	10,37
12	-30929,4959644029	30,33	46	-10763,0454972400	32,07	78	-7060,0925727661	10,80
13	-9968,3955632500	25,36	47	-13094,6134813407	32,21	79	-21375,6214854562	10,86
14	-10327,1501067102	29,42	48	-17699,0588058719	32,26	80	-696,3995963709	7,68
15	-12433,1119628692	30,74	50	-12279,2588599003	31,86	81	-1055,2543501855	11,20
16	-16767,8506796129	30,70	51	-12433,1185117461	32,07	82	-3161,2207349841	12,94
17	-31083,3615844587	30,44	52	-12869,0079442280	32,73	83	-7495,9785289096	13,66
18	-10404,2827000536	28,13	53	-15200,5758326118	32,90	84	-21811,5088909353	14,02
19	-10763,0381383664	31,71	54	-19805,0212305704	32,96	85	-3027,9638343238	8,08
20	-12868,9998739218	33,45	56	-16613,9977572555	31,85	86	-3386,8216551602	11,92
21	-17203,7386185790	33,40	57	-16767,8575348653	32,04	87	-5492,7898598444	13,84
22	-31519,2494339754	33,08	58	-17203,7468768117	32,69	88	-9827,5483478994	14,67
23	-12735,8509083650	28,50	59	-19535,3148091720	32,90	89	-24143,0791829652	15,12
24	-13094,6064768810	31,99	60	-24139,7601439307	32,95	90	-7632,4087303342	8,78
25	-15200,5682962957	33,78	62	-30929,5090656128	31,82	91	-7991,2718587494	13,08
26	-19535,3069898737	33,72	63	-31083,3652920664	37,43	92	-10097,2437532871	15,06
27	-33850,8178066021	33,37	64	-31519,2551769199	37,95	93	-14432,0028264439	16,06
28	-17340,2965462444	28,60	65	-33850,8231693509	38,07	94	-28747,5341337105	16,72

Различают две разновидности транспорта при помощи переносчиков: облегченная диффузия – осуществляется по градиенту концентрации и активный транспорт – осуществляется против градиента концентрации [17]. Специализированный транспорт не подчиняется закону диффузии Фика и не зависит от наличия заряда у лекарственного вещества. Он является насыщаемым процессом, т. е. скорость абсорбции увеличивается лишь до тех пор, пока количество молекул лекарственного вещества не сравняется с количеством переносчиков. Дальнейшего роста скорости абсорбции, несмотря на повышение концентрации лекарственного препарата, при этом не происходит [18, 19].

Весьма перспективным является изучение методом квантово-химического моделирования возможности нанокапсулирования радионуклидов (^8Li , ^{21}Na , ^{22}Na , ^{24}Na , ^{25}Na , ^{37}K , ^{40}K , ^{47}K , ^{79}Rb , ^{81}Rb , ^{87}Rb , ^{97}Rb , ^{112}Cs , ^{133}Cs , ^{135}Cs , ^{137}Cs , ^{151}Cs , ^{223}Fr) и (^{18}F , ^{36}Cl , ^{38}Cl , $^{80\text{m}}\text{Br}$, ^{80}Br , ^{81}Br , ^{125}I , ^{128}I , ^{131}I , ^{211}At , ^{218}At , ^{219}At) [14, 20] во внутренние полости бисфеллеренола 1. В качестве примера актуальности этих исследований можно привести тот факт, что ^{211}At превосходит радиоактивный йод по своему разрушающему воздействию на опухоль щитовидной железы, что обусловлено локализованным действием излучаемых α -частиц с энергией 5,9 МэВ на расстоянии порядка 70 мкм в живых тканях, в то время как наименее активное β -излучение радиоактивного йода действует на расстоянии до 2000 мкм [21].



E_1 и E_2 отсутствуют **1**; $E_1 = \text{Po}$, E_2 отсутствует **2**; E_1 отсутствует, $E_2 = \text{Po}$ **3**; $E_1 = E_2 = \text{Po}$ **4**; $E_1 = \text{Rn}$, E_2 отсутствует **5**; E_1 отсутствует, $E_2 = \text{Rn}$ **6**; $E_1 = E_2 = \text{Rn}$ **7**; $E_1 = \text{Li}$, $E_2 = \text{F}$ **8**, **9**, **10**, **11**, **12**; $E_1 = \text{Na}$, $E_2 = \text{F}$ **13**, **14**, **15**, **16**, **17**; $E_1 = \text{K}$, $E_2 = \text{F}$ **18**, **19**, **20**, **21**, **22**; $E_1 = \text{Rb}$, $E_2 = \text{F}$ **23**, **24**, **25**, **26**, **27**; $E_1 = \text{Cs}$, $E_2 = \text{F}$ **28**, **29**, **30**, **31**, **32**; $E_1 = \text{Fr}$, $E_2 = \text{F}$ **33**, **34**, **35**, **36**, **37**; $E_1 = \text{F}$, $E_2 = \text{Li}$ **38**, **39**, **40**, **41**, **42**, **43**; $E_1 = \text{Cl}$, $E_2 = \text{Li}$ **44**, **45**, **46**, **47**, **48**, **49**; $E_1 = \text{Br}$, $E_2 = \text{Li}$ **50**, **51**, **52**, **53**, **54**, **55**; $E_1 = \text{I}$, $E_2 = \text{Li}$ **56**, **57**, **58**, **59**, **60**, **61**; $E_1 = \text{At}$, $E_2 = \text{Li}$ **62**, **63**, **64**, **65**, **66**, **67**; **68**; **69**; **70**, **71**, **72**, **73**, **74**; **75**, **76**, **77**, **78**, **79**; **80**, **81**, **82**, **83**, **84**; **85**, **86**, **87**, **88**, **89**; **90**, **91**, **92**, **93**, **94**; **95**, **96**, **97**, **98**, **99**.

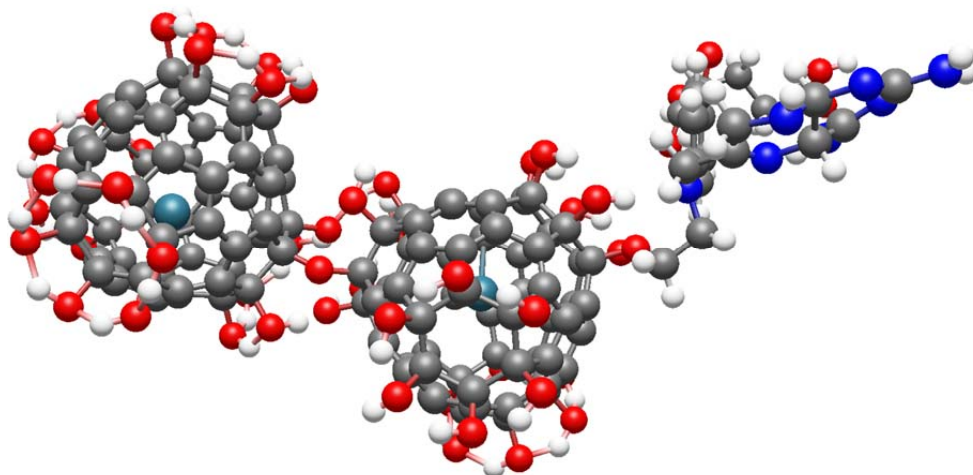
Т а б л и ц а 2. Оценка энергии взаимодействия эндоэдрических кластеров 2–32, 38–66 (ΔE_{Int})Table 2. Evaluation of the interaction energy of endohedral clusters 2–32, 38–66 (ΔE_{Int})

Номер соединения	ΔE_{Int} , а.е. (Хартри)	ΔE_{Int} , кДж/моль	Номер соединения	ΔE_{Int} , а.е. (Хартри)	ΔE_{Int} , кДж/моль	Номер соединения	ΔE_{Int} , а.е. (Хартри)	ΔE_{Int} , кДж/моль
2	0,0146942614	38,58	21	0,0559182694	146,81	46	0,0248608843	65,27
3	0,0096462872	25,33	22	0,0754648987	198,13	47	0,0241817583	63,49
4	0,0271104664	71,18	23	-0,0710661024	-186,58	48	0,0290608163	76,30
5	0,0455420879	119,57	24	0,0311862180	81,88	50	0,0445387055	116,94
6	0,0462995496	121,56	25	0,0375714875	98,64	51	0,0348153735	91,41
7	0,0950560715	249,57	26	0,0573659645	150,61	52	0,0287986949	75,61
8	-0,0131240549	-34,46	27	0,0773843019	203,17	53	0,0300351714	78,86
9	0,0617270959	162,06	28	-0,0718079714	-188,53	54	0,0385306555	101,16
10	0,0572446121	150,30	29	0,0357908236	93,97	56	0,0594203231	156,01
11	0,0722451866	189,68	30	0,0458871797	120,48	57	0,0510458396	134,02
12	0,0901150056	236,60	31	0,0661742822	173,74	58	0,0476600367	125,13
13	-0,0442504009	-116,18	32	0,0867000372	227,63	59	0,0495466662	130,08
14	0,0420620592	110,43	38	-0,0280874988	-73,74	60	0,0586904520	154,09
15	0,0413642504	108,60	39	-0,0554300097	-145,53	62	0,0770137957	202,20
16	0,0579010920	152,02	40	-0,0780880990	-205,02	63	0,0722013286	189,56
17	0,0759089363	199,30	41	-0,0816516772	-214,38	64	0,0697219542	183,05
18	-0,0670957439	-176,16	42	-0,0822315413	-215,90	65	0,0720215531	189,09
19	0,0322197579	84,59	44	0,0498400726	130,86	66	0,0815724097	214,17
20	0,0368690011	96,80	45	0,0360493801	94,65			

Примечание. 1 а.е. Хартри = 2625,5 кДж/моль.

Из данных квантово-химических расчетов следует (табл. 1 и 2), что энергия взаимодействия (ΔE_{Int}) эндоэдрических кластеров (**2–67**), полученная по формуле [22, 23]

$$\Delta E_{\text{Int.}(2, 3, \dots, 32, 38-66)} = E_{(2, 3, \dots, 32, 38-66)} - [E_{(1)} + E_{(68, 69, \dots, 94)}]$$



Модель метотрексатсодержащего бисфуллеренолового кластера 7 с двумя атомами радона, которые инкапсулированы в его внутренних полостях

Model of methotrexate-containing bisfullerenol cluster 7 with two radon atoms encapsulated in its internal cavities

показывает их устойчивость и понижение или повышение полной энергии системы при гипотетическом «растворении» 1 или 2 грамм-атомов Po или Rn, или 1 грамм-моля соли E_1E_2 во внутренних полостях бисфуллеренола 1. С другой стороны, процесс формирования эндо-структур можно рассматривать как аналог процесса «сольватации» ионов щелочных металлов и галогенов, образующихся во внутренних полостях бисфуллеренола для кластеров 9–12, 14–17, 19–22, 24–27, 29–32, 34–37, 44–66, который описывается уравнением Борна–Бьеррума [24].

Результаты квантово-химических расчетов, проведенные для кластеров 2–32, 38–66 (табл. 1 и 2, уравнение) показывают, что термодинамическая устойчивость [19, 20] эндоэдрических бакминстерфуллереноловых кластерных систем C_{60} 9–12, 14–17, 19–22, 24–27, 29–32, 44–48, 50–54, 56–60, 62–66 на ~63–237 кДж/моль ниже, чем устойчивость систем, состоящих из «пустых» бакминстерфуллереноловых кластеров C_{60} (1) и изолированных недиссоциированных молекул галогенидов щелочных металлов E_1E_2 71–74, 76–78, 80–84, 86–89, 91–94.

Для фторидов $(E_1)@C_{60}(OH)_{23}OC_{60}(OH)_{22}OMet@(F)$ 8, 13, 18, 23, 28 и $(F)@C_{60}(OH)_{23}OC_{60}(OH)_{22}OMet@(E_2)$ 38–42 полученные данные не столь однозначны, что связано с возникновением ковалентных связей C–F внутри бакминстерфуллереноловых сфер этих соединений. Их устойчивость оказалась выше исходных компонентов на ~34–216 кДж/моль. Устойчивость изомерных супрамолекулярных кластерных систем 9–12, 14–17, 19–22, 24–27, 29–32 ниже на ~13–34 кДж/моль по сравнению с 44–48, 50–54, 56–60, 62–66, а фторсодержащих 8, 13, 18, 23, 28 – ниже на ~27–39 кДж/моль по сравнению с 38–42. Полонийсодержащие кластеры 2–4 на ~25–71 кДж/моль, а радонсодержащие кластеры 5–7 на ~119–250 кДж/моль менее устойчивы, чем составляющие их изолированные компоненты 1, 68, 69.

Была проведена прямая экстраполяция недостающих данных (ΔE_{int}) для францийсодержащих соединений 33–37, 43, 49, 55, 61, 67: относительно арифметической суммы входящих в состав солей 70–99 ионов (M^+ , Hal^-), нм; рассчитанных методом DFT длин связей в солях $MHal$ 70–94 (нм) и арифметической суммы атомных номеров элементов, входящих в состав солей 70–99, по методике, описанной в нашей работе по моделированию эстронсодержащих бисфуллереноловых радионуклидных соединений [25]. Согласно данной экстраполяции, термодинамическая устойчивость францийсодержащих соединений 33–37, 43, 49, 55, 61, 67 должна быть на 10–30 кДж/моль ниже, чем у аналогичных цезийсодержащих соединений 28–32, 42, 48, 54, 60, 66.

Выводы. Метотрексатсодержащие бисфуллереноловые радионуклидные агенты терапии онкологических заболеваний – соединения 2–67 могут оказаться перспективны для разработки на их основе нанокапсулированных радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний. Из полученных данных об устойчивости бисфуллереновых кластеров 2–67 можно сделать вывод о возможности их практической реализации.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Государственной программы научных исследований «Конвергенция 2020».

Acknowledgements. This work has been performed with the financial support of the State program of scientific research «Convergence 2020».

Список использованных источников

1. Mayles, P. Handbook of Radiation Therapy Physics: Theory and Practice / P. Mayles, A. Nahum, J. C. Rosenwald. – Taylor & Francis, 2007. – 1450 p. <https://doi.org/10.1201/9781420012026>
2. Hosmane, N. S. Boron and Gadolinium Neutron Capture Therapy for Cancer Treatment / N. S. Hosmane, J. A. Maquire, Y. Zhu. – World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2012. – 300 p. <https://doi.org/10.1142/8056>
3. Vorst, A. V. RF/ Microwave Interaction with Biological Tissues / A. V. Vorst, A. Rosen, Y. Kotsuka. – IEEE Press, Wiley Interscience, A John Wiley & Sons., Inc., Publ., 2006. – 346 p. <https://doi.org/10.1002/0471752053>
4. Water Entrapped inside Fullerene Cages: A Potential Probe for Evaluation of Bond Polarization / Y. Hashikawa [et al.] // *Angew. Chemie. Intern. Ed.* – 2016. – Vol. 55, № 42. – P. 13109–13113. <https://doi.org/10.1002/anie.201607040>
5. Isolation of the simplest hydrated acid / R. Zang [et al.] // *Sci. Adv.* – 2017. – Vol. 3, № 4. – e1602833. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1602833>.
6. Противоопухолевая активность производных фуллерепа и возможности их использования для адресной доставки лекарств / М. А. Орлова [и др.] // *Онкогематология.* – 2013. – № 2. – С. 83–89.
7. Ghosh, S. K. Concepts and Methods in Modern Theoretical Chemistry. Atoms, Molecules and Clusters / S. K. Ghosh, P. K. Chattaraj. – CRC Press, 2013. – 856 p. <https://doi.org/10.1201/b15083>
8. General Atomic and Molecular Electronic-Structure System / M. W. Schmidt [et al.] // *J. Comput. Chem.* – 1993. – Vol. 14, № 7. – P. 1347–1363. <https://doi.org/10.1002/jcc.540141112>
9. Huzinaga, S. Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations / S. Huzinaga, J. M. Andzelm, M. Klobukowski. – Amsterdam: Elsevier, 1984. – 340 p.
10. Huennekers, F. M. The methotrexate story: a paradigm development of cancer therapeutic agents / F. M. Huennekers // *Adv. Enzyme Regulation.* – 1994. – Vol. 34, N 1. – P. 392–419. [https://doi.org/10.1016/0065-2571\(94\)90025-6](https://doi.org/10.1016/0065-2571(94)90025-6)
11. Adelstein, S. J. Isotopes for Medicine and the Life Sciences / S. J. Adelstein, F. J. Manning. – Committee on Biomedical Isotopes, Institute of Medicine, 1995. – 144 p. <https://doi.org/10.17226/4818>
12. Bergmann, H. Radioactive Isotopes in Clinical Medicine and Research / H. Bergmann, H. Sinzinger. – Basel: Birkhäuser Verlag, 1995. – 300 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-0348-7340-6>
13. Thayer, J. S. Relativistic Effects and the Chemistry of the Heavier Main Group Elements / J. S. Thayer // *Relativistic Methods of Chemists. Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics.* – N.-Y.: Springer, 2010. – Vol. 10. – P. 63–97. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-9975-5_2
14. Atomic weights of the elements. Review 2000 (IUPAC Technical Report) / J. R. de Laeter [et al.] // *Pure and Appl. Chem.* – 2003. – Vol. 75, № 6. – P. 683–800. <https://doi.org/10.1351/pac200375060683>
15. Polonium-210 as a Poison in London / J. Harrison [et al.] // *J. Radiolog. Protection.* – 2007. – Vol. 27, № 1. – P. 17–40. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/27/1/001>
16. The Nubase evaluation of nuclear and decay properties / G. Audi [et al.] // *Nuclear Phys. A.* – 2003. – Vol. 729, № 1. – P. 3–128. <https://doi.org/10.1016/j.nuclphysa.2003.11.001>
17. Аномальная диффузия радионуклидов в сильно неоднородных геологических формациях / В. М. Головинин [и др.]; под. ред. Л. А. Большова; Ин-т проблем безопасного развития атомной энергетики РАН. – М.: Наука, 2010. – 342 с.
18. The Structure of Biological Membrans / Ed. P. L. Yeagle. – The 3-th edit. – CRC Press Book: Tailor and Frances Gr., 2011. – 398 p. <https://doi.org/10.1201/b11018>
19. Membrane Transport in Biology / Ed. G. Giebisch, D. C. Tosteson, H. H. Ussing; Assoc. Ed. M. T. Tosteson. – Berlin, Heidelberg, N.-Y.: Springer-Verlag, 1979. – Vol. 2. Transport Across Single Biological Membranes. – 444 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-46375-4>
20. Nanotargeted Radionuclides for Cancer Nuclear Imaging and Internal Radiotherapy / G. Ting [et al.] // *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* – 2010. – Vol. 2010. – Article ID 953537. – P. 1–17. <https://doi.org/10.1155/2010/953537>
21. Coenen, H. H. No-Carrier-Added Radiohalogenation Methods with Heavy Halogens / H. H. Coenen, S. M. Moerlein, G. Stöckin // *Radiochem. Acta.* – 1983. – Vol. 34, № 1–2. – P. 47–68. <https://doi.org/10.1524/ract.1983.34.12.47>
22. Sandler, S. I. Chemical, biochemical, and engineering thermodynamics / S. I. Sandler. – John Wiley & Sons., Inc., 2006. – 760 p.
23. Demerel, Y. Nonequilibrium thermodynamics: Transport and rate processes in physical, chemical and biological systems / Y. Demerel. – 3rd ed. – Amsterdam, Oxford: Elsevier Science, 2014. – 792 p. <https://doi.org/10.1016/C2012-0-00459-0>
24. Mullin, J. W. Crystallization / J. W. Mullin – 4 th ed. – Oxford, Boston, Johannesburg, Melbourne, New Delhi, Singapore: Butterworth Heinemann, 2001. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-4833-2.X5000-1>
25. Квантово-химическое моделирование строения эстрон содержащих бисфуллереноловых радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний / Е. А. Дикусар [и др.] // *Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов: межвуз. сб. науч. тр. / под общ. ред. В. М. Самсонова, Н. Ю. Сдобнякова.* – Тверь: Твер. гос. ун-т, 2016. – Вып. 8. – С. 110–118.

References

1. Mayles P., Nahum A., Rosenwald J. C. *Handbook of Radiation Therapy Physics: Theory and Practice*. Taylor & Francis, 2007. 1450 p. <https://doi.org/10.1201/9781420012026>
2. Hosmane N. S., Maquire J. A., Zhu Y. *Boron and Gadolinium Neutron Capture Therapy for Cancer Treatment*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2012. 300 p. <https://doi.org/10.1142/8056>
3. Vorst A. V., Rosen A., Kotsuka Y. *RF/Microwave Interaction with Biological Tissues*. IEEE Press, Wiley Interscience, A John Wiley & Sons., Inc., Publ., 2006. 346 p. <https://doi.org/10.1002/0471752053>
4. Hashikawa Y., Murata M., Wakamiya A., Murata Y. Water Entrapped inside Fullerene Cages: A Potential Probe for Evaluation of Bond Polarization. *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, vol. 55, no. 42, pp. 13109–13113. <https://doi.org/10.1002/anie.201607040>
5. Zang, R., Murata M., Wakamiya A., Shimoaka T., Hasagawa T., Murata Y. / Isolation of the simplest hydrated acid. *Science Advances*, vol. 3, no. 4, e1602833. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1602833>
6. Orlova M. A., Trofimova T. P., Orlov A. P., Shatalov O. A., Napolov Yu. K., Svistunov A. A., Chekhonin V. P. Antitumor activity of fullerene derivatives and their possible use for target drug delivery. *Onkogematologiya = Oncohematology*, 2013, no. 2, pp. 83–89 (in Russian).
7. Ghosh S. K., Chattaraj P. K. *Concepts and Methods in Modern Theoretical Chemistry. Atoms, Molecules and Clusters*. CRC Press, 2013. 856 p. <https://doi.org/10.1201/b15083>
8. Schmidt M. W., Baldrige K. K., Boatz J. A., Elbert S. T., Gordon M. S., Jensen J. H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K. A., Su S. J., Windus T. L., Dupuis M., Montgomery J. A. / General Atomic and Molecular Electronic-Structure System. *Journal of Computational Chemistry*, 1993, vol. 14, no. 7, pp. 1347–1363. <https://doi.org/10.1002/jcc.540141112>
9. Huzinaga S., Andzelm J. M., Klobukowski M. *Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations*. Amsterdam: Elsevier, 1984. 340 p.
10. Huenekers F. M. The methotrexate story: a paradigm development of cancer therapeutic agents. *Advances in Enzyme Regulation*, 1994, vol. 34, no. 1, pp. 392–419. [https://doi.org/10.1016/0065-2571\(94\)90025-6](https://doi.org/10.1016/0065-2571(94)90025-6)
11. Adelstein S. J., Manning F. J. *Isotopes for Medicine and the Life Sciences*. Committee on Biomedical Isotopes, Institute of Medicine, 1995. 144 p. <https://doi.org/10.17226/4818>
12. Bergmann H., Sinzinger H. *Radioactive Isotopes in Clinical Medicine and Research*. Basel, Rirkhäuser Verlag, 1995. 300 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-0348-7340-6>
13. Thayer J. S. Relativistic Effects and the Chemistry of the Heavier Main Group Elements. *Relativistic Methods of Chemists. Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics*. N.-Y., Springer, 2010, vol. 10, pp. 63–97. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-9975-5_2
14. de Laeter J. R., Böhlke J. K., Bièvre P. D., Hidaka H., Peiser H. S., Rosman K. J. R., Taylor P. D. P. Atomic weights of the elements. Review 2000 (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 2003, vol. 75, no. 6, pp. 683–800. <https://doi.org/10.1351/pac200375060683>
15. Harrison J., Leggett R., Lloyd D., Phipps A., Scott B. Polonium-210 as a Poison in London. *Journal of Radiological Protection*, 2007, vol. 27, no. 1, pp. 17–40. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/27/1/001>
16. Audi G., Bersillon O., Blachot J., Wapstra A. H. The Nubase evaluation of nuclear and decay properties. *Nuclear Physics A*, 2003, vol. 729, no. 1, pp. 3–128. <https://doi.org/10.1016/j.nuclphysa.2003.11.001>
17. Goloviznina V. M., Kondratenko P.S., Matveev L.V., Korotkin I. A., Dranikov I.L. *Abnormal diffusion of radionuclides in highly heterogeneous geological formations*. Moscow, Nauka Publ., 2010. 342 p. (in Russian).
18. Yeagle P. L. (ed.). *The Structure of Biological Membranes*. 3-th edit. CRC Press Book: Taylor and Frances Gr., 2011. 398 p. <https://doi.org/10.1201/b11018>
19. Giebisch G., Tosteson D. C., Ussing H. H. (eds.) *Membrane Transport in Biology. Vol. 2. Transport Across Single Biological Membranes*. Berlin, Heidelberg, N.-Y., Springer-Verlag, 1979. 444 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-46375-4>
20. Ting G., Chang C.-H., Wang H.-E., Lee T.-W. Nanotargeted Radionuclides for Cancer Nuclear Imaging and Internal Radiotherapy. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010, vol. 2010, Article ID 953537, pp. 1–17. <https://doi.org/10.1155/2010/953537>
21. Coenen H. H., Moerlein S. M., Stöckin G. No-Carrier-Added Radiohalogenation Methods with Heavy Halogens. *Radiochimica Acta*, 1983, vol. 34, no. 1–2, pp. 47–68. <https://doi.org/10.1524/ract.1983.34.12.47>
22. Sandler, S. I. *Chemical, biochemical, and engineering thermodynamics*. John Wiley & Sons., Inc., 2006. 760 p.
23. Demerel Y. *Nonequilibrium thermodynamics: Transport and rate processes in physical, chemical and biological systems*. 3rd ed. Amsterdam, Oxford, Elsevier Science, 2014. 792 p. <https://doi.org/10.1016/C2012-0-00459-0>
24. Mullin J. W. *Crystallization*. 4 th ed. Oxford, Boston, Johannesburg, Melbourne, New Delhi, Singapoure, Butterworth Heinemann, 2001. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-4833-2.X5000-1>
25. Dikumar E. A., Pushkarchuk A. L., Bezjazychnaja T. V., Soldatov A. G., Kuten S. A. Quantum chemical modeling of the molecular and electronic structures of the estron-containing bisfullerenol radionuclide cancer fighting agents. *Fiziko-khimicheskie aspekty izucheniya klasterov, nanostruktur i nanomaterialov: mezhvuz. sb. nauch. tr.* [Physico-chemical aspects of the study of clusters, nanostructures and nanomaterials: interun. collection of scientific papers]. Tver, Tver State University, 2016, iss. 8, pp. 110–118 (in Russian).

Информация об авторах

Дикусар Евгений Анатольевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник, Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by

Пушкарчук Леонидович – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник, Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alexp@ifoch.bas-net.by

Безъязычная Татьяна Владимировна – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник, Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kvant@ifoch.bas-net.by

Поткин Владимир Иванович – член-корреспондент, д-р хим. наук, профессор, зав. отделом органической химии, Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by

Солдатов Андрей Геннадьевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник, Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по материаловедению (ул. П. Бровки, 19, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: andreisoldatov@mail.ru

Кутень Семен Адамович – канд. физ.-мат. наук., зав. лаб. теоретической физики и моделирования ядерных процессов, Институт ядерных проблем, Белорусский государственный университет (ул. Бобруйская, 11, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kut@inp.bsu.by

Стёпин Святослав Генрихович – канд. хим. наук, доцент, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (пр-т Фрунзе, 27, 210023, Витебск, Республика Беларусь). E-mail: stepins@tut.by

Низовцев Александр Павлович – д-р физ.-мат. наук, вед. науч. сотрудник, Институт физики им. Б. И. Степанова, Национальная академия наук Беларуси (пр. Независимости, 68, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: apniz@ifanbel.bas-net.by

Килин Сергей Яковлевич – академик, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. Центром квантовой оптики и квантовой информатики, Институт физики им. Б. И. Степанова, Национальная академия наук Беларуси (пр. Независимости, 68, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kilin@ifanbel.bas-net.by

Information about the authors

Evgenij A. Dikusar – Ph. D. (Chemistry), Senior researcher, Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by

Alexander L. Pushkarchuk – Ph. D. (Physics and Mathematics), Senior researcher, Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alexp@ifoch.bas-net.by

Tatsiana V. Bezyazychnaya – Ph. D. (Physics and Mathematics), Senior researcher, Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kvant@ifoch.bas-net.by

Vladimir I. Potkin – Corresponding Member, D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Department, Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by

Andrei G. Soldatov – Ph. D. (Chemistry), Senior researcher, Scientific-practical Material Research Center of the National Academy of Sciences of Belarus (19, P. Brovka Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: andreisoldatov@mail.ru

Siamion A. Kutsen – Ph. D. (Physics and Mathematics), Head of the Laboratory, Belarusian State University (11, Bobruiskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kut@inp.bsu.by

Svjatoslav G. Stepin – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (17, Frunze Ave., 210023, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: stepins@tut.by

Alexander P. Nizovtsev – D. Sc. (Physics and Mathematics), Leading researcher, B. I. Stepanov Institute of Physics, National Academy of Sciences of Belarus (68, Independence Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: apniz@ifanbel.bas-net.by

Sergei Y. Kilin – Academician, D. Sc. (Physics and Mathematics), Professor, Head of the Center of Quantum Optics and Quantum Informatics, B. I. Stepanov Institute of Physics, National Academy of Sciences of Belarus (68, Independence Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kilin@ifanbel.bas-net.by