

ISSN 1561-8331 (Print)  
 ISSN 2524-2342 (Online)  
 УДК 574:539.1.04  
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-4-400-407>

Поступила в редакцию 02.09.2021  
 Received 02.09.2021

Е. А. Дикусар<sup>1</sup>, А. Л. Пушкарчук<sup>1</sup>, Т. В. Безъязычная<sup>1</sup>, Е. А. Акишина<sup>1</sup>, А. Г. Солдатов<sup>2</sup>,  
 С. А. Кутень<sup>3</sup>, С. Г. Стёпин<sup>4</sup>, А. П. Низовцев<sup>5</sup>, С. Я. Килин<sup>5</sup>, В. И. Поткин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси,  
 Минск, Беларусь*

<sup>2</sup>*Научно-практический центр по материаловедению Национальной академии наук Беларуси,  
 Минск, Беларусь*

<sup>3</sup>*Институт ядерных проблем Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь*

<sup>4</sup>*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
 Витебск, Беларусь*

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

## КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КОРТИЗОН-ФУЛЛЕРЕНОЛОВЫХ АГЕНТОВ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Аннотация.** С целью терапевтического уничтожения онкологических новообразований обычно применяют химиотерапию или лучевую, а в изотопной медицине – вводят в опухоль соответствующие короткоживущие радионуклиды (<sup>59</sup>Fe, <sup>90</sup>Y, <sup>95</sup>Zr, <sup>99m</sup>Tc, <sup>106</sup>Ru, <sup>114\*</sup>In, <sup>147</sup>Eu, <sup>148</sup>Eu, <sup>155</sup>Eu, <sup>170</sup>Tm, <sup>188</sup>Re, <sup>210</sup>Po, <sup>222</sup>Rn, <sup>230</sup>U, <sup>237</sup>Pu, <sup>240</sup>Cm, <sup>241</sup>Cm, <sup>253</sup>Es). Бинарная (или нейтронозахватная) – технология, разработанная для избирательного воздействия на злокачественные новообразования и использующая тропные к опухолям препараты, содержащие нерадиоактивные нуклиды (<sup>10</sup>B, <sup>113</sup>Cd, <sup>157</sup>Gd 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 сенсibiliзирующих внешних воздействий. В настоящей работе проведены квантово-химическое моделирование электронной структуры и анализ термодинамической устойчивости новых кортизон-фуллереноловых агентов терапии 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, кортизон, фуллереноловые кластеры, агенты терапии опухолевых новообразований

**Для цитирования.** Квантово-химическое моделирование кортизон-фуллереноловых агентов терапии онкологических заболеваний / Е. А. Дикусар [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2021. – Т. 57, № 4. – С. 400–407. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-4-400-407>

Е. А. Dikusar<sup>1</sup>, А. Л. Pushkarchuk<sup>1</sup>, Т. V. Bezyazychnaya<sup>1</sup>, Е. А. Akishina<sup>1</sup>, А. G. Soldatov<sup>2</sup>, S. A. Kuten<sup>3</sup>,  
 S. G. Stepin<sup>4</sup>, А. P. Nizovtsev<sup>5</sup>, S. Ya. Kilin<sup>5</sup>, V. I. Potkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

<sup>2</sup>*Scientific-Practical Materials Research Centre of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

<sup>3</sup>*Institute for Nuclear Problem of the Belarusian State University, Minsk, Belarus*

<sup>4</sup>*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus*

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

## QUANTUM-CHEMICAL MODELING OF CORTISONE-FULLERENOL AGENTS OF CANCER THERAPY

**Abstract.** In order to therapeutically destroy oncological neoplasms, chemotherapy or radiotherapy is usually applied, and in isotope medicine – short-lived radio nuclides are injected into the tumor (<sup>59</sup>Fe, <sup>90</sup>Y, <sup>95</sup>Zr, <sup>99m</sup>Tc, <sup>106</sup>Ru, <sup>114\*</sup>In, <sup>147</sup>Eu, <sup>148</sup>Eu, <sup>155</sup>Eu, <sup>170</sup>Tm, <sup>188</sup>Re, <sup>210</sup>Po, <sup>222</sup>Rn, <sup>230</sup>U, <sup>237</sup>Pu, <sup>240</sup>Cm, <sup>241</sup>Cm, <sup>253</sup>Es). Binary (or neutron capture) therapy is a technology developed for the selective effect on malignant tumors using drugs that are tropic to tumors and contain non-radioactive nuclides (<sup>10</sup>B, <sup>113</sup>Cd, <sup>157</sup>Gd at al.). Triadic therapy involves the sequential introduction into the body of a combination of two or more separately inactive and harmless components, which are tropic to tumor tissues and capable of selectively accumulating in them or chemically interacting with each other and destroying tumor neoplasms under the action of certain sensitizing external influences. The aim of this work is quantum-chemical simulation of the electronic structure and analysis of the thermodynamic

stability of new cortisone-fullerenol agents for the treatment of tumor neoplasms. The need for preliminary studies of modeling such objects is due to the very high labor intensity, cost and complexity of their practical production.

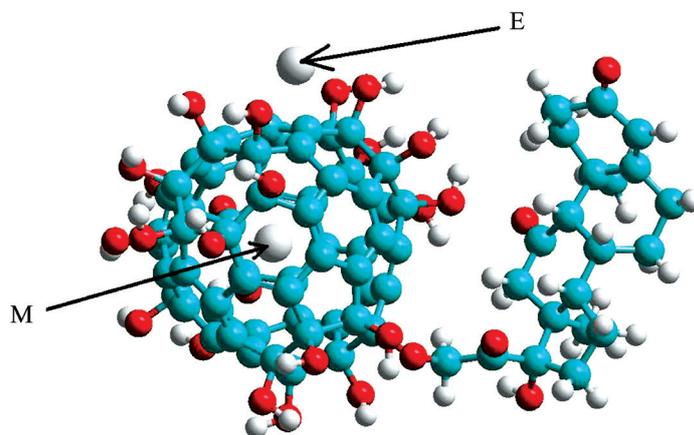
**Key words:** DFT-modeling of electronic structure, cortisone, fullereneol clusters, agents for the treatment of tumor neoplasms

**For citation.** Dikusar E. A., Pushkarchuk A. L., Bezyazychnaya T. V., Akishina E. A., Soldatov A. G., Kuten S. A., Stepin S. G., Nizovtsev A. P., Kilin S. Ya., Potkin V. I. Quantum-chemical modeling of cortisone-fullerenol agents of cancer therapy. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2021, vol. 57, no. 4, pp. 400–407 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-4-400-407>

**Введение.** С целью терапевтического уничтожения онкологических новообразований обычно применяют химиотерапию или лучевую [1], а в изотопной медицине – вводят в опухоль соответствующие короткоживущие радионуклиды ( $^{59}\text{Fe}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{95}\text{Zr}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{106}\text{Ru}$ ,  $^{114*}\text{In}$ ,  $^{147}\text{Eu}$ ,  $^{148}\text{Eu}$ ,  $^{155}\text{Eu}$ ,  $^{170}\text{Tm}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{210}\text{Po}$ ,  $^{222}\text{Rn}$ ,  $^{230}\text{U}$ ,  $^{237}\text{Pu}$ ,  $^{240}\text{Cm}$ ,  $^{241}\text{Cm}$ ,  $^{253}\text{Es}$ ). Бинарная (или нейтронозахватная) технология разработана для избирательного воздействия на злокачественные новообразования, использующая тропные к опухолям препараты, содержащие нерадиоактивные нуклиды ( $^{10}\text{B}$ ,  $^{113}\text{Cd}$ ,  $^{157}\text{Gd}$  и др.) [2]. Триадная технология – 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, уничтожать опухолевые новообразования под действием определенных сенсibiliзирующих внешних воздействий [3].

Ранее нами были представлены данные по квантово-химическому моделированию строения и электронной структуры эндоэдрических метотрексат-фуллереноловых кластеров [4]. Необходимость предварительного моделирования такого рода объектов (рис. 1) обусловлена очень высокой трудоемкостью и сложностью их получения. В настоящей работе проведены неэмпирические квантово-химические расчеты ряда потенциальных агентов диагностики и терапии онкологических заболеваний – производных фуллеренола  $\text{C}_{60}$  [5].

**Материалы и методы.** Расчеты соединений произведены с использованием уровня теории DFT/BP86/RI/def2-SVP/def2/J/D3 с применением программного пакета ORCA [6]. Для моделирования присутствия растворителя (воды) использовалось приближение «The conductor-like polarizable continuum model» (CPCM), которое является удобным способом учета эффектов растворителя в квантово-химических расчетах. Растворитель представляет собой диэлектрическую поляризуемую сплошную среду, а растворенное вещество помещается в полость приблизительно молекулярной формы, межмолекулярное взаимодействие учитывалось с помощью D3 дисперсионной поправки Гримме (Grimme) [7–9].



Е и М отсутствуют 1; Е = He, М отсутствует 3; Е отсутствует, М = He 4; Е = М = He 5;  
Е = Rn, М отсутствует 7; Е отсутствует, М = Rn 8; Е = М = Rn 9;  
Е = Na, М = Cl 12; Е = Cl, М = Na 13; Е = K, М = Br 14; Е = Br, М = K 15

Рис. 1. Модель строения кортизон-фуллереноловых кластеров 3–5, 7–9, 12–15

Fig. 1. Structure model of cortisone-fullerenol clusters 3–5, 7–9, 12–15

Для повышения эффективности данных препаратов перспективным является введение в состав их молекул структурных фрагментов известных лекарственных форм, например стероидных гормонов [10]. Поэтому представлены результаты квантово-химического моделирования строения и электронной структуры эндоэдрических кортизон-фуллереноловых кластеров (рис. 1). Кортизон относится к глюкокортикоидным гормонам коры надпочечников. У животных и у человека в небольшом количестве секретируется надпочечниками в кровь. К функциям относится стимуляция синтеза углеводов из белков, угнетение лимфоидных органов, изменение метаболизма и повышение устойчивости организма к стрессу [11].

В качестве эндоэдрических компонентов включения во внутренние сферы кортизон-фуллереноловых кластеров **1** (Е и М отсутствуют) были выбраны: He **2** (кластеры: Е = He, М отсутствует **3**; Е отсутствует, М = He **4**; Е = М = He **5**)  $^{222}\text{Rn}$  **6** (кластеры: Е = Rn, М отсутствует **7**; Е отсутствует, М = Rn **8**; Е = М = Rn **9**) и галогениды щелочных металлов (Е и М) – NaCl **10**, KBr **11** (кластеры Е = Na, М = Cl **12**; Е = Cl, М = Na **13**; Е = K, М = Br **14**; Е = Br, М = K **15**). Выбор именно этих супрамолекулярных объектов включения во внутренние полости фуллеренола **1** обусловлены тем, что радионуклид  $^{222}\text{Rn}$  **6** – удобный источник терапевтического ионизирующего  $\alpha$ -излучения, а He **2** – удобный инертный модельный объект сравнения. В частности, радон  $^{222}\text{Rn}$  **6** имеет период полураспада 3,82 сут с выделением энергии 5,59 МэВ [12–15]. Введение одного из ионов от NaCl **10**, KBr **11** во внутренние полости фуллеренола **1** приводит к существенному увеличению полярности образующихся эндоэдрических кластерных систем **12–15** (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, лекарственные соединения [16] или стероидные гормоны [17, 18].

Таблица 1. Полные энергии систем ( $E$ , а.е.), энергии ВЗМО (eV) и НВМО (eV) и дипольные моменты ( $D$ , Дб) соединений 1–15, вычисленные в вакууме и в водной среде

Table 1. Total systems energies ( $E$ , a.u.), HOMO (eV) and LUMO (eV) energies and dipole moments ( $D$ , Debye) of compounds 1–15 calculated in vacuum and in aqueous medium

Номер образца	$E$ , а.е.	ВЗМО, eV	НВМО, eV	$D$	Номер образца	$E$ , а.е.	ВЗМО, eV	НВМО, eV	$D$
<i>В вакууме</i>					<i>В воде</i>				
<b>1</b>	-5219,07402666	-5,506	-3,938	9,29	<b>1</b>	-5219,14643052	-5,257	-3,483	15,11
<b>2</b>	-2,89831861	-15,549	29,127	0	<b>2</b>	-2,89831863	-15,546	29,130	0
<b>3</b>	-5221,93968491	-5,160	-3,607	11,07	<b>3</b>	-5222,01911586	-5,214	-3,480	19,87
<b>4</b>	-5221,97101629	-5,260	-3,600	9,31	<b>4</b>	-5222,04227484	-5,306	-3,521	15,32
<b>5</b>	-5224,87279648	-5,308	-3,664	8,92	<b>5</b>	-5224,94537255	-5,291	-3,501	14,09
<b>6</b>	-288,79669325	-7,854	-0,696	0	<b>6</b>	-288,79677397	-7,696	-0,582	0
<b>7</b>	-5507,91134423	-5,288	-3,584	5,09	<b>7</b>	-5508,03608603	-5,323	-3,437	7,03
<b>8</b>	-5507,90628875	-5,287	-3,606	9,68	<b>8</b>	-5507,97269744	-5,383	-3,596	15,73
<b>9</b>	-5796,77755374	-5,315	-3,619	10,14	<b>9</b>	-5796,84333372	-5,378	-3,587	15,82
<b>10</b>	-622,40545322	-4,870	-1,914	7,92	<b>10</b>	-622,46027280	-5,439	-0,219	10,23
<b>11</b>	-3174,09336510	-4,335	-1,680	9,98	<b>11</b>	-3174,14499324	-5,333	-0,437	13,41
<b>12</b>	-5841,50428089	-4,532	-3,124	10,03	<b>12</b>	-5841,60092630	-4,604	-3,175	16,55
<b>13</b>	-5841,46412512	-5,443	-4,080	15,59	<b>13</b>	-5841,55994503	-5,506	-3,784	26,91
<b>14</b>	-8393,18927889	-4,516	-3,035	10,43	<b>14</b>	-8393,26734584	-4,604	-3,139	16,12
<b>15</b>	-8393,17130445	-5,018	-4,096	15,13	<b>15</b>	-8393,25504029	-5,462	-3,897	27,15
<b>16</b>	-1192,31715469	-5,162	-2,276	6,24	<b>16</b>	-1192,34965069	-5,473	-2,400	8,80
<b>17</b>	-4103,14701248	-5,421	-3,568	2,17	<b>17</b>	-4103,20054563	-5,308	-3,409	3,91
<b>18</b>	-76,36045574	-6,320	0,815	1,97	<b>18</b>	-76,37060357	-6,391	1,340	2,28

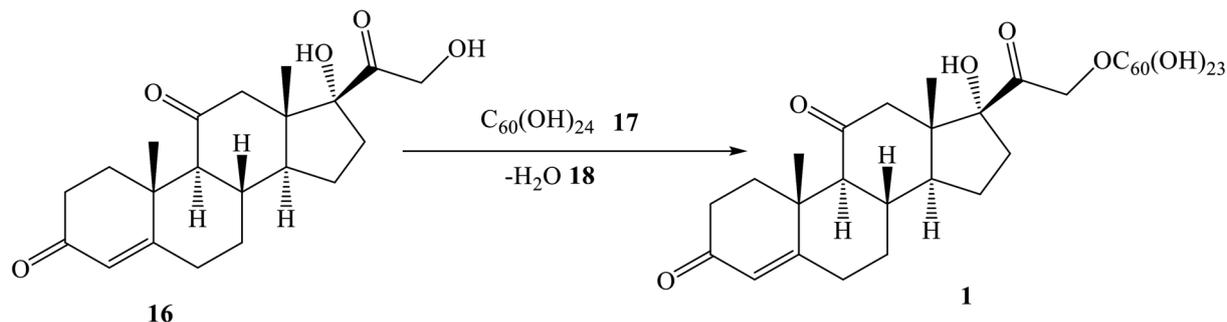


Рис. 2. Схема построения кластера (8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-гидрокси-17-(2-фуллеренол[C<sub>60</sub>(OH)<sub>23</sub>]оксиацетил)-10,13-диметил-1,2,6,7,8,9,12,14,15,16-декагидроциклопента[*a*]фенантрен-3,11-диона) **1**

Fig. 2. Construction scheme of (8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-hydroxy-17-(2-fullerenol[C<sub>60</sub>(OH)<sub>23</sub>]oxyacetyl)-10,13-dimethyl-1,2,6,7,8,9,12,14,15,16-decahydrocyclopenta[*a*]phenanthrene-3,11-dione) **1** cluster

**Результаты и их обсуждение.** Было проведено квантово-химическое моделирование процесса построения кластера C<sub>81</sub>H<sub>50</sub>O<sub>28</sub> [C<sub>60</sub>(OH)<sub>23</sub>OC<sub>21</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>, (8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-гидрокси-17-(2-фуллеренол[C<sub>60</sub>(OH)<sub>23</sub>]оксиацетил)-10,13-диметил-1,2,6,7,8,9,12,14,15,16-декагидроциклопента[*a*]фенантрен-3,11-диона) **1** исходя из кортизона (8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-гидрокси-17-(2-гидроксиацетил)-10,13-диметил-1,2,6,7,8,9,12,14,15,16-декагидроциклопента[*a*]фенантрен-3,11-дион) C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> **16** и симметричного фуллеренола C<sub>60</sub>(OH)<sub>24</sub> **17** (рис. 2).

Различают две разновидности транспорта при помощи переносчиков: облегченная диффузия – осуществляется по градиенту концентрации и активный транспорт – осуществляется против градиента концентрации [19]. 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 [20, 21].

В настоящее время является перспективным изучение методом квантово-химического моделирования возможности нанокапсулирования радионуклидов (<sup>8</sup>Li, <sup>21</sup>Na, <sup>22</sup>Na, <sup>24</sup>Na, <sup>25</sup>Na, <sup>37</sup>K, <sup>40</sup>K, <sup>47</sup>K, <sup>79</sup>Rb, <sup>81</sup>Rb, <sup>87</sup>Rb, <sup>97</sup>Rb, <sup>112</sup>Cs, <sup>133</sup>Cs, <sup>135</sup>Cs, <sup>137</sup>Cs, <sup>151</sup>Cs, <sup>223</sup>Fr) и (<sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>38</sup>Cl, <sup>80m</sup>Br, <sup>80</sup>Br, <sup>81</sup>Br, <sup>125</sup>I, <sup>128</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>211</sup>At, <sup>218</sup>At, <sup>219</sup>At) [22] во внутренние полости фуллеренола **1**. В качестве примера актуальности этих исследований можно привести тот факт, что <sup>211</sup>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 [23].

Из данных квантово-химических расчетов следует (табл. 1 и 2), что энергия взаимодействия (Δ*E*<sub>Int</sub>) кластеров (**3–5**, **7–9**, **12–15**), полученная по формуле [24, 25]:

$$\Delta E_{Int(3-5, 7-9, 12-15)} = E_{(3-5, 7-9, 12-15)} - [E_{(1)} + E_{(2, 6, 10, 11)}], \quad (1)$$

показывает их устойчивость и понижение или повышение полной энергии системы при гипотетическом «растворении» 1 или 2 грамм-атома He **2** или Rn **6**, или 1 грамм-моль соли E<sub>1</sub>E<sub>2</sub> (NaCl или KBr) **10**, **11** в 1 грамм-моль кортизон-фуллеренола **1**. С другой стороны, процесс формирования эндоструктур можно рассматривать как аналог процесса «сольватации» ионов щелочных металлов и галогенов для кластеров **12–15**, который описывается уравнением Борна–Бьеррума [26].

Результаты квантово-химических расчетов, проведенные для кластеров **3–5**, **7–9**, **12–15** (табл. 1 и 2, уравнение (1)), показывают, что термодинамическая устойчивость [20, 21] кортизон-фуллереноловых кластерных систем C<sub>60</sub> – производных инертных газов (He, Rn), имеет довольно большой разброс значений от –289 до +86 кДж/моль в вакууме и от –271 до +67 кДж/моль в водной среде. По-видимому, такой разброс значений, особенно заметный для соединений **7–9**, содержащих Rn, обусловлен легкостью поляризации его 4*f*<sup>14</sup>5*d*<sup>10</sup>-электронов и возможностью образовывать кластеры с **1**. Этот вывод следует из анализа величин энергий высших занятых

Т а б л и ц а 2. Оценка энергии взаимодействия кластеров 3–5, 7–9, 12–15 и 1 ( $\Delta E_{Int}$ ) в вакууме и в водной средеTable 2. Estimation of the interaction energy of clusters 3–5, 7–9, 12–15 and 1 ( $\Delta E_{Int}$ ) in vacuum and in an aqueous medium

Номер образца	$\Delta E_{Int}$ , а.е. (Хартри)	$\Delta E_{Int}$ , кДж/моль	Номер образца	$\Delta E_{Int}$ , а.е. (Хартри)	$\Delta E_{Int}$ , кДж/моль	Номер образца	$\Delta E_{Int}$ , а.е. (Хартри)	$\Delta E_{Int}$ , кДж/моль
<i>В вакууме</i>								
<b>3</b>	0,03266036	85,75	<b>4</b>	0,00132898	3,50	<b>5</b>	-0,0021326	-5,60
<b>7</b>	-0,04062432	-106,66	<b>8</b>	-0,03556884	-93,39	<b>9</b>	-0,11014058	-289,17
<b>12</b>	-0,02480101	-65,12	<b>13</b>	0,01535476	40,31	<b>14</b>	0,02188713	57,46
<b>15</b>	-0,00391269	-10,27	<b>1</b>	0,02968477	77,94			
<i>В воде</i>								
<b>3</b>	0,02563329	67,30	<b>4</b>	0,00247431	6,50	<b>5</b>	-0,00230477	-6,05
<b>7</b>	-0,09288154	-243,86	<b>8</b>	-0,02949295	-77,43	<b>9</b>	-0,10335526	-271,36
<b>12</b>	0,00577702	15,17	<b>13</b>	0,04675829	122,76	<b>14</b>	0,02407792	63,22
<b>15</b>	0,03638347	95,52	<b>1</b>	0,03316223	87,07			

и нижних вакантных молекулярных орбиталей (ВЗМО и НВМО, табл. 1). Их значения у соединений **1** и **6** (в отличие от атома He **2**) достаточно близки.

Ионсодержащие кластеры **12–15** демонстрируют разброс значений  $\Delta E_{Int}$  в диапазоне от -65 до +57 кДж/моль в вакууме и от +123 до +15 кДж/моль в водной среде, что в основном несколько ниже, чем устойчивость систем, состоящих из «пустых» кортизон-фуллереноловых кластеров  $C_{60}$  **1** и изолированных недиссоциированных молекул галогенидов щелочных металлов  $E_1E_2$  **10** и **11**.

По аналогичной методике (2) был рассчитан тепловой эффект получения кластера **1** из кортизона **16** и симметричного фуллеренола **17** (рис. 2 и табл. 2):

$$\Delta E_{Int(1)} = [E_{(1)} + E_{(18)}] - [E_{(16)} + E_{(17)}]. \quad (2)$$

Расчеты показали, что процесс образования кортизон-фуллеренового кластера **1** из исходных компонентов практически не зависит от среды (вакуума или воды) и происходит с понижением полной энергии системы соответственно на 78 и 87 кДж/моль.

**Выводы.** Кортизон-фуллереновые агенты терапии онкологических заболеваний – соединения **3–5, 7–9, 12–15** могут оказаться перспективны для разработки на их основе нанокапсулированных радионуклидных радонсодержащих агентов терапии онкологических заболеваний. Из полученных данных об устойчивости исследованных методом квантово-химического DFT-моделирования кластеров можно сделать выводы о возможности их практического получения.

**Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке Государственной программы научных исследований «Конвергенция 2025».

**Acknowledgments.** This work was financially supported by the State Program of Scientific Research “Convergence 2025”.

### Список использованных источников

1. Mayles, P. Handbook of Radiation Therapy Physics: Theory and Practice / P. Mayles, A. Nahum, J. C. Rosenwald. – Taylon & 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. Квантово-химическое моделирование метотрексат-фуллереноловых радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний / Е. А. Дикусар [и др.] // Вес. Нац. акад. нвук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2019. – Т. 55, № 2. – С. 163–170. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-2-163-170>
5. Противоопухолевая активность производных фуллерена и возможности их использования для адресной доставки лекарств / М. А. Орлова [и др.] // Онкогематология. – 2013. – № 2. – С. 83–92. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2013-8-2-83-92>
6. The ORCA quantum chemistry program package / F. Neese [et al.] // J. Chem. Phys. – 2020. – Vol. 152, N 22. – P. 224108(1)–224108(18). <https://doi.org/10.1063/5.0004608>

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/10.1201/9780429069598>
8. Tomasi, J. *Quantum Mechanical Continuum Solvation Models* / J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi // *Chem. Rev.* – 2005. – Vol. 105, N 8. – P. 2999–3094. <https://doi.org/10.1021/cr9904009>
9. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu / S. Grimme [et al.] // *J. Chem. Phys.* – 2010. – Vol. 132, N 15. – P. 154104 (1)–154104 (19). <https://doi.org/10.1063/1.3382344>
10. Diastereoselective Synthesis of Steroid–[60]Fullerene Hybrids and Theoretical Underpinning / D. Alonso [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 85, N 4. – P. 2426–2437. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b03121>
11. Физер, Л. *Стероиды* / Л. Физер, М. Физер. – М.: Мир, 1964. – С. 619–748.
12. Adelstein, S. J. *Isotopes for Medicine and the Life Sciences* / S. J. Adelstein, F. J. Manning. – Washington, DC: The National Academies Press., 1995. – 144 p. <https://doi.org/10.17226/4818>
13. 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>
14. 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)* / eds.: M. Barysz, Ya. Ishikawa – N.-Y.: Springer, 2010. – Ch. 2. – P. 63–97. [https://doi.org/10.1007/978-1-4020-9975-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4020-9975-5_2)
15. Atomic weights of the elements. Review 2000 (IUPAC Technical Report) / J. R. de Laeter [et al.] // *Pure and Appl. Chem.* – 2003. – Vol. 75, N 6. – P. 683–800. <https://doi.org/10.1351/pac200375060683>
16. Seydel, J. K. *Drug-Membrane Interactions: Analysis, Drug Distribution, Modeling* / J. K. Seydel, M. Wiese. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2002. – 362 p. <https://doi.org/10.1002/3527600639>
17. Free Diffusion of Steroid Hormones Across Biomembranes: A Simplex Search with Implicit Solvent Model Calculations / I. Oren [et al.] // *Biophys. J.* – 2004. – Vol. 87, N 2. – P. 768–779. <https://doi.org/10.1529/biophysj.103.035527>
18. Квантово-химическое моделирование эстронсодержащих бисфуллереноловых радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний / Е. А. Дикусар [и др.] // *Наноструктуры в конденсированных средах: сб. науч. ст. / под ред. П. А. Витязь [и др.].* – Минск: ИТМО НАН Беларуси, 2016. – С. 67–80.
19. Аномальная диффузия радионуклидов в сильно неоднородных геологических формациях / В. М. Головизнин [и др.]; под ред. Л. А. Большова; Ин-т проблем безопасного развития атомной энергетики РАН. – М.: Наука, 2010. – 342 с.
20. *The Structure of Biological Membranes* / ed.: P. L. Yeagle. – The 3rd ed. – CRC Press Book: Taylor and Francis Gr., 2011. – 398 p. <https://doi.org/10.1201/b11018>
21. *Transport Across Single Biological Membranes* / ed.: D. C. Tosteson. – Berlin; Heidelberg; N.-Y.: Springer-Verlag, 1979. – Vol. 2. – 444 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-46375-4>
22. *Nanotargeted Radionuclides for Cancer Nuclear Imaging and Internal Radiotherapy* / G. Ting [et al.] // *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* – 2010. – Vol. 2010. – Article ID 953537. <https://doi.org/10.1155/2010/953537>
23. Coenen, H. H. *No-Carrier-Added Radiohalogenation Methods with Heavy Halogens* / H. H. Coenen, S. M. Moerlein, G. Stöckin // *Radiochem. Acta.* – 1983. – Vol. 34, N 1–2. – P. 47–68. <https://doi.org/10.1524/ract.1983.34.12.47>
24. Sandler, S. I. *Chemical, biochemical, and engineering thermodynamics* / S. I. Sandler. – John Wiley & Sons, 2017. – 1040 p.
25. 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>
26. Mullin, J. W. *Crystallization* / J. W. Mullin – 4 th ed. – Oxford: Butterworth Heinemann, 2001. – 356 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-4833-2.X5000-1>

## References

1. Mayles P., Nahum A., Rosenwald J. C. *Handbook of Radiation Therapy Physics: Theory and Practice.* Taylon & 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. Dikusar E. A., Pushkarchuk A. L., Bezyazychnaya T. V., Potkin V. I., Soldatov A. G., Kutsen S. A., Stepin S. G., Nizovtsev A. P., Kilin S. Ya. Quantum-chemical modeling of methotrexate fullereneol radionuclide agents for cancer therapy. *Vestsi Natsyynal'най 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>
5. 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, vol. 8, no. 2, pp. 83–92 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2013-8-2-83-92>
6. Neese F., Wennmohs F., Becker U., Riplinger Ch. The ORCA quantum chemistry program package. *The Journal of Chemical Physics*, 2020, vol. 152, no. 22, pp. 224108(1)–224108(18). <https://doi.org/10.1063/5.0004608>
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/10.1201/9780429069598>
8. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chemical Reviews*, 2005, vol. 105, no. 8, pp. 2999–3094. <https://doi.org/10.1021/cr9904009>

9. Grimme S., Antony J., Ehrlich S., Krieg H. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *Journal of Chemical Physics*, 2010, vol. 132, no. 15, pp. 154104(1)–154104(19). <https://doi.org/10.1063/1.3382344>
10. Alonso D., Hernández-Castillo D., Almagro L., González-Alemán R., Molero D., Herranz M. Á., Medina-Páez E., Coro J., Martínez-Álvarez R., Suárez M., Martín N. Diastereoselective Synthesis of Steroid–[60]Fullerene Hybrids and Theoretical Underpinning. *Journal of Organic Chemistry*, 2020, vol. 85, no. 4, pp. 2426–2437. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b03121>
11. Fizer L., Fizer M. *Steroids*. Moscow, Mir Publ., 1964, pp. 619–748 (in Russian).
12. Adelstein S. J., Manning F. J. *Isotopes for Medicine and the Life Sciences*. Washington, DC, The National Academies Press., 1995. 144 p. <https://doi.org/10.17226/4818>
13. Bergmann H., Sinzinger H. *Radioactive Isotopes in Clinical Medicine and Research*. Basel, Birkhäuser Verlag, 1995. 300 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-0348-7340-6>
14. Thayer J. S. Relativistic Effects and the Chemistry of the Heavier Main Group Elements. Barysz M., Ishikawa Ya. (ed.). *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](https://doi.org/10.1007/978-1-4020-9975-5_2)
15. Laeter J. R., Böhlke J. K., Bièvre P., 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>
16. Seydel J. K., Wiese M. *Drug-Membrane Interactions: Analysis, Drug Distribution, Modeling*. Weinheim, Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, 2002. 362 p. <https://doi.org/10.1002/3527600639>
17. Oren I., Sarel J., Kessel A., Ben-Tal N. Free Diffusion of Steroid Hormones Across Biomembranes: A Simplex Search with Implicit Solvent Model Calculations. *Biophysical Journal*, 2004, vol. 87, no. 2, pp. 768–779. <https://doi.org/10.1529/biophysj.103.035527>
18. Dikuser E. A., Potkin V. I., Pushkarchuk A. L., Bezyazychnaya T. V., Soldatov A. G., Kutsen S. A., Kilin S. Ya., Nizovtsev A. P. Quantum-chemical modeling of estrone-containing bisfullerenol radionuclide agents for the treatment of oncological diseases. *Nanostruktury v kondensirovannykh sredakh: sbornik nauchnykh statei* [Nanostructures in condensed matter. Collection of scientific articles]. Minsk: A. V. Luikov Heat and Mass Transfer Institute of NAS of Belarus, 2016, pp. 67–70 (in Russian).
19. Goloviznin V. M., Kondratenko P. S., Matveev L. V., Korotkin I. A., Dranikov I. L. *Anomalous Radionuclide Diffusion in Highly Heterogeneous Geological Formations*. Moscow, Nauka Publ., 2010. 342 p. (in Russian).
20. Yeagle P. L. (ed.). *The Structure of Biological Membranes*. 3rd ed. CRC Press Book: Taylor and Francis Gr., 2011. 398 p. <https://doi.org/10.1201/b11018>
21. Tosteson D. C. (ed.). *Transport Across Single Biological Membranes. Vol. 2*. Berlin, Heidelberg, N.-Y., Springer-Verlag, 1979. 444 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-46375-4>
22. 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. <https://doi.org/10.1155/2010/953537>
23. Coenen H. H., Moerlein S. M., Stöckin G. No-Carrier-Added Radiohalogenation Methods with Heavy Halogens. *Radiochem. Acta*, 1983, vol. 34, no. 1–2, pp. 47–68. <https://doi.org/10.1524/ract.1983.34.12.47>
24. Sandler S. I. *Chemical, biochemical, and engineering thermodynamics*. John Wiley & Sons, 2017. 1040 p.
25. 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>
26. Mullin J. W. *Crystallization*. 4th ed. Oxford, Butterworth Heinemann, 2001. 356 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-4833-2.X5000-1>

## Информация об авторах

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

Пушкарчук Александр Леонидович – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [alexpr51@bk.ru](mailto:alexpr51@bk.ru)

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

Акишина Екатерина Александровна – аспирант, мл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [che.semenovaea@mail.ru](mailto:che.semenovaea@mail.ru)

Солдатов Андрей Геннадьевич – зав. лаб. Научно-практический центр НАН Беларуси по материаловедению (ул. П. Бровки, 19, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [andreisoldatov@mail.ru](mailto:andreisoldatov@mail.ru)

## Information about the authors

Evgenij A. Dikuser – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [dikuser@ifoch.bas-net.by](mailto:dikuser@ifoch.bas-net.by)

Alexander L. Pushkarchuk – Ph. D. (Physics and Mathematics), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [alexpr51@bk.ru](mailto:alexpr51@bk.ru)

Tatiana V. Bezyazychnaya – Ph. D. (Physics and Mathematics), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [kvant@ifoch.bas-net.by](mailto:kvant@ifoch.bas-net.by)

Ekaterina A. Akishina – Postgraduate, Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [che.semenovaea@mail.ru](mailto:che.semenovaea@mail.ru)

Andrei G. Soldatov – Head of the Laboratory for Superconducting Material Physics. Scientific-Practical Materials

*Кутень Семен Адамович* – канд. физ.-мат. наук., зав. лаб. Институт ядерных проблем Белгосуниверситета (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 НАН 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. центра квантовой оптики и квантовой информатики. Институт физики им. Б. И. Степанова НАН Беларуси (пр. Независимости, 68, 220072, Минск, Республика Беларусь); E-mail: kilin@ifanbel.bas-net.by

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

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. Institute for Nuclear Problems of 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 of the National Academy of Sciences of Belarus (68, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: apniz@ifanbel.bas-net.by

*Sergei Ya. Kilin* – Academician, D. Sc. (Physics and Mathematics), Professor, Head of the Center of quantum optics and quantum informatics. B. I. Stepanov Institute of Physics of the National Academy of Sciences of Belarus (68, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kilin@ifanbel.bas-net.by

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