

# ОБЗОРЫ

Е.А. Дикусар<sup>1</sup>, В.М. Зеленковский<sup>1</sup>, А.Л. Пушкарчук<sup>1</sup>, В.И. Поткин<sup>1</sup>, Д.А. Рудаков<sup>1</sup>,  
А.Г. Солдатов<sup>2</sup>, А.В. Холопцев<sup>3</sup>, С.Г. Стёпин<sup>4</sup>

## ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭНДОЭДРИЧЕСКИХ РАДОН<sup>222</sup>- СОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ БАКМИНСТЕРФУЛЛЕРЕНОВ $C_{60}$ И $C_{80}$ В КАЧЕСТВЕ НАНОРОБОТОВ-ИСТРЕБИТЕЛЕЙ ОПУХОЛЕВЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

<sup>1</sup>Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси

<sup>2</sup>Научно-производственный центр Национальной академии наук Беларуси  
по материаловедению

<sup>3</sup>Севастопольский национальный технический университет

<sup>4</sup>Витебский государственный технологический университет

*Проведена оценка возможности использования эндоэдрических Rn<sup>222</sup>-содержащих производных бакминстерфуллеренов  $C_{60}$  и  $C_{80}$  в качестве нанороботов-истребителей опухолевых новообразований и экологических последствий их применения.*

*Ключевые слова: эндоэдрические Rn<sup>222</sup>-содержащие производные бакминстерфуллеренов  $C_{60}$  и  $C_{80}$ , нанороботы, лечение опухолевых новообразований.*

### ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в онкологию успешно внедряется новая технология лечения опухолевых заболеваний – нейтрон-захватная терапия [1]. Эта технология разработана для избирательного воздействия на злокачественные новообразования и является бинарной, использующей тропные к опухолям лекарственные средства, содержащие нуклиды ( $B^{10}$ ,  $Cd^{113}$ ,  $Gd^{157}$  и др.), которые, поглощая тепловые нейтроны, способны генерировать вторичное  $\alpha$ -излучение, губительное для целевых опухолевых клеток-мишеней и достаточно безопасное для нормальных, здоровых органов и тканей. Ранее мы уже сообщали о перспективах разработки  $B^{10}$ - и  $Gd^{157}$ -содержащих агентов для нейтрон-захватной терапии [2-5].

Существенным недостатком бор-, гадолиний- и кадмий содержащих лекарственных средств для их широкого применения в нейтрон-захватной терапии является довольно высокая общая токсичность этих соединений и их недостаточная устойчивость к длительному воздействию биологических сред. Кроме того, нейтрон-захватная терапия предполагает использование очень сложных, дорогостоящих и не безопасных в обращении установок для генерации узконаправленных пучков тепловых нейтронов [1].

Возможности создания нанороботов-истребителей опухолевых новообразований на основе других радионуклидов на данный момент изучены еще недостаточно [1]. Хотя ряд радиоактивных изотопов уже находят применение в медицине, в частности, коллоидный  $Y^{90}$  с периодом полураспада, равным 62 часам, избирательно накапливается в костной ткани и применяется для лечения лейкоемий, полицитемий и некоторых болезней печени и селезенки.  $Zr^{95}$  с периодом полураспада, равным 63 дням, применяется в тех же случаях, как и радиоактивный иттрий, но с меньшим терапевтическим эффектом.  $Fe^{59}$  с периодом полураспада, равным 45,5 дня, применяют для метки эритроцитов (с целью изучения их поведения при переливании крови). Можно при помощи радиоактивного железа также проследить, как синтезируется в организме гемоглобин и с какой скоростью он образуется. Радиоактивный тулий –  $Tm^{170}$  с периодом полураспада, равным 127 дням, применяется для гаммографии (снимка челюсти, кисти рук, зуба и т. д.).  $Eu^{155}$  с периодом полураспада, равным 2 годам, используется для гаммографии.

Целью работы является рассмотрение возможности производства нанороботов-истребителей опухолевых новообразований с использованием  $Rn^{222}$ . Возможность получения подобных лекарственных средств ранее не рассматривалась. След-

ствие этого их изучение представляет существенный теоретический и практический интерес.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАДОН<sup>222</sup>- СОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ БАКМИНСТЕРФУЛЛЕРЕНОВ C<sub>60</sub> И C<sub>80</sub> В ОНКОЛОГИИ**

Недостатков известных методов нейтрон-захватной терапии [1] полностью лишен метод непосредственного воздействия на опухолевые новообразования первичным  $\alpha$ -излучением, генерируемым эндоэдрическими Rn<sup>222</sup>-содержащими  $\alpha$ -излучающими производными бакминстерфуллеренов C<sub>60</sub> и C<sub>80</sub>, ковалентно связанными с тропными к опухолевым клеткам экзо-заместителями, позволяющими избирательно накапливаться этим препаратами в целевых опухолевых клетках-мишенях [6].

Впервые сведения об эндоэдрических бакминстерфуллереновых нанокластерах, содержащих супрамолекулярные объекты включения, появились еще в 1985 г. – сразу после открытия самих бакминстерфуллеренов. Содержание этих соединений в синтезированной саже, полученной действием электродугового разряда с использованием графитовых электродов в присутствии эндоэдрического компонента включения, обычно не превышало 1-2%, и для получения их в индивидуальном состоянии применяли высокоэффективную препаративную жидкостную хроматографию [7]. Эндоэдрические Rn<sup>222</sup>-содержащие нанороботы-истребители опухолевых новообразований (I, II) могут быть сконструированы вышеописанным методом путем использования в качестве эндоэдрического компонента включения радионуклида – Rn<sup>222</sup> (III) (рис. 1).

Радон Rn<sup>222</sup> широко распространен в природе, и его добыча и выделение в индивидуальном состоянии технически легко осуществимы [8-12]. При распаде Rn<sup>222</sup> происходит испускание  $\alpha$ -частиц с энергией 6,29 МэВ и  $\gamma$ -квантов с энергией 510 КэВ (выход последних крайне незначителен и не превышает 0,07%). При этом пробег  $\alpha$ -частиц в воздухе составляет около  $4,5 \cdot 10^{-6}$  см, а в мягких биологических тканях – около 50 мкм, полная ионизация на всем пути ее пробега составляет  $1,6 \cdot 10^5$  пар ионов [13], что вполне достаточно для полного уничтожения опухолевых новообразований без повреждения прилегающих здоровых тканей и органов [1, 6]. Период полураспада Rn<sup>222</sup> составляет 3,823 дня, константа распада  $\lambda$   $2,0974 \cdot 10^{-6}$  с, среднее время жизни  $\tau$   $0,477 \cdot 10^{-6}$  с (5,52 дня). Радон Rn<sup>222</sup> входит в радиоактивный ряд урана U<sup>238</sup> и при своем естественном распаде образует ряд короткоживущих, преимущественно  $\alpha$ -излучающих радионуклидов (Po<sup>218</sup>, Pb<sup>210</sup>, Po<sup>210</sup>), распад которых завершается образованием стабильного нуклида Pb<sup>216</sup> [8,13-20]. Можно предположить, что отдача дочерних ядер (Po<sup>218</sup>, Pb<sup>210</sup>, Po<sup>210</sup> и Pb<sup>216</sup>) после испускания  $\alpha$ -частиц будет недостаточной для их выхода из бакминстерфуллереновой клетки [18,20], и это позволит удалять отработанные нуклиды из организма в виде их эндоэдрических бакминстерфуллереновых нанокластеров.

Также следует подчеркнуть, что природный радон в виде радоновых ванн широко используется в медицине и бальнеологии для наружного применения [9].

В качестве производных бакминстерфуллеренов C<sub>60</sub> и C<sub>80</sub>, ковалентно связанных с тропными к опухолевым клеткам экзо-заместителями (I, II), могут выступать производные аминокислоты фенилаланина (L- $\alpha$ -амино- $\beta$ -фенилпропионовой кислоты), присоединенные к бакминстер-

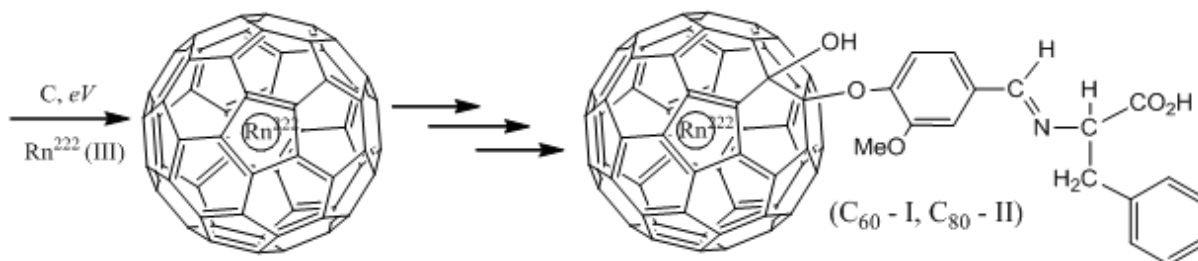


Рисунок 1 – Схема синтеза эндоэдрических Rn<sup>222</sup>-содержащих производных бакминстерфуллеренов

фуллереновому фрагменту с помощью азометинового ванилинового линкера [21-25]. Из литературных источников известно, что L-фенилаланин участвует в метаболизме опухолевых клеток и накапливается при росте злокачественных новообразований [1, 26-28]. Синтез хиральных ванилиновых производных L-фенилаланина детально изучен нами в работе [29].

Методы химической модификации бакминстерфуллеренов достаточно хорошо разработаны и позволяют целенаправленно получать их производные с заранее заданной аутентичной структурой [30-34].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Существующие технологии позволяют создавать нанороботы - истребители опухолевых новообразований на основе эндоэдрических  $Rn^{222}$  - содержащих производных бакминстерфуллеренов  $C_{60}$  и  $C_{80}$ , однако наиболее существенной из нерешенных ныне научных проблем является разработка экспресс-технологии получения этих эндоэдрических соединений, которая позволит их использовать до наступления его естественной дезактивации.

2. Применение подобных нанороботов позволит достичь требуемого клинического результата, не приводя к вредным для организма пациента последствиям.

3. Непосредственное воздействие на опухолевые новообразования первичным  $\alpha$ -излучением, генерируемым эндоэдрическими  $Rn^{222}$  - содержащими  $\alpha$ -излучающими производными бакминстерфуллеренов  $C_{60}$  и  $C_{80}$ , ковалентно связанными с тропными к опухолевому клеткам экзо-заместителями, позволяющими избирательно накапливаться этим лекарственным средством в целевых опухолевых клетках-мишенях, может рассматриваться как новая, прорывная технология лечения опухолевых заболеваний, заслуживающая дальнейшей разработки.

4. Подобные нанороботы являются также перспективными соединениями для лечения ряда других заболеваний, в которых используются радоновые ванны.

### SUMMARY

E.A. Dikumar, V.M. Zelenkovski,  
A. L. Puskarchuk, V.I. Potkin,  
D.A. Rudakov, A.G. Soldatov, S.G. Stepin

### ESTIMATION OF THE POSSIBILITY OF USING OF ENDOHEDRAL RADON-<sup>222</sup> CONTAINING DERIVATIVES OF BUCKMINSTERFULLERENES $C_{60}$ AND $C_{80}$ AS CANCER TUMORS NANOROBOTS-FIGHTERS

Estimation of the possibility of using of Endohedral  $Rn^{222}$  - containing derivatives of bakminsterfullerenes  $C_{60}$  and  $C_{80}$  as cancer tumor nanorobots-fighter and environmental consequences of their using was made.

Keywords: Endohedral  $Rn^{222}$  - containing derivatives of Buckminsterfullerenes  $C_{60}$  and  $C_{80}$  ranorobots, treatment of tumor neoplasms.

### ЛИТЕРАТУРА

1. 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.

2. Квантовохимическое моделирование эндоэдрических производных бакминстерфуллеренов  $Gd@C_{60}(CHR)_2$  и  $Gd@C_{80}(CHR)_2$  / Е.А. Дикусар [и др.] // Теорет. и эксперим. химия. - 2010. - Т. 46. - № 4. - С. 208-211.

3. Дикусар, Е.А. Фуллерены и наноструктуры в конденсированных средах: сб. науч. ст., редкол.: П.А. Витязь (отв. ред.) [и др.]. / Е.А. Дикусар, В.М. Зеленковский, В.И. Поткин. - Минск: Изд. центр БГУ, 2011. - С. 56-61.

4. Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии: сб. науч. тр. Нац. акад. наук Беларуси, Ин-т химии новых материалов; науч. ред. В.Е. Агабеков, Е.В. Королева, К.Н. Гусак. / Е.А. Дикусар [и др.]. - Минск: Беларус. навука, 2011. - С. 133-140.

5. Quantum Chemical Simulation of the Structure of Carborane and Endohedral Buckminsterfullerene Derivatives / E. Dikumar [et al.] / Nonlinear Phenomena in Complex Systems. - 2011. - Vol. 14. - №. 4. - P. 356-362.

6. Nanomaterials for Cancer Therapy / Ed. C.S.S. Kumar. Weinheim: Wiley-VCH, 2006. 145 p.

7. XI International Conference «Hydrogen Materials Science and Chemistry of Carbon Nanomaterials (ICHMS'2009)» / Ed.: D.V. Schur, S.Yu. Zaginaichenko, T.N. Veziroglu, V.V. Skorokhod. August 25-31, 2009 г. Yalta, Crimea, Ukraine. Kiev: ANEU, 2009.

8. Батраков, Г.Ф. Радиоактивные изо-

топы в атмосфере и океане / Г.Ф. Батраков. - Севастополь: НПЦ «ЭКОСИ-Гидрофизика», 2012. - 378 с.

9. Гудзенко, В.В. Изотопы радия и радона в природных водах / В.В. Гудзенко, В.Т. Дубинчук. - М.: Наука, 1987. - 157 с.

10. Природные источники радона / В.М. Дрожжин Е.А. [и др.] // Радиохимия. - 1966. - № 4. - С. 442-449.

11. Сердюкова, А.С. Изотопы радона в природе / А.С. Сердюкова, Ю.Т. Капитанов. - М.: Атомиздат, 1975. - 295 с.

12. Синьков, С.И. Поведение короткоживущих продуктов распада радона в приводной атмосфере / С.И. Синьков // Автореф. дис...к.х.н. М.: МГУ им. М.В. Ломоносова, 1990.

13. Перлман, И. Альфа-радиоактивность / И. Перлман, Д. Расмуссен. - М.: ИЛ, 1959. - 246 с.

14. Моисеев, А.А. Краткий справочник по радиационной защите и дозиметрии / А.А., Моисеев, В.И. Иванов. - М.: Атомиздат, 1964. - 182 с.

15. Старик, И.Е. Основы радиохимии / И.Е. Старик. - Л.: Наука, 1969. - 647 с.

16. Гольданский, В.И. Превращения атомных ядер / В.И. Гольданский, Е.М. Лейкин. - М.: Изд-во АН СССР, 1958. - 426 с.

17. Горшков, Г.В. Проникающее излучение радиоактивных источников / Г.В. Горшков. - Л.: Наука, 1967. - 352 с.

18. Джелепов, Б.С. Схемы распада радиоактивных ядер / Б.С. Джелепов, Л.К. Пекар. - М.: Наука, 1966. - 749 с.

19. Сапожников, Ю.А. Радиоактивность окружающей среды / Ю.А. Сапожников, Р.А. Алиев, С.Н. Калмыков. - М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2006. - 286 с.

20. Селинов, И.П. Изотопы / И.П. Селинов. - М.: Наука, 1970. - 624 с.

21. Азотетины на основе ванилина и ваниляля / Е.А. Дикусар [и др.]. - Нукус: «Каракалпакстан», 2007. - 207 с.

22. Азотсодержащие синтоны ванилинового ряда в органическом синтезе. Получение, применение, биологическая активность. В 2-х книгах / Е.А. Дикусар [и др.]. - Кн. 2. Нукус: «Билим», 2010. - 226 с.

23. Замещенные бензальдегиды ванилинового ряда в органическом синтезе: получение, применение, биологическая активность / Е.А. Дикусар [и др.]. - Минск: Право и экономика, 2011. - 446 с.

24. Дикусар, Е.А. Бензальдегиды ванилинового ряда. Синтез производных,

применение и биологическая активность / Е.А. Дикусар, В.И. Поткин, Н.Г. Козлов. - Saarbrücken, Germany: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012. - 612 с.

25. Дикусар, Е.А. Функционально-замещенные производные ванилина / Е.А. Дикусар [и др.]. // Весці НАН РБ. Сер. хім. навук. - 2011.-№ 4. - С. 105-120.

26. Кочетков, Н.К. Химия природных соединений. (Углеводы, нуклеотиды, стероиды, белки) / Н.К. Кочетков, И.В. Торгов, М.М. Ботвинник. - М.: «Наука», 1961. - 559 с.

27. Штрауб, Ф.Б. Биохимия / Ф.Б. Штрауб. - Будапешт, 1963. - 276 с.

28. Майстер, М. Биохимия аминокислот / М. Майстер. - М.: ИИЛ, 1961. - 530 с.

29. Дикусар, Е. А. Синтез хиральных азотетинов на основе гидрохлорида метилового эфира L-3-фенилаланина и замещенных бензальдегидов ванилинового ряда / Е. А. Дикусар // Журнал органической химии. - 2011. - Т. 47. - Вып. 2. - С. 213-216.

30. Hirsch, A. Fullerenes: Chemistry and Reactions/ A. Hirsch, M. Brettreich. - Wienheim: Wiley-VCH, 2005.

31. Fullerenes: from Synthesis to Optoelectronic Properties / Hirsch A., Brettreich M. Ed. D.M. Guldi and N. Martin. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. - 2003. - 664 p.

32. Fullerenes: Chemistry, Physics and Technology / Ed. K.M. Kadish and R.S. Ruoff. - N.-Y.: John Wiley & Sons, Inc., 2000. - 968 p.

33. Catalytic Preparation and Characterization of C<sub>60</sub>Br<sub>24</sub> / A. Djordjevic [et al] // Fullerene Science and Technol. - 1998. - Vol. 6. - № 4. - P. 689-654.

34. Титце, Л. Препаративная органическая химия / Л. Титце, Т. Айхер. - М.: Мир, 1999. С. 437-438.

#### Адрес для корреспонденции:

220072, Республика Беларусь,  
г. Минск, ул. Сурганова, 13,  
Институт физико-органической  
химии Национальной академии  
наук Беларуси,  
тел +375-17-2841600,  
моб. +375-29-6228644,  
E-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by.  
Дикусар Е.А.

Поступила 06.12.2012 г.