

## **В- та Gd-ВМІСНІ НАНОМАТЕРІАЛИ І НАНОКОМПОЗИТИ ДЛЯ НЕЙТРОНЗАХОПНОЇ ТЕРАПІЇ**

**Є.В. Пилипчук, П.П. Горбик**

*Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України  
вул. Генерала Наумова, 17, Київ, 03164, Україна, E-mail: chemind@ukr.net*

*Проаналізовано сучасний стан розробки новітніх засобів для нейтронзахопної терапії. Наведено приклади засобів молекулярної форми на основі порфіразинів та фталоціанінів, які одночасно містять бор та гадоліній. Показано можливості створення Gd-вмісних наноконкомпозитів на основі біополімерів, дендримерів, ліпосом, білків та наночастинок.*

### **Вступ**

Сучасні нанотехнології дозволяють створювати на основі магнітних наночастинок унікальні засоби для медицини і біології. Серед їх різноманіття можна виділити магнітні матеріали, наприклад однодоменні частинки, які знайшли широке застосування в різних галузях науки і техніки. Найбільш актуальними є роботи по створенню магнітокерованих лікарських препаратів для діагностики та лікування онкозахворювань методами хіміо-, імуно- та радіотерапії. Значна роль в радіотерапії онкозахворювань належить сполукам гадолінію.

Магнітні частинки, зокрема наночастинки магнетиту, широко застосовують як рентгеноконтрастні, сорбційні та транспортні засоби. Спрямована доставка, фіксація і депонування носіїв лікарських препаратів магнітним полем в область пухлини дає можливість значно зменшити їх загальну терапевтичну дозу, а використання локальної гіпертермії дозволяє проводити терапію онкозахворювань без застосування хімічних препаратів.

Протягом останніх років у Інституті хімії поверхні імені О.О. Чуйка НАН України створено магніточутливі наноконкомпозити медико-біологічного призначення комплексної діагностичної та терапевтичної дії. Синтезовано наноконкомпозити, які містять в собі засоби хіміотерапевтичної дії, зокрема цитостатики цисплатин та доксорубіцин, контрастуючі та радіосенсибілізуючі агенти, антитіла та біосумісні покриття на основі біополімерів. Значна увага приділяється створенню наноконкомпозитів, що містять бор і гадоліній з метою застосування їх у нейтронзахопній терапії.

Основи нейтронзахопної терапії (НЗТ) та використання деяких типів бор/гадолінійвмісних сполук та наноматеріалів проаналізовано в огляді [1]. В англійській літературі використовується термін «*neutron capture therapy*», який на російську мову однозначно переводиться як «*нейтронзахватная терапия*». В українській літературі одночасно зустрічаються терміни «*нейтронзахватна*», «*нейтронзахоплююча*», «*терапия із захопленням нейтрона*». Згідно академічного тлумачного словника (1970—1980) української мови [2], слово *захват* означає велике внутрішнє піднесення, збудження; порив; запал, та відноситься до емоційної сфери людини. В зв'язку з цим, вживання терміну «*нейтронзахватна терапия*», на наш погляд є недоречним. Аналогічна ситуація і з терміном «*нейтронзахоплююча терапия*», оскільки синонімами до слова захоплюючий можуть бути слова *цікавий, достойний уваги, прекрасний*. З точки зору процесу НЗТ, відбувається захоплення нейтрона ізотопом елементу, тому на наш погляд найбільш доцільно використовувати термін «*нейтронзахопна терапия*».

В останні десять років найбільш часто як контрастуючі агенти (КА) в магнітно-резонансній томографії (МРТ) використовують сполуки Gd [3–5]. Застосування Gd-КА

як неінвазивного інструменту в МРТ є важливим для виявлення та моніторингу розвитку ракових пухлин та інших патологій. Крім того, Gd має високу здатність до взаємодії з нейтронами [6], внаслідок реакції з якими відбувається вивільнення електронів і  $\gamma$ -квантів, що може бути використано для знищення патогенних клітин на локальному рівні. Наразі застосування Gd у НЗТ активно вивчається [7].

Для розширення лікувально-діагностичних можливостей матеріалів на основі Gd були здійснені численні зусилля для інкапсуляції їх у наночастинки. Використання транспортних систем на основі наночастинок відкриває потенціальні можливості покращення діагностики та терапії за рахунок стійкого збільшення локального вмісту Gd. Використання таких систем дозволяє отримати збільшення контрастності зображення при меншому вмісті Gd.

Метою даного огляду є вивчення методів синтезу В- та Gd-вмісних наноматеріалів та можливості їх застосування в МРТ та НЗТ.

**Gd НЗТ.** Широке клінічне використання хелатів Gd в МРТ [8, 9, 10] дало поштовх для їх застосування в НЗТ [7, 11]. НЗТ – експериментальний вид радіотерапії раку, що дозволяє селективно опромінювати клітини пухлин, мінімізуючи шкоду нормальним тканинам. Загальна стратегія НЗТ полягає в бінарному підході, де ракові клітини насичуються нейтронпоглинаючими ядрами з одночасним опроміненням нейтронним пучком, що індукуює високу локальну дозу смертельної радіації внаслідок реакцій захоплення нейтронів. Природні ізотопи Gd мають високу здатність до захоплення нейтронів та вивільнення радіації, що створює локальні пошкодження. Два з семи стабільних ізотопів Gd –  $^{155}\text{Gd}$  та  $^{157}\text{Gd}$  – мають дуже високі перетини захоплення нейтронів (55 000 і 255 000 барн відповідно).  $^{157}\text{Gd}$  має найвищий перетин захоплення нейтронів серед усіх стабільних елементів періодичної системи. Перетин захоплення нейтронів  $^{157}\text{Gd}$  у 65 разів вище, ніж для широко відомого  $^{10}\text{B}$  [12, 13]. При поглинанні нейтрона в ядрі Gd відбуваються складні перетворення, в результаті чого генеруються  $\gamma$ -кванти, які витісняють електрони з внутрішніх рівнів. Це призводить до емісії електронів внутрішньої конверсії (ЕВК), електронів Оже–Костера–Кроніга (ОКК), а також фотонів та  $\gamma$ -квантів. Комп'ютерне моделювання реакції захоплення нейтронів Gd передбачає вихід 1,83  $\gamma$ -фотонів, 0,84  $\gamma$ -квантів та 0,69 ЕВК [14]. Нанометрова довжина пробігу електронів ОКК позначається на лінійній передачі енергії (ЛПЕ) (0,3 МеВ/мкм) і, очевидно, більшій відносній біологічній ефективності, незважаючи на їх низьку енергію. Для порівняння ЛПЕ для  $^{10}\text{B}$ -НЗТ, під час якої утворюються два атоми Li та  $\alpha$ -частинки, складає 0,2 МеВ/мкм, що свідчить про менший біологічний вплив на одне зіткнення (реакція  $^{10}\text{B}$ -НЗТ). Під час випромінювання ЕОКК вони взаємодіють з молекулами води, продукуючи гідроксильні радикали, що створює окислювальне пошкодження [15], яке призводить до руйнування подвійної спіралі ДНК. На додаток, коли іони Gd знаходяться поблизу ДНК, енергія віддачі внаслідок взаємодії з нейтронами також спричиняє розрив зв'язків в молекулі ДНК [4, 12, 13]. Таким чином, методи ефективного транспорту Gd до злоякісних пухлин мають важливе значення для зниження необхідної дози опромінення. Системи на основі магнітних наночастинок є найбільш перспективними засобами для реалізації цих цілей.

Хоча локалізація Gd в ядрі клітини є найбільш бажаною, варто зазначити, що  $\gamma$ -кванти, внаслідок величини свого пробігу можуть допомогти в реалізації позаклітинної терапії, без необхідності розташування нейтронзахопного агенту біля подвійної спіралі ДНК. Довжина вільного пробігу  $\gamma$ -квантів в організмі людини складає більш ніж 100 мкм, що може служити для опромінення пухлини із позаклітинного простору. Тим не менш, за рахунок низької БЕ та ЛПЕ бажано досягати більш високих концентрацій Gd в позаклітинному просторі, ніж для аналогічних даних з розташуванням Gd поблизу оболонки ядра клітини. Наявність високоенергетичних  $\gamma$ -квантів також корисна тому,

що додатковий атом лантанної, такий як Er або Lu може бути використаний як внутрішній підсилювач опромінення і конвертувати  $\gamma$ -кванти в більш руйнівні Оже-електрони, рентгенівські промені, ультрафіолетові фотони і додатково стимулювати продукування вільних радикалів синглетного кисню. Захоплення нейтрона Gd і вивільнення  $\gamma$ -квантів забезпечує значні переваги в порівнянні більш розповсюдженою  $^{10}\text{B}$ -НЗТ. Розповсюдженість клінічно доступних хелатів Gd і їх інтенсивне використання в МРТ, та можливість здійснювати терапію одночасно з візуалізацією забезпечує подальший розвиток Gd-НЗТ.

Головним «ключем» в дослідженнях НЗТ є наявність ефективного джерела нейтронів. На сьогоднішній день ядерні реактори є основними джерелами цих нейтронів, в першу чергу тому що вони здатні генерувати їх флюенсом  $10^{12}$ - $10^{13}$  нейтрон/см<sup>2</sup>, що забезпечує досить низьке небажане опромінення. Ізотопні джерела нейтронів, наприклад, на основі  $^{252}\text{Cf}$  [16], можуть бути масивними, і на сьогоднішній день серйозно не обговорюються. Крім того, проводяться дослідження з розробки прискорювачів, здатних виробляти нейтронні пучки з відповідним енергетичним спектром і потоком нейтронів [17, 18]. Рушійною силою для розвитку пристроїв такого типу є можливість їх розташування в медичних центрах, де існуючі процедури опромінювання вже виконуються і є частиною складовою частиною медичного об'єкту - на відміну від ядерних реакторів. Прискорювачі пропонують чистіші джерела нейтронів і можуть бути використані для отримання нейтронів необхідних енергетичних рівнів і, відповідно, оптимального лікування. Наприклад, захоплення холодних нейтронів може призвести до більш ефективного лікування дрібних пухлини, в той час як епітеплові нейтрони можуть бути необхідними для проникнення в глибокі тканини пухлини. Насправді, Gd-НЗТ може стати повсякденною практикою лише тоді, коли будуть розроблені недорогі та доступні прискорювачі нейтронів. Обмеження наявності відповідних джерел нейтронів в певній мірі перешкоджає прогресу в паралельному розвитку засобів, необхідних для Gd-НЗТ. Тим не менш, розробка підходів до ефективною Gd-НЗТ завдяки нанорозмірним транспортуючим агентам є безперечно доцільною та актуальною.

Перші експерименти по НЗТ на теренах колишнього СРСР проводились на білих пацюках з привитими пухлинами (саркома Енсена та С-45) в московському інженерно-фізичному інституті (МІФІ) з використанням препарату «MAGNEVIST» фірми Шеренг (Німеччина) у 1993 році. Препарат вводили безпосередньо в пухлину, концентрацію та час опромінення підбирали таким чином, що в результаті у 80% пацюків спостерігали повну резорбцію пухлини. Перші експерименти проводили при низькій густині потоку теплових нейтронів ( $\sim 10^8 \text{ c}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ ) і на фоні супроводжуючого фотонного випромінювання (1,2 сГр/с), яке є паразитним [19].

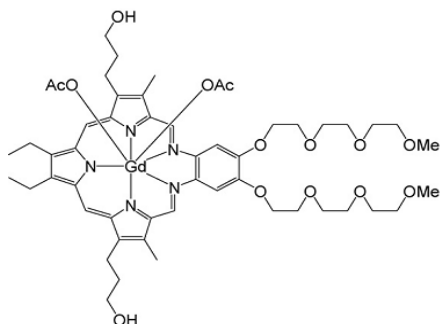
При цьому обрано напрямок досліджень, який дозволить лікувати злоякісні меланомі, оскільки пучок теплових нейтронів ефективно проникає в пухлини, які знаходяться поблизу поверхні тіла (на глибині вже  $\sim 2$  см його інтенсивність зменшується в 2 рази). Очевидно, що для нейтронзахопної терапії ступінь враження клітин пухлини виражається рівнянням  $P = \rho \phi \tau$ , де  $\rho$  – концентрація нейтронзахопного агента (НЗА), мкг/мл,  $\phi$  – густина потоку нейтронів в пучку,  $\text{c}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ ,  $\tau$  – час опромінення, хвилин. При концентрації  $^{10}\text{B}$  20-30 мкг/мл за 90 хвилин опромінення в кожному мілілітрі об'єму пухлини в результаті захоплення нейтронів утворюється  $\sim 2 \cdot 10^{10}$   $\alpha$ -частинок і ядер віддачі  $^7\text{Li}$ . В експериментах використовували L-борфенілаланін, який вибірково накопичувався в ядрі меланомі. В 1 мл меланомі міститься близько  $10^9$  клітин, таким чином, на кожен клітину меланомі приходить близько 20 «снарядів» у вигляді  $\alpha$ -частинок і ядер  $^7\text{Li}$ .

Надтеплові нейтрони дозволяють більш ефективно досягати глибоко розташовані тканини, і в той же час знижують радіаційне навантаження на поверхневі тканини. Водень та азот, що знаходяться в тканинах, також захоплюють нейтрони. Хоча інтенсивність таких захоплень мала в порівнянні з бором, висока концентрація згаданих елементів призводить до виділення енергії в тканини, що опромінюються нейтронами.

На сьогоднішній день існує широкий вибір засобів на основі Gd та B, які використовуються в клінічній практиці. Нами здійснено поділ таких матеріалів на 2 типи: тих, які існують у молекулярній формі, та таких, які базуються на використанні нанорозмірних систем. Хоча така класифікація умовна і не завжди відповідає реальному стану справ (деякі молекули за своїми розмірами можуть сягати декількох нанометрів), вона дозволяє краще прослідкувати розвиток наукових підходів до розробки засобів НЗТ.

**Лікарські засоби для НЗТ на основі молекулярних форм препаратів.** На сьогоднішній день існує широкий вибір засобів на основі Gd та B, які використовуються в клінічній практиці. Нами здійснено поділ таких матеріалів на 2 типи: тих, які існують у молекулярній формі, та таких, які базуються на використанні нанорозмірних систем. Хоча така класифікація умовна і не завжди відповідає реальному стану справ (деякі молекули за своїми розмірами можуть сягати декількох нанометрів), вона дозволяє краще прослідкувати розвиток наукових підходів до розробки засобів НЗТ.

Тексафірини – тривіальна назва класу синтетичних ароматичних макроциклів, здатних утворювати міцні комплекси з великими йонами металів (рис.1).



**Рис. 1.** Молекула препарату мотексафін-Гадоліній.

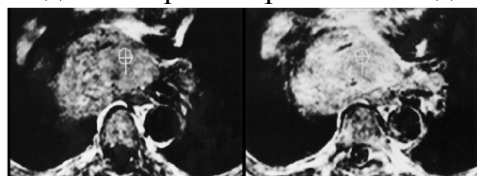
*Мотексафін-Гадоліній* – макроциклічний комплекс із високою спорідненістю до електронів, тобто здатний легко відновлюватись.

Молекулярна маса комплексу без врахування гідратованої води складає 1148. Катіон гадолінію координований трьома атомами нітрогену від піролових циклів та 2-ма нітрогенами імінового зв'язку. Заряд ліганду сягає -1, що зумовлює необхідність використання 2-х негативно заряджених протийонів, в даному випадку ацетатних, щоб досягти нейтрального заряду комплексу. Ацетат-йони слабко зв'язані з комплексом, і так як і вода, займають аксіальні позиції для заповнення внутрішньої координаційної сфери гадолінію. Мотексафіновий ліганд містить 2 гідроксипропільні замісники та дві тетраетиленгліколь монометил ефірних групи, які на додаток до координації катіонів, забезпечують розчинність комплексу у воді. Більше того, *Мотексафін-Гадоліній (Mf-Gd)* здатний розчинятися в органічних розчинниках, наприклад спирті чи хлорформі, що робить його амфіфільним.

Тексафіриновий ліганд містить від 18 до 22  $\pi$ -електронів (в залежності від методу підрахунку), що зумовлює поглинання світла у видимому діапазоні, з максимумами при 468 та 742 нм. В залежності від концентрації, розчини цієї речовини мають колір від оливкового до жовтого. Фотохімічна активність комплексу мінімальна,

оскільки сильно парамагнітний йон гадолінію сприяє швидкій релаксації збуджених електронних станів. Парамагнетизм в поєднанні з легким доступом катіона до гідратуючих молекул води призводить до підвищення контрастності сигналу в дослідженнях МРТ.

Біорозподіл *Mf-Gd* вивчався на тваринах та людях *in vivo* з використанням методик МРТ. Підвищення контрасту (рис.2) спостерігається після 10 хвилин в/в введення і триває протягом 5 годин.



**Рис 2.** Підвищення контрасту в пухлині легень до (а) та після (б) застосування *Мотексафін-Гадолінію*.

Варто зазначити, що протягом 24 год в пухлинах накопичується в 5-10 разів більше препарату, ніж у плазмі та м'язових тканинах. *Mf-Gd* підвищує цитотоксичність іонізуючої радіації [20].

Широке застосування знаходять тексафіринові макроцикли на основі лютецію та гадолінію. Вони використовуються в діагностичних та терапевтичних цілях, наприклад як сенсibilізатори радіації в фотон-радіаційній терапії, фотодинамічній терапії, магніторезонансній томографії та флуоресцентній візуалізації.

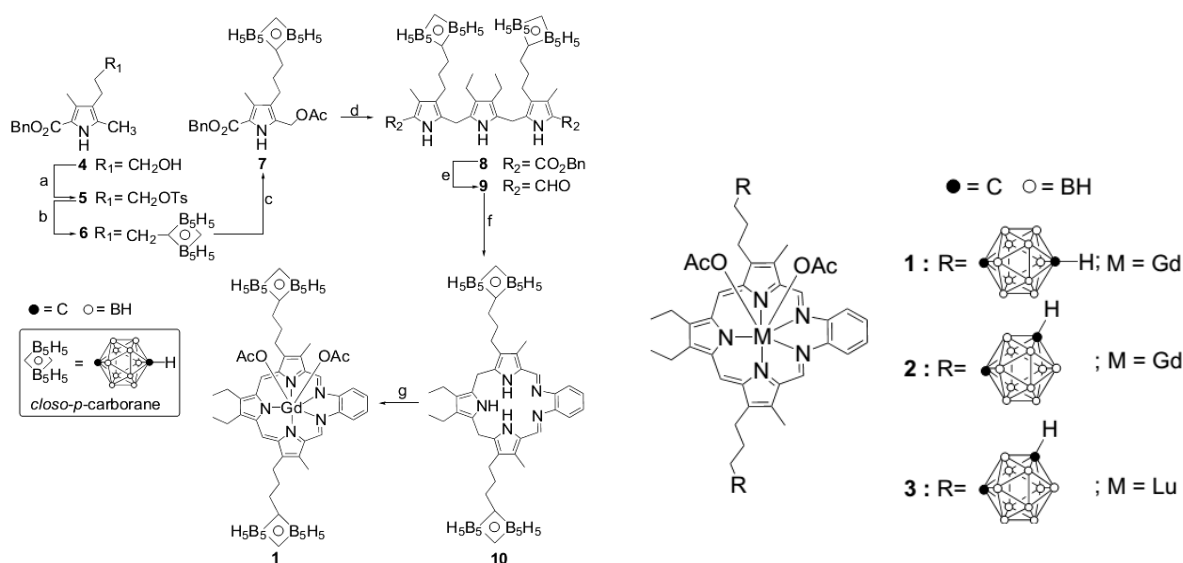
Синтезовано тексафіринові макроцикли, що містять гадоліній та лютецій в якості протиракових та діагностичних препаратів. В даній молекулі два кластери *meta*- або два кластери *para*-карборану прив'язані до протилежних пірольних кілець тексафіринового макроциклу за допомогою пропіленового спейсеру.

Загальна стратегія синтезу цих сполук представлена на рис. 3. Варто зазначити, що карбораніл-тексафірини є нестабільними під час очищення та зберігання, тому їх використовують як частково очищені матеріали. Одночасне окиснення та металювання сполуки 10 відбувалось за допомогою 1,5 екв ацетату гадолінію при надлишку триетиламіну протягом 17 год при кип'ятінні в метанолі. Кінцевий продукт очищали хроматографічно.

Гадолінієві тексафірини, заміщені карборановими кластерами, можуть знайти застосування у одночасній бор- гадоліній нейтронозахопній терапії.

**А**

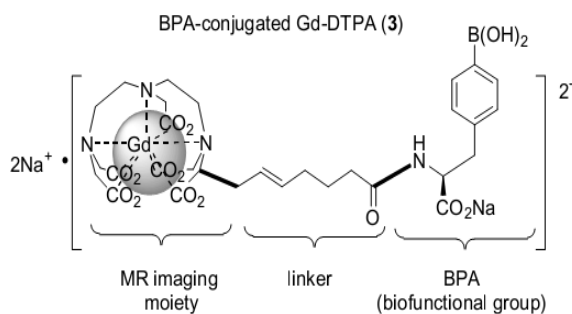
**Б**



**Рис. 3.** Стратегія синтезу (а) та формули of GdВ- та LuВ-тексафіринів (б).

Отримані продукти були охарактеризовані  $^{11}\text{B}$ -ЯМР, спектрофотометрією в УФ/видимій областях та високороздільною електроспрей-іонізаційною мас-спектрометрією. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  не вивчались в зв'язку з ізотропним зсувом парамагнітних комплексів [21].

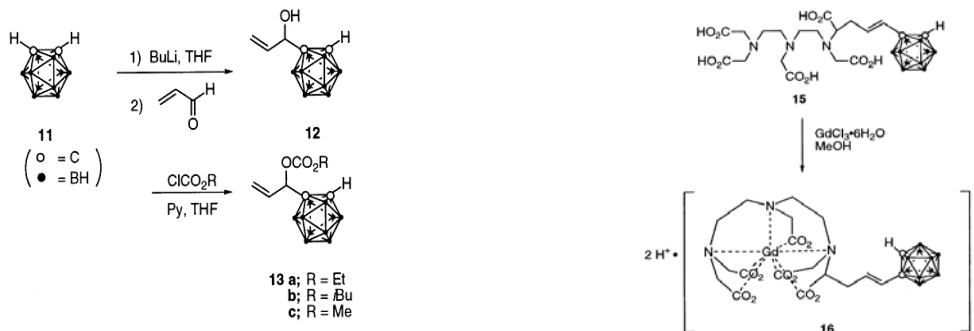
Синтезовано бор/гадолінійвмісну сполуку на основі борфенілаланіну та ДТПК гадолінію (рис.4).



**Рис. 4.** Молекула препарату на основі борфенілаланіну та комплексу ДТПК гадоліній.

Пара-борфенілаланін, як борвмісна амінокислота, дозволений для клінічного використання у нейтронзахопній терапії. Мічений атомами  $^{18}\text{F}$  борфенілаланін використовують у позитронній емісійній томографії (ПЕТ) для визначення розподілу борвмісного компонента в організмі людини. В той же час зрозуміло, що одним із найбільш оптимальних варіантів контролю розподілу НЗА є МРТ за допомогою йонів гадолінію. Авторами розроблено метод синтезу біфункціональних хелатуючих агентів на основі ДТПК, в яку введено додаткову карбоксильну групу. Таким чином, в результаті синтезу можна уникнути зменшення числа карбоксильних груп з чотирьох до п'яти, що може призвести до зниження стабільності комплексу з гадолінієм, і відповідно, небажаному його вивільненню. Повідомляється, що молекула може бути використана для БНЗТ та МРТ, завдяки одночасному вмісту гадолінію та бору [22].

Цікавим видається застосування методів супрамолекулярної хімії для синтезу гадолінійвмісних сполук з метою їх використання в НЗТ. Авторами повідомляється про синтез гадолінійвмісного комплексу ДТПК-карборан (рис. 5). Шляхом алілування карборану в тетрагідрофурані в присутності бутиллітію було отримано похідне карборану 1, яке приєднали до похідного ДТПК з використанням як каталізатору біс(дибензиліденацетонату) паладію [23].



**Рис. 5.** Синтез гадолінійвмісного комплексу ДТПК-карборан.

Відомо, що порфірини та відповідні тетрапіроли (напр.. фталоціаніни та порфіразини) мають вибіркочуватись в ракових тканинах та знаходитись там протягом тривалого часу. Ця властивість наряду з добре вивченими фотофізичними та фотосенсибілізуючими властивостями порфіринів дозволяє запропонувати їх використання в якості допоміжних речовин та сенсibilізаторів в

різноманітних областях медицини: фотодинамічній терапії, радіаційній терапії, МРТ та НЗТ.

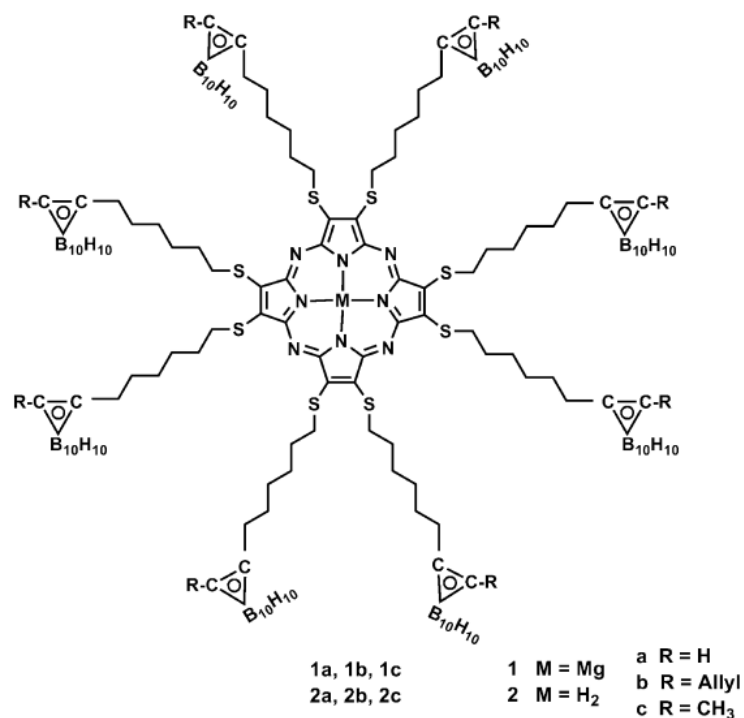
В порівнянні з борфенілаланіном, боровані порфірини мають більшу спорідненість до пухлин та довший час утримання. Дослідження борвмісних фталоціанінів знаходяться на значно нижчому ступеню розвитку. Це пов'язано як і з меншою кількістю хімічних об'єктів для вивчення, так і з їх біологічною оцінкою.

Аналогічно до порфіринів, фталоціаніни мають високу здатність до формування міцних зв'язків з йонами металів. Загалом, фталоціаніни є більш стабільними біологічно та хімічно аніж порфірини і є доволі активними сенсibilізаторими навіть в дуже малих кількостях.

Порфіразини, також відомі як азапорфірини – тетрапіролові макроцикли, в яких замість груп –СН в мезо-позиціях знаходяться атоми нітрогену. В залежності від хімічної природи бокових замісників, порфіразини можуть бути давати сигнал в УФ-, видимій та ближній ІЧ області спектру. Крім того, можливий і безвипромінювальний перехід із збудженого стану  $S_1$ , що дозволяє використовувати їх у фотодинамічній терапії, раковій діагностиці (оптична візуалізація пухлин) та фототермальній терапії.

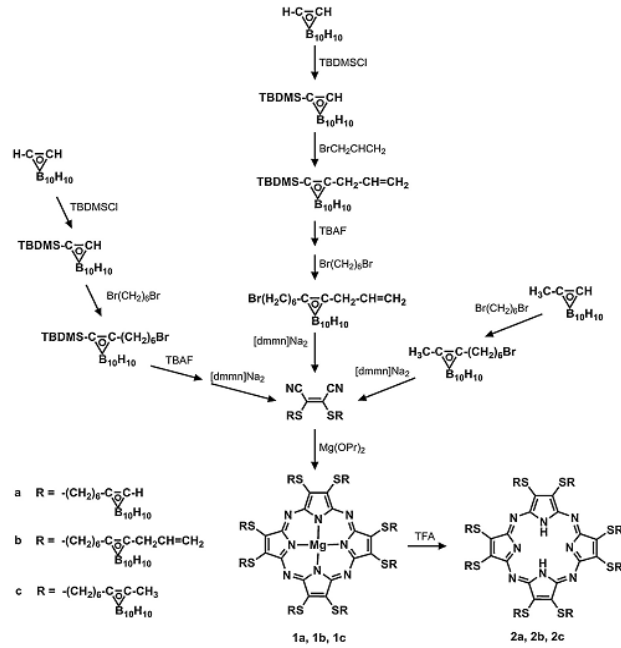
### Ліпофільні карбораніл(алкілтіо)порфіразини

Завдяки своїй хімічній структурі, карбораніл(алкілтіо)порфіразини (рис. 6) здатні ефективно взаємодіяти з біомолекулами, наприклад з олеатними ланцюгами, складовими ліпосом, які моделюють біологічне середовище. З огляду на це, бічні алкілтіо-ланцюги були модифіковані таким чином, щоб покращити взаємодію макроцикл/ліпосома.



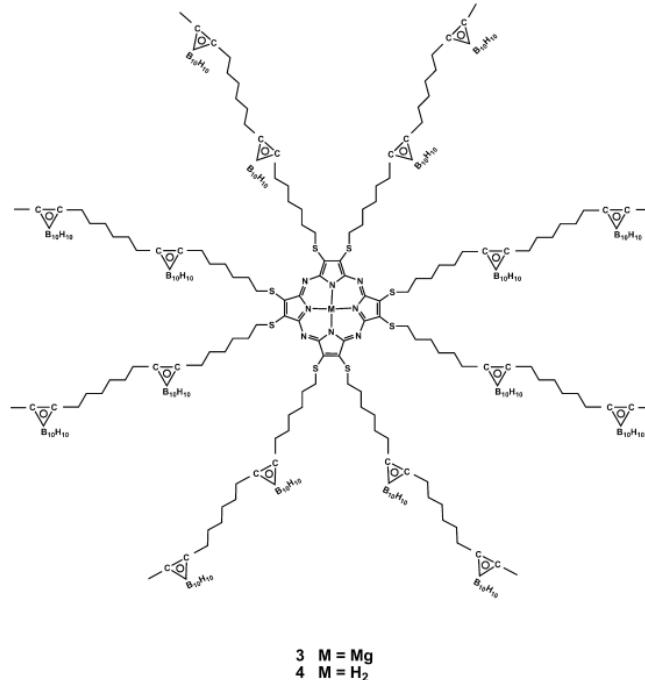
**Рис. 6.** Будова карбораніл(алкілтіо)порфіразинів.

Основним етапом синтезу є високотемпературна (>135°C) циклотримеризація малеонітрилу за допомогою темплатного агенту, зазвичай  $Mg^{II}(n-OPr)_2$  (рис. 7). Такий шлях синтезу зумовлює отримання складної суміші макроциклів із аніонними залишками різного складу.



**Рис. 7.** Схема синтезу карбораніл(гексилтіо)порфіразинів.

Інший підхід, який передбачає застосування більш м'яких умов, зокрема нижчої температури (115°C), був успішно застосований для синтезу більших, нанорозмірних карбораніл-порфіразинів. Ця, як називають її автори, «павукоподібна» молекула, має вісім дикарборанільних замісників і є рідкісним представником тетрапірольних систем, що містять 160 атомів бору на одну молекулу, що відповідає 40% масовому вмісту бору (рис. 8).



**Рис. 8.** Будова карборанілпорфіразину, що містить 160 атомів бору на одну молекулу.

Шлях синтезу даної молекули представлений на рис. 9. Синтез складався з наступних стадій: синтез 1-метил-2-(1-бромгек-6-ил)-1,2-клозо-додекарборану, зв'язування цього фрагменту з орто-карбораном, функціоналізація отриманої сполуки



бромгексилмовим ланцюгом з наступним формуванням полікарбораніл-малеонітрильного похідного і, насамкінець, циклізацією отриманої сполуки  $Mg^{II}(n-OPr)_2$ .

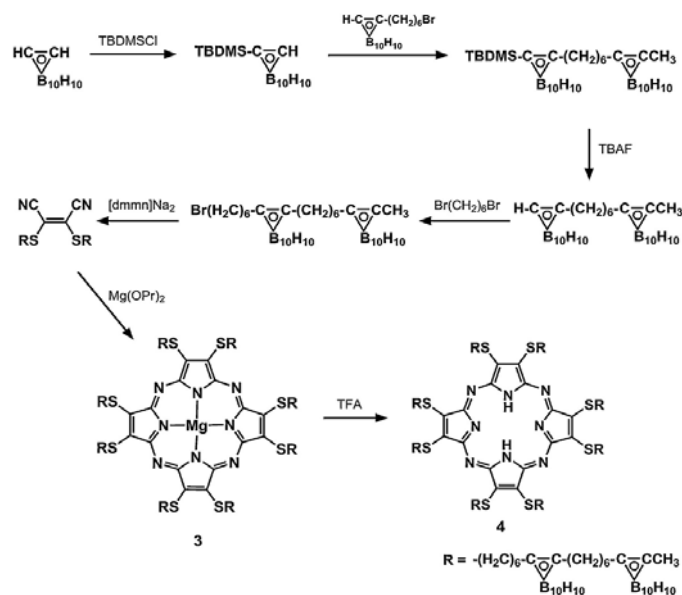


Рис. 9. Схема синтезу «паукоподібного» карборанілпорфіразину.

**Комплекси перехідних металів з ліпофільними карбораніл(алкілтіо)порфіразинами.** Комплексоутворення карборанілпорфіразинових макроциклів із перехідними металами має суттєвий вплив на електронні та структурні властивості макроциклу, зокрема на його властивості взаємодіяти із складовими носіїв ліпосом та іншими клітинними компонентами. В цьому зв'язку були синтезовані та охарактеризовані дві похідні сполуки 2 з перехідними металами – паладієм та залізом.

Комплекс із залізом був синтезований з метою вивчення спектроскопічних та редокс-властивостей заліза, а також в зв'язку легкістю синтезу залізо (III) порфіразинів. Загальна процедура синтезу представлена на рис. 10.

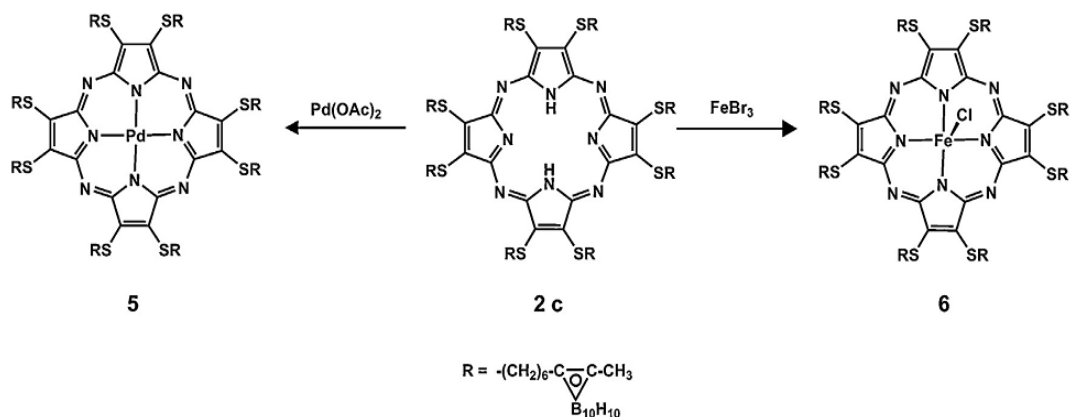
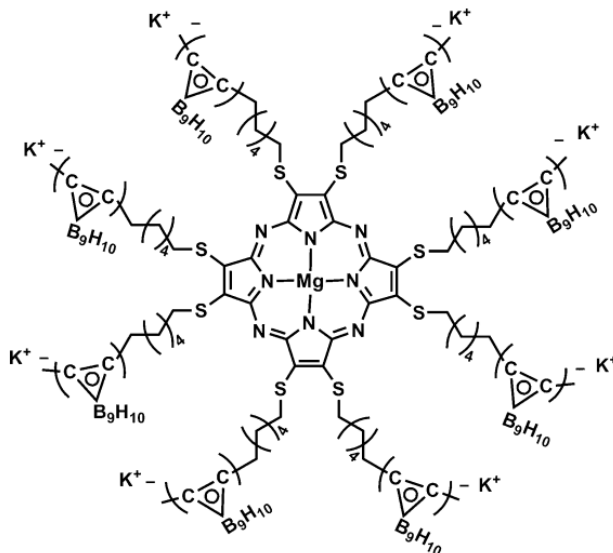


Рис. 10. Схема синтезу комплексів перехідних металів з ліпофільними карбораніл(алкілтіо)порфіразинами.

**Водорозчинні карбораніл(алкілтіо)порфіразини.** Нейтральні карбораніл(алкілтіо)порфіразини мають недостатню розчинність як і у воді, так і у біологічних рідинах, що призводить до необхідності використовувати ліпосоми як носії для внутрішньоклітинної доставки.

Для підвищення їх розчинності в терапевтичних розчинах, карбораніл-порфіразини перетворюють у водорозчинні похідні шляхом часткового деборування *клого*-поліедру карборану. Типова процедура передбачає реакцію карбораніл-порфіразину з фторидом цезію (м'який деборуючий агент) в суміші етанол/ТГФ з виходом кінцевого продукту 65% (рис. 11). 7 розчинний в ацетоні, воді, метанолі та їх сумішах.



7

Рис. 11. Схема синтезу водорозчинного карбораніл(алкілтіо)порфіразину

**Ліпофільні та водорозчинні комплекси карбораніл(алкіл)-тетрабензопорфіразинів з [карбораніл(алкіл)фталоціанінами].** Завдяки інтенсивній адсорбції в близькій ІЧ області, де поглинання та розсіювання живих тканин мінімальне, фталоціаніни використовують як фотосенсибілізатори у фотодинамічній та фототермічній терапії. Основний шлях синтезу таких сполук – циклотетрамеризація динітрильних похідних (фталонітрилів) з відповідними замісниками.

Синтез та повна характеристика фталоціаніну кобальту (рис. 12) (8) була здійснена Kahl and Li [24] у 1996, одночасно із синтезом борованих фталоціанінів 9 та 10, призв'язаних чотирма *клого*-карборанінами до бічного ланцюга фталоціаніну.

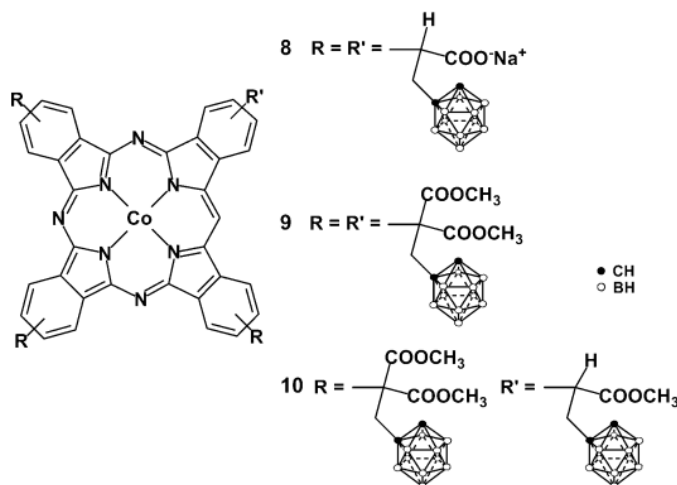
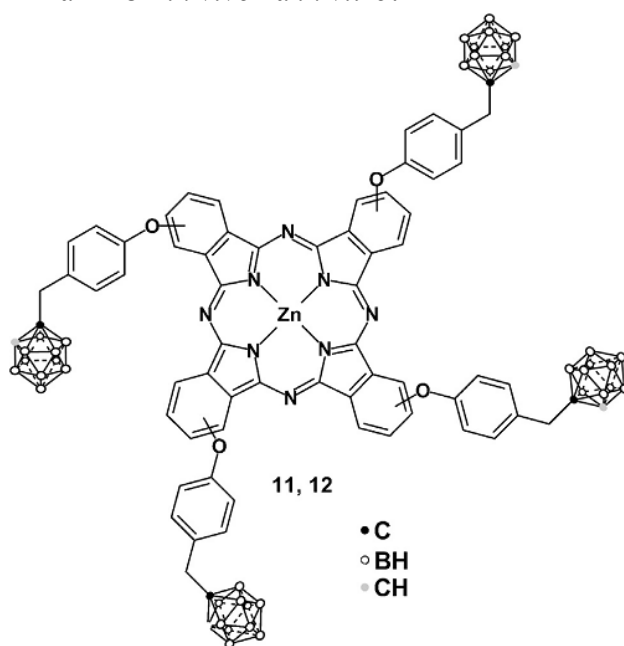


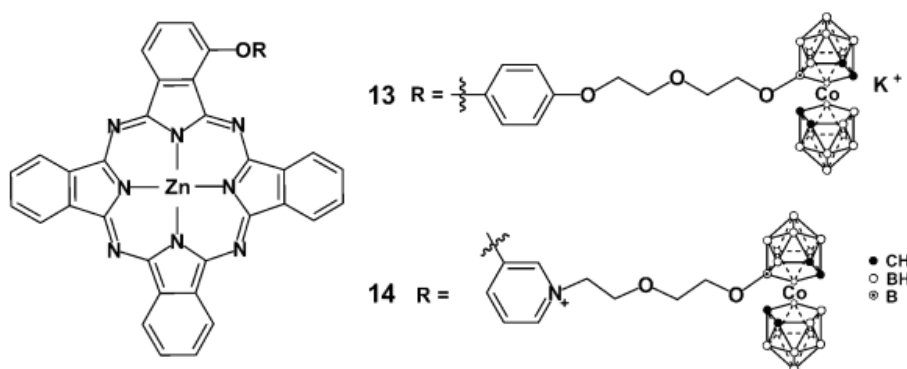
Рис. 12. Будова водорозчинних комплексів кобальту з карбораніл(алкіл)-фталоціанінами.

Нейтральні фталоціаніни 9 та 10 були отримані шляхом високотемпературної твердофазної конденсації (200°C) *o*-карборанілфталоїтрилу з хлоридом кобальту II. Сполука 8 була отримана з відповідного макроциклу шляхом йонного обміну. Подібна процедура, в т.ч. високотемпературна твердофазна конденсація <sup>10</sup>B *o*-карборанілфталоїтрилу з ацетатом цинку (210°C), була використана для синтезу нейтрального похідного цинку з фталоціаніном 12 (рис. 13) [25]. Авторами були досліджені фотофізичні властивості отриманої сполуки, а також фотосенсибілізуючі властивості для ФДТ, ФТТ та БНЗТ *in vivo* та *in vitro*.



**Рис. 13.** Будова водорозчинних комплексів цинку з карбораніл(алкіл)фталоціанінами.

Цікавими представниками цього класу сполук є похідні цинк-фталоціаніну (рис. 14). Ці сполуки є добре розчинними та існують у полярних органічних розчинниках у вигляді мономерів. Особливістю цих сполук є те, що карборан бокового ланцюга існує у вигляді дианіону, і утворює  $\pi$ -комплекс із кобальтом [26].



**Рис. 14.** Будова водорозчинних комплексів цинку з карбораніл(алкіл)фталоціанінами.

Незважаючи на останні значні успіхи досягнуті в радіології, багато важких пухлин, таких як гліоми і меланоми ще не були успішно вилікovanі за допомогою звичайних терапевтичних підходів. В більшості випадків, розвиток цих патологій є фатальним. Таким чином, пошук інноваційних методів лікування для лікування радіостійких пухлин є активним напрямом досліджень.

Порфіразинові похідні були бути предметом досліджень з багатьох причин. В контексті тетрапіррольних систем, вони представляють цікавий варіант, оскільки проявляють хімічні і фізичні властивості, які не є легко доступними для порфіринів, наприклад можливість їх "легко" синтезувати через шаблонну циклотетрамеризацію з необхідних динітрильних похідних. Використання «м'яких» умов циклотетрамеризації з карборанільних-динітрилів запобігає розкладанню карборанового поліедру і гарантує найбільш прийнятний вихід реакції [27].

Використання лікарських засобів на основі молекулярних форм препаратів має ряд недоліків. Так, наприклад, основною проблемою використання таких засобів залишається селективність. Селективність може бути досягнута шляхом безпосереднього введення препарату в цільову область, або шляхом модифікації вихідних молекул для надання їм специфічних біо- та фізико-хімічних властивостей (напр. кон'югація з білками чи антитілами, ліпо- або гідрофільність, магнітокерованість тощо).

Більшість таких властивостей можна реалізувати з використанням нанорозмірних систем.

**Нанорозмірні Gd-вмісні системи.** Надання В-,Gd-вмісним сполукам ліпо- або гідрофільності, магнітокерованості та ін. передбачає приєднання їх до ліпідів, білків, магнітних наночастинок, тобто перехід на нанорозмірний рівень організації таких систем. В зв'язку з цим доцільно винести розгляд таких матеріалів у окремий розділ.

**Ліпідні емульсії.** Ліпідні емульсії складаються з диспергованих крапель ліпідів у водній фазі, зазвичай з використанням однієї або декількох поверхнево активних речовин (ПАР) і механічного перемішування. Ліпідні емульсії активно вивчалися як багатообіцяючі контейнери для доставки ліків в тканини багатьма авторами [28–30], що призвело до розробки Gd-вмісних наноемульсій для Gd-НЗТ [9, 31, 33].

Подібно до підходів, що використовуються для створення Gd-вмісних ліпосомальних КА для МРТ, Gd-вмісні хелати були інкорпоровані в краплі ліпідних емульсій за допомогою різноманітних ПАР, що містять гідрофільні комплекси Gd. Похідні Gd-ДТПК, які містять подвійні стеарильні гідрофобні «хвости», були синтезовані для іммобілізації Gd на поверхні ліпідних крапель за допомогою гідрофобної взаємодії [33].

Оскільки модифіковані ліпідами хелати Gd мають значно нижчі показники виділення і потенціал накопичення в тканинах, інтенсивно вивчаються шляхи підвищення цих показників. Кінетика вивільнення хелатів Gd може бути покращена завдяки приєднанню гідрофобних груп. Забезпечуючи механізм розщеплення бокових гідрофобних ланцюгів, можна досягнути високих порядків вивільнення гідрофільного Gd-ДТПК. Наприклад, проста заміна амідних зв'язків в дистеариламіді ДТПК-Gd біодеградуючими естерними зв'язками з утворенням дистеарилестеру суттєво покращує вивільнення Gd *in vivo* [34–36].

Механізм біорозподілення ліпідних емульсій відрізняється від того, що спостерігається для ліпосом. В попередніх дослідженнях було показано, що розподіл ліпідної емульсії Gd-ДТПК із ПАР не залежить від поверхневого заряду [9], що суперечить більшості даних про ліпосоми [37]. На додаток, відхилення в поведінці накопичення в досліджуваних пухлинах підтверджує можливість існування різних механізмів [5, 11]. Наприклад, послідовні ін'єкції ліпідних емульсій Gd призвели до дворазового підвищення утримання в пухлині, в той час як послідовні ін'єкції ліпосом не призводили до суттєвого підвищення утримання їх в організмі [38]. З використанням внутрішньовенних ін'єкцій було досягнуто накопичення 101 мкг/г ліпосом в пухлині для меланоми хом'яків [39].

**Тверді ліпідні наночастинки.** Тверді ліпідні наночастинки (ТЛН) утворюються із температурно затверділих ліпідів. Ці частинки зазвичай утворюються при високотемпературній емульсифікації (чи мікроемульсифікації) з подальшим охолодженням до нейтральної чи фізіологічної температури, що значно нижча за температуру плавлення ліпідної матриці. ТЛН інтенсивно вивчаються для як контейнери для доставки ліків і широко представлені в літературі [40–43].

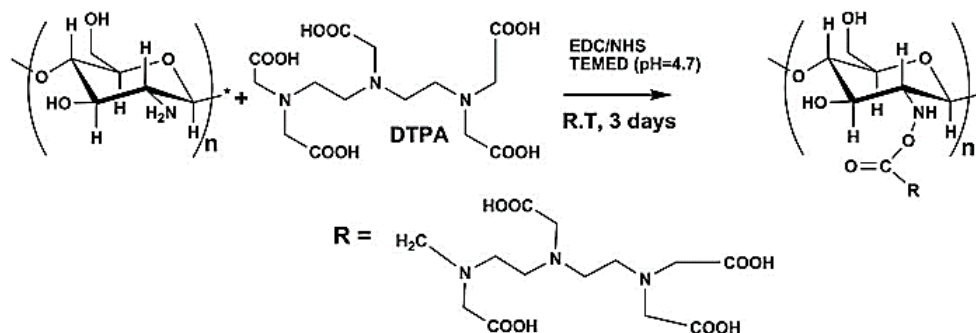
Ouwumі та Mumpreg використовували мікроемульсії *олія-в-воді* як основу для модифікування стабільних наночастинок поліоксил 2-стеарил етеру, що містять ацетилацетонат гадолінію (GdAcAc), гідрофобного комплексу для Gd-НЗТ [44]. Автори продемонстрували, що ці наночастинки стабільні в модельних умовах фізіологічного середовища і здатні захоплювати Gd з високою ефективністю. В наступних працях ця група розширила свої дослідження з інкорпорування ТЛН на основі Gd гександіону (GdH) шляхом комплексації гексан-2,4 діону з НЗА. Доставка в ракові клітини була здійснена через зв'язування фолієвої кислоти з дістеариллоїлфосфатидилетаноламіном через спейсер ПЕГ-3350 та гідрофобною асоціацією молекули з поверхнею ТЛН [45, 46].

**Наночастинки хітозану.** Хітозан це лінійний полісахарид, який складається хаотично розподілених зв'язаних  $\beta$ -(1-4) D-глюкозамінових ланок і N-ацетил-D-глюкозаміну. Наночастинки хітозану мають дуже багато біомедичних застосувань, зокрема як транспортні контейнери для доставки ліків [47–52]. Хітозан і його похідні, такі як триметилхітозан, де аміногрупи триметильовані, використовуються для невірусної доставки генів [53].

Група Fukumogі успішно синтезувала доповані Gd-ДТПК мікрочастинки хітозану, і показала, що втрати  $\gamma$ -випромінювання в НЗТ-тестах *in vitro* були незначними [54–56]. Відмінні біовластивості хітозану заохочують використовувати його для Gd-НЗТ через внутрішньопухлинні ін'єкції. Доповані Gd-ДТРА мікрочастинки хітозану (Gd-nanoCPs) були приготовані за допомогою новітньої методики *коалісценсії емульсії* (emulsion-droplet coalescence technique) [55]. Вивчався вплив ступеню деацетилювання та концентрації Gd-ДТРА на розмір частинок. Gd-nanoCPs з найвищим вмістом Gd (близько 45%) і найменшим розміром частинок (близько 452 нм) були отримані з використанням 100% деацетильованого хітозану [55]. Укол в пухлину Gd-nanoCPs на мишах з підшкірною B16F10 меланою показав дуже обнадійливий результат - 92% утримання Gd-ДТРА в пухлині, після 24 год повільного вивільнення Gd-ДТРА з хітозанової матриці.

Вивчалась ефективність цих наночастинок для Gd-НЗТ [57]. Gd-nanoCPs, еквівалентні 2,4 мг Gd, були вводились в підшкірну B16F10 меланому мишей і були опромінені тепловими нейтронами флюенсом  $6,32 \cdot 10^{12}$  нейтронів/см<sup>2</sup> протягом 8 годин. Після опромінення спостерігалось значне пригнічення росту пухлини в порівнянні з ін'єкцією розчину Gd-ДТРА, незважаючи на радіорезистентність меланом і порівняно низьку дозу нейтронів. Gd-nanoCPs дуже добре поглиналися вказаними пухлинами, в основному за рахунок високого позитивного заряду, що присутній на поверхні наночастинок, і негативного на поверхні клітин пухлини, що значно підвищувало терапевтичний ефект. Рівень накопичення був у 100 разів вищий, ніж для відомого препарату Magnevist™.

Повідомляється про модифікування низькомолекулярного біополімеру хітозану (25кДа) за допомогою аміногруп ДТПК, з наступним зв'язуванням її з Gd. Було отримано композити з різним співвідношенням хітозан/ДТПК (рис. 15). Про закріплення ДТПК свідчить поява амідних смуг поглинання в інфрачервоних Фур'є-спектрах.



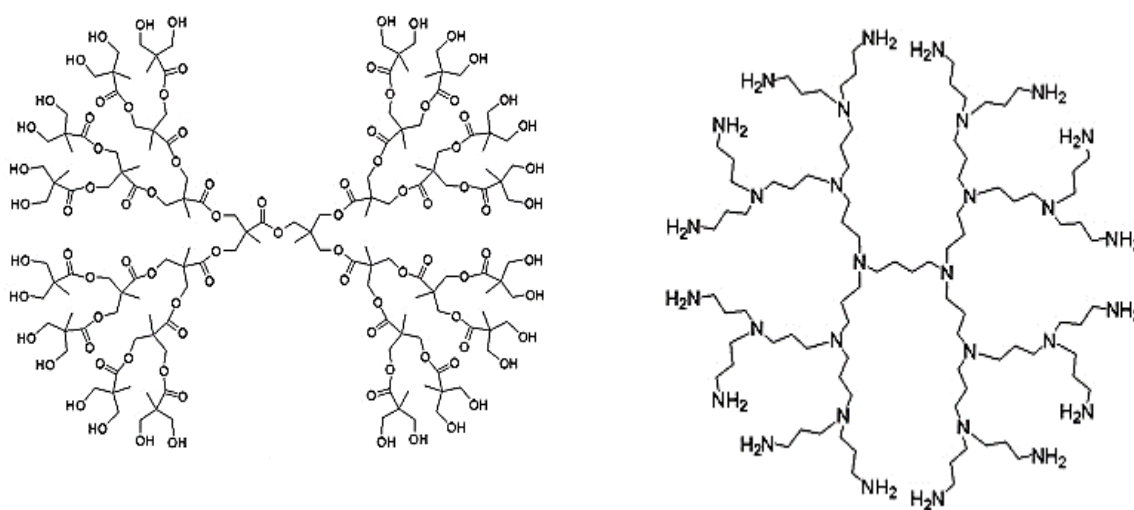
**Рис. 15.** Схема модифікування хітозану ДТПК.

Отриманий поліелектроліт піддавали взаємодії з плазмідною ДНК, отримані частинки були сферичними, з діаметром 30-150 нм [58].

**Дендримери.** Для запобігання принципів обмежень, що характерні для низькомолекулярних хелатів Gd (напр. швидке вивільнення з судин в інтерстиціальний простір та низькі значення релаксації Gd) були розроблені різноманітні шляхи впровадження парамагнітних речовин у молекули великого розміру, такі як протеїни та полімери [58–62]. Дендримери, також відомі як каскадні молекули, існують вже більше чотирьох десятиліть, і їх синтез, характеристики та властивості описані в деталях у багатьох статтях та монографіях [63–69]. Дендримери це регулярно розгалужені полімери, які складаються з мономерів АВ, де А та В це функціональні групи здатні до подальших перетворень. На відміну від звичайних полімерів, їх синтез проходить поетапно, в основному двома методами, відомими як методи дивергенції [70] та конвергенції [71]. Загальна структура дендримерів може бути представлена як ядро, від якого розгалужуються ланки та поверхневі групи [72]. Кількість проміжних розгалужень називають генерацією (G), і вона може бути точно контрольована в процесі синтезу. Такі дендримери як РАМАМ (поліамідоамін), РРІ (попіпропіленамін) (рис.16), ДАВ (діамінобутан) є водорозчинними, і містять у собі аміно-, карбокси- та гідроксигрупи [73, 74].

*a*

*б*



**Рис. 16.** Структури дендримерів – дендример на основі 2,2-біс(гідроксиметил)пропіонової кислоти (а), попіпропіленамін, РРІ (б).

Розмір дендримеру визначається генерацією і може бути контрольований дуже точно (напр. ПАМАМ має розмір 1.1–12.4 нм в генераціях 1-10) [73]. Загалом, високий інтерес до біомедичних застосувань дендримерів полягає у :

1. Можливості отримати їх у нанометровій шкалі в монодисперсному стані (полідисперсність між 1.000002 та 1.005[75]),)

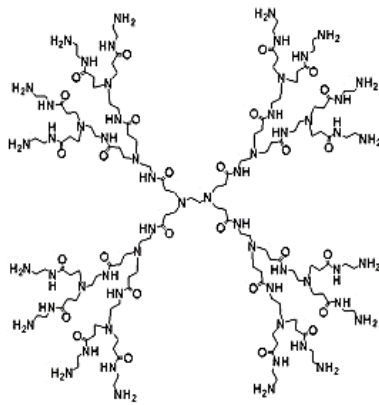
2. Точно визначеному числі функціональних груп, що взаємодіють з середовищем [76, 77], що дозволяє контролювати кон'югацію з сенсорними молекулами, КА та модифікаторами поверхневих груп [78, 79]

3. Ядром, здатним виконувати транспортні функції [80].

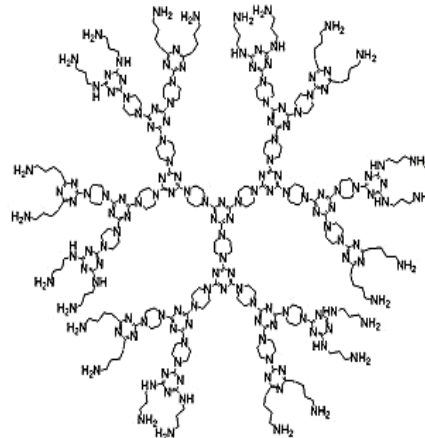
Комерційно доступні хелати Gd вивчалися як платформа для застосування дендримерів [81–83]. Приєднання хелатів Gd до дендримерів призводить до суттєвого збільшення порядку обміну водою [81] одночасно зі збільшенням часу утримання в кров'яному руслі, що робить можливим судинну візуалізацію [81, 84–86]. Wiener et al. були одними з перших, хто повідомляв про застосування дендримерів як КА для МРТ [81]. Wiener et al. кон'югував координований Gd Z-(4-ізоціанат-бензил)-6-метил-DTPA до ПАМАМ дендримерів (рис. 17), що призводило до суттєвого покращення параметрів релаксації протонів в порівнянні з іншими полімерними чи монодентатними лігандами [81]. Та ж група вперше повідомила про застосування дендримерного КА *in vivo* [81], що також пізніше було показано Kobayashi et al. [87]. Використовуючи кон'югат Gd-DOTA з дендримером ПАМАМ Bryant et al. виявили збільшення загальної релаксаційної здатності з підвищенням молекулярної маси [86]. Gadomer 17 (Schering, Berlin, Germany) – комерційно доступний дендримерний КА що містить ядро тримесоїлтриаміду до якого приєднані залишки амінокислоти лізину, що зв'язують 24 Gd-DOTA-моноамідних комплекси. Gadomer 17 може бути використаний для візуалізації судинної будови [88] та покращення динамічної контрастності МРТ [89].

В ряді досліджень Kobayashi і Brechbiel зєднували дендримери ПАМАМ (G2–G10) та DAB (G2–G4) [90, 91] з ізоціанат-активованими біфункціональними похідними хелатами *p*-нітрофенілаланіну DTPA [92, 93]. Більш ніж 95% доступних аміногруп були модифіковані хелатуючими групами з наступною координацією Gd. Кінцеві функціональні групи були модифіковані ПЕГом шляхом зв'язування з тіолами [94] та сенсорними молекулами типу антитіл чи авідину [95, 96]. Показано, що такі дендримерні кон'югати можуть бути використані в *in vivo* лімфографії, ангиографії і візуалізації печінки [82, 91, 92, 97]. Важливе питання про придатність застосування макромолекулярних КА включає в себе біорозподіл та вивільнення нирками, що як очікується, залежить від розміру та структури КА. Парамагнітні ПАМАМ дендримери різного розміру (належать до різних генерацій) вивчалися *in vivo* на предмет біорозподілу як КА, що циркулюють в кров'яному руслі [82, 84, 92]. Хоча менші генерації G2 та G3 поводити себе подібно до Gd-DTPA і швидко розподілялись по м'яких тканинах під час циркуляції, і G4 та G5 не проявляли значного витоку, вищі генерації (більше 8 нм) проявили невелике вивільнення навіть з судин пухлини [98–100]. G9 та G10 швидко виводились ПЕС [93]. Тому проміжні генерації G7 та G8 були відзначенні як кращі для візуалізації кров'яних судин, а G4 прогноуються як оптимальний баланс між підвищенням контрасту та швидким вивільненням з нирок. G4 також може бути використаний для тимчасового накопичення в ниркових каналцях і дозволяє візуалізувати функціональні та структурні пошкодження нирок [101]. ПЕГування дозволяє підвищити циркуляцію [94]. Очікується, що ПЕГування зменшить утримання печінкою дендримерів ПАМАМ, що мінімізує наслідки можливої деструкції хелатів Gd, і відповідно, їх потенційної токсичності [102].

а



б



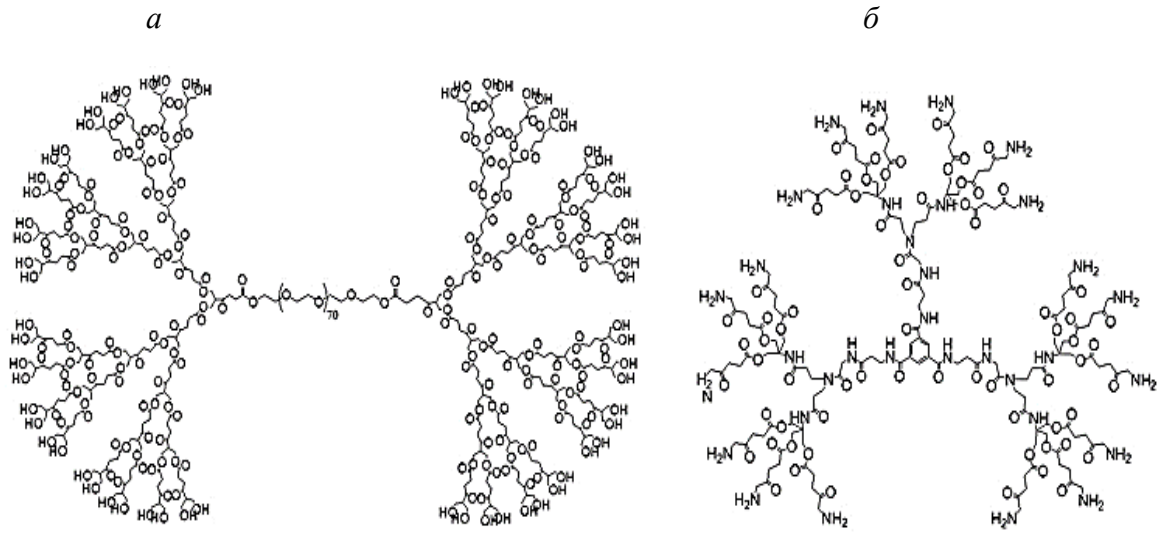
**Рис. 17.** Структури дендримерів – PAMAM (а), дендример на основі меламіну dendrimer (б).

У порівнянні з відповідними кон'югатами PAMAM, похідні DAB гомогенно збільшують паренхіму печінки і більш швидко виводяться нирками [90]. Важливим фактором застосування макромолекулярних КА є їх взаємодія з білками крові, оскільки це може змінити релаксаційну здатність КА [3, 103]. Парамагнітні дендримери на основі G1-G5 полі(пропіленіміну) біли оцінені на предмет виведення нирками та взаємодії з білками [104]. Була встановлена мінімальна взаємодія КА з білками і G5 проявив ліміт визначення, що був на 2 порядки менше ніж Gd-DTPA.

Існують дендримери які активно орієнтуються на деякі види пухлин. На поверхні мембран багатьох типів пухлин епітеліального походження, (наприклад, молочної залози, легень, нирок і яєчників) [105–107], знаходиться підвищена кількість рецепторів фолієвої кислоти. Дендримери вперше були використані *in vivo* для селективного зв'язування з раковими клітинами грудей шляхом кон'югації фолієвої кислоти, як сенсорної молекули, до G4 PAMAM–Gd-DTPA [108], і пізніше були використані *in vivo* на ксенотрансплантатах пухлин яєчника [109, 110]. Інші шляхи іммобілізації сенсорних молекул були реалізовані з використанням епідермального фактора росту [111] і моноклональних антитіл [112, 113]. В контексті можливості спільного використання у якості МРТ та НЗТ агентів, дендримери беззаперечно представляють інтерес. Kobayashi et al. [96] синтезував модифікований авідином G6 PAMAM–Gd і використав його для направленої доставки до клітин SHIN3 *in vivo*. Такий дендример специфічно акумулюється та проникає в ракові клітини у 436 разів краще в порівнянні з Gd-DTPA. Селективне накопичення Gd в пухлині у високих дозах в кінцевому підсумку дозволить НЗТ, і буде здійснюватися саме на пухлині і з мінімальними побічними ефектами. Для прикладу також наведені дендримери на основі гліцеролу та сукцинової кислоти з ядром з ПЕГ (рис. 18а), та на основі 5-амінолевулінової кислоти (рис. 18 б).

Синтезовно дендримери – практично монодисперсні полімери, з великою кількістю периферичних груп. За інформацією авторів дендримери – ідеальні кандидати для спрямованої доставки лікарських засобів в органи-мішені завдяки можливості взаємодії з ліпідним бішаром клітин, низькій цитотоксичності, тривалому часу циркулювання в крові, біорозподілу та поглинання пухлинами.





**Рис. 18.** Структури дендримерів на основі гліцеролу та сукцинової кислоти з ядром з ПЕГ (а), та на основі 5-амінолевулінової кислоти [114].

**Gd-вмісні наночастинки для НЗТ.** Не можна оминати увагою наночастинки розроблені для НЗТ. Варто зазначити, що завдяки широкому спектру властивостей гадолінію, багато авторів зазначає лише деякі можливості використання сполук та нанокомпозитів на його основі. Так, наприклад, вказується можливість застосування Gd-вмісних наночастинок в МРТ, НЗТ, ультразвуковій діагностиці, комп'ютерній томографії тощо. Оскільки більшість цих методів передбачає використання нешкідливих для людини біосумісних форм наноматеріалів, то цілком впевнено можна запропонувати використання в методах НЗТ розроблених лише для діагностики наноматеріалів. Крім того, поєднання діагностичних та терапевтичних властивостей дозволяє використання таких наноматеріалів як тераностиків – нового класу засобів медико-біологічного спрямування, які дають можливість здійснювати одночасний магніторезонансний контроль розподілу НЗА під час НЗТ і дозволяють поєднувати терапевтичні та діагностичні властивості.

Синтезовано колоїдні частинки срібла (10 нм), поверхня яких модифікована комплексами гадолінію. Комплекси  $[\text{Gd}(\text{ДТПК-бісамідоцистеїн})]^{2-}$  та  $[\text{La}(\text{цистин-N,N-тетраоцтова кислота})_2]^{3-}$  закріплюються на поверхні наночастинок завдяки хемосорбції через тіольні та дисульфідні групи, відповідно (рис. 19а).

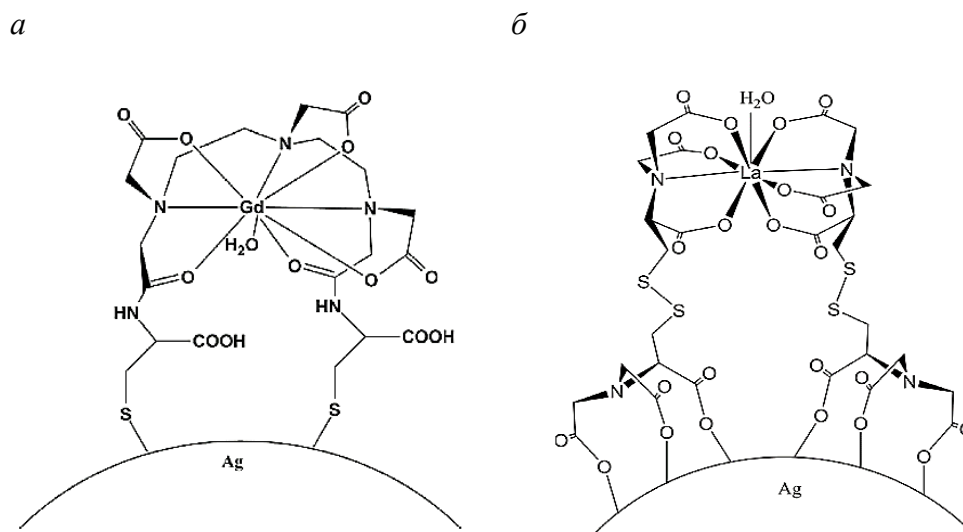
Комплекс  $[\text{Gd}(\text{ДТПК-бісамідоцистеїн})]^{2-}$  синтезували наступним чином: спочатку отримували похідне ДТПК з L-цистеїном шляхом взаємодії ангідриду ДТПК з L-цистеїном в лужному середовищі, після чого піддавали його взаємодії з  $\text{Gd}_2\text{O}_3$ . Отримані гадолінієві комплекси приєднували до поверхні наночастинок срібла шляхом перемішування їх водних розчинів (рис. 19б).

Цистин-N,N-тетраоцтову кислоту отримували взаємодією бромцтової кислоти з L-цистеїном у лужному середовищі. Отриману сполуку хемосорбували на поверхні наночастинок срібла з наступним комплексоутворенням із хлоридною сіллю лантаноїду.

Структура одержаних композитів (рис. 19) підтверджена методами ЯМР- та УФ/видимої спектроскопії [115].

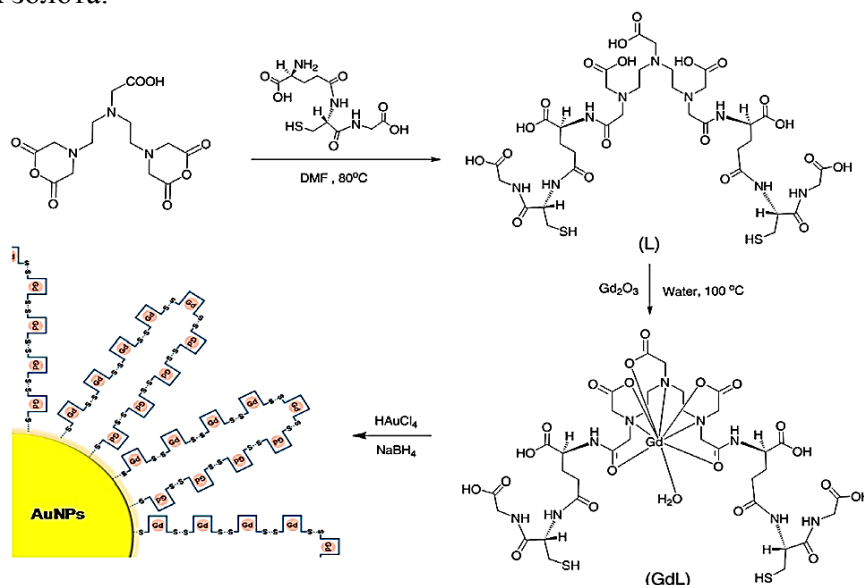
Розробка наночастинок на основі золота має велике значення у компютерній томографії, оскільки золото має набагато вищий коефіцієнт послаблення гамма-випромінювання ніж йод (5,16 проти 1,94  $\text{см}^2/\text{г}$  відповідно). Приєднання похідних Gd до поверхні наночастинок золота дозволяє створювати засоби для мультимодальної діагностики (напр. КТ та МРТ).

Колектив південнокорейських авторів повідомляє про синтез похідних ДТПК на основі глутатіону – пептиду, який має багато біологічних застосувань. В подальшому синтезували наночастинки золота в середовищі похідного ДТПК-Глутатіон (рис. 20). Розмір частинок складав 5-7 нанометрів [116].



**Рис. 19.** Будова комплексів Gd(ДТПК-бісамідоцистеїн) (а) та La(цистин–N,N-тетраоцтова кислота) (б) на поверхні нанорозмірних частинок срібла.

Синтез такого нанокompозиту включає в себе приготування бісамідного похідного глутатіону та ДТПК шляхом взаємодії 2-х еквівалентів глутатіону та бісангідриду ДТПК в диметилформаміді при нагріванні. Отриманий продукт при кип'ятінні в воді взаємодіє з Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub> з утворенням відповідного комплексу у вигляді білого порошку. Наночастинки золота були отримані шляхом відновлення HAuCl<sub>4</sub> надлишком NaBH<sub>4</sub> в присутності комплексу Gd. Отриманий нанокompозит мав вигляд чорного порошку. Комплекс Gd внаслідок олігомеризації утворює дисульфідні зв'язки, що зображено на схемі. Отриманий композит має смугу поглинання у видимій області при 540 нм, що пов'язане зі збудженням плазмонних коливань на поверхні наночастинок золота.



**Рис. 20.** Модифікування наночастинок золота комплексом ДТПК-глутатіон-Gd.

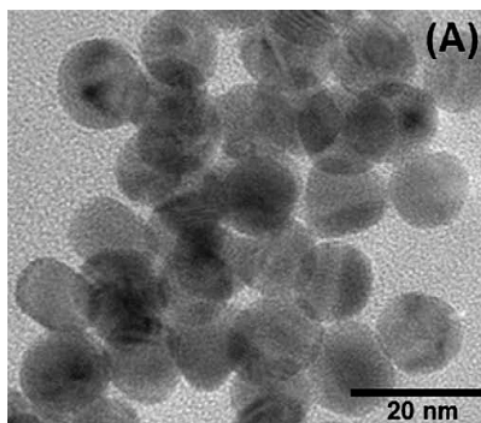
Автори із південної Кореї [117] синтезували похідне ДТПК-Гд із цистеїном, яке за допомогою сульфгідрильних груп специфічно зв'язується із наночастинками золота і має високу здатність до взаємодії з макрофагами.

Наноккомпозит був синтезований шляхом заміни лимонної кислоти на поверхні наночастинок золота на гадолінієвий хелат. Розмір частинок покритих комплексом становив 14 нм (рис. 21 а).

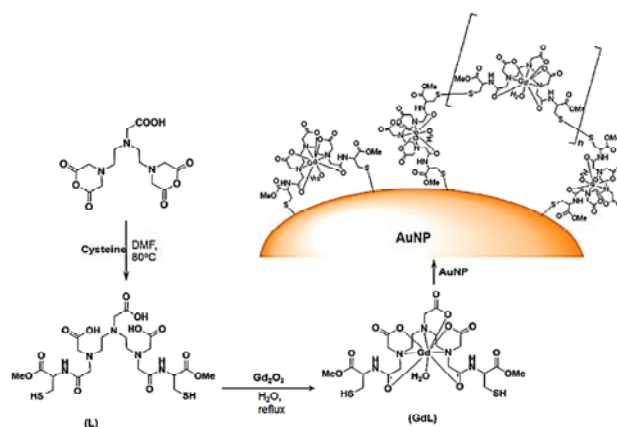
Синтез такого наноккомпозиту є близьким до попереднього та включає в себе приготування бісамідного похідного цистеїну та ДТПК шляхом взаємодії 2-х еквівалентів цистеїну та бісангідриду ДТПК в диметилформаміді при нагріванні. Отриманий продукт при кип'ятінні в воді взаємодіє з  $Gd_2O_3$  з утворенням відповідного комплексу у вигляді білого порошку. Приєднання комплексу до поверхні золота відбувалась шляхом заміни цитратного ліганду на відповідний комплекс Gd (рис. 21 б).

Утворення наноккомпозиту підтверджено спектрометрією МАЛДІ та рентгенофазовим аналізом. Отриманий композит має смугу поглинання у видимій області при 540 нм, що пов'язане зі збудженням плазмонних коливань на поверхні наночастинок золота.

а



б



**Рис. 21.** ПЕМ-зображення (а) та схема синтезу наночастинок золота з комплексом Gd (б).

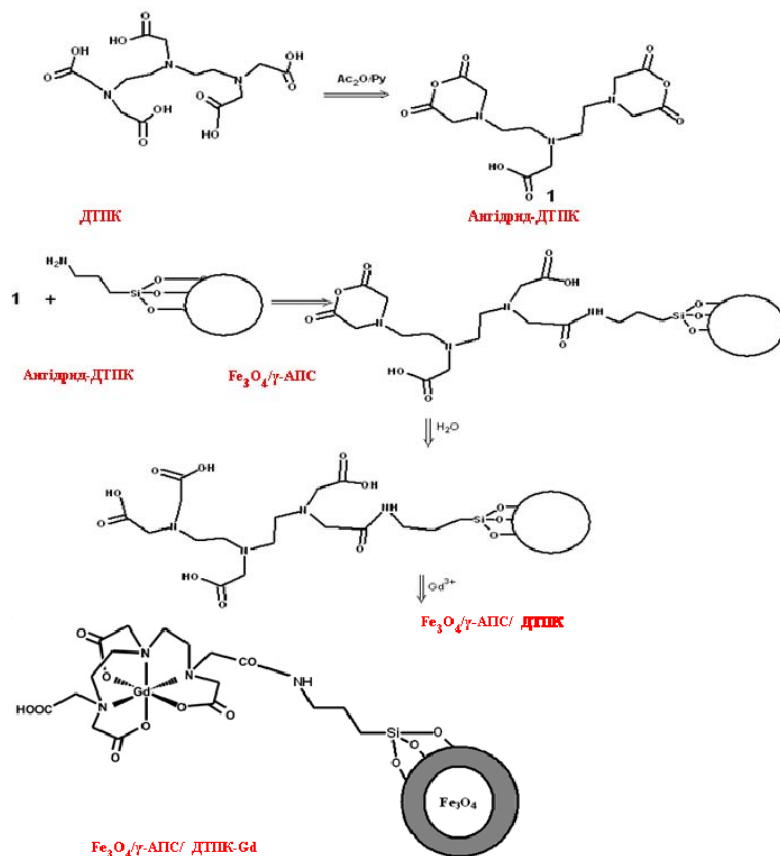
З метою створення гібридних поліфункціональних наноккомпозитів для комплексної  $T_1/T_2$  МРТ діагностики та зменшення токсичності вільних іонів Gd, іммобілізовано диетилентриамінпентаоцтову кислоту на поверхні нанорозмірного однодоменого  $Fe_3O_4$ , модифікованого 3-амінопропілтриетоксисиланом [118]. Досліджено процеси адсорбції іонів  $Gd^{3+}$  на поверхні синтезованих наноккомпозитах в залежності від їх концентрації.

Методика синтезу наноккомпозиту  $Fe_3O_4/3$ -АПС/ДТПК/Gd (рис. 22) містить такі стадії:

1. Синтез магнетиту і модифікування його поверхні 3-амінопропілтриетоксисиланом.
2. Синтез біс-ангідриду ДТПК.
3. Іммобілізація комплексу ДТПК-Gd на поверхню магнетиту, модифікованого 3-амінопропілтриетоксисиланом.

Із застосуванням комплексу фізико-хімічних методів показано, що в результаті реакції гідролітичної поліконденсації модифікатора 3-АПС на поверхні магнетиту формується полімерне покриття Si-O-Si з достатньо високим ступенем полімеризації (наноккомпозит  $Fe_3O_4/\gamma$ -АПС). Внаслідок модифікування  $Fe_3O_4/\gamma$ -АПС ангідридом ДТПК в ацетонітрилі проведено закріплення диетилентриамінпентаоцтової кислоти на

поверхні композиту (нанокompозит  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\gamma\text{-АПС}/\text{ДТПК}$ ). В подальшому, вільні карбоксильні групи на поверхні нанокompозиту  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\gamma\text{-АПС}/\text{ДТПК}$  утворюють міцні комплекси з йонами гадолінію із розчинів його солей. Величину адсорбції  $\text{Gd}^{3+}$  нанокompозитом  $\text{Fe}_3\text{O}_4/3\text{-АПС}/\text{ДТПК}$  визначали спектрофотометрично та на високошвидкісному атомно-емісійному спектрометрі з індуктивно зв'язаною плазмою Shimadzu ICPE-9000.



**Рис. 22.** Схема синтезу нанокompозиту  $\text{Fe}_3\text{O}_4/3\text{-АПС}/\text{ДТПК}/\text{Gd}$ .

З метою подальшого розвитку хімічних підходів до синтезу наноматеріалів з ієрархічною архітектурою, напрацьованих в попередній роботі, розроблено метод іммобілізації комплексу ДТПК-Gd на поверхні нанокompозиту  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{гідроксоапатит}$ .

Вибір об'єкту модифікування, а саме нанокompозиту  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{гідроксоапатит}$ , обумовлений притаманною гідроксоапатиту (ГА) високою біологічною сумісністю, завдяки чому він став необхідною компонентою при створенні матеріалів для кісткової пластики в стоматології і ортопедії, ефективним матеріалом для очистки білків тощо. Такі композити з біосумісною і біоактивною модифікованою поверхнею в поєднанні з магнітними властивостями магнетиту можуть бути носіями лікарських та діагностичних засобів, мікробіологічних та сенсорних об'єктів тощо [119, 120].

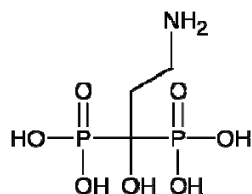
Важливим етапом у розробці шляху модифікування був підбір спейсера, здатного зв'язуватись з гідроксоапатитом. Молекула-спейсер повинна відповідати таким критеріям:

1. Селективне зв'язування з поверхнею ГА.
2. Наявність вільних  $-\text{NH}_2$  груп після закріплення на поверхні ГА.
3. Біосумісність.

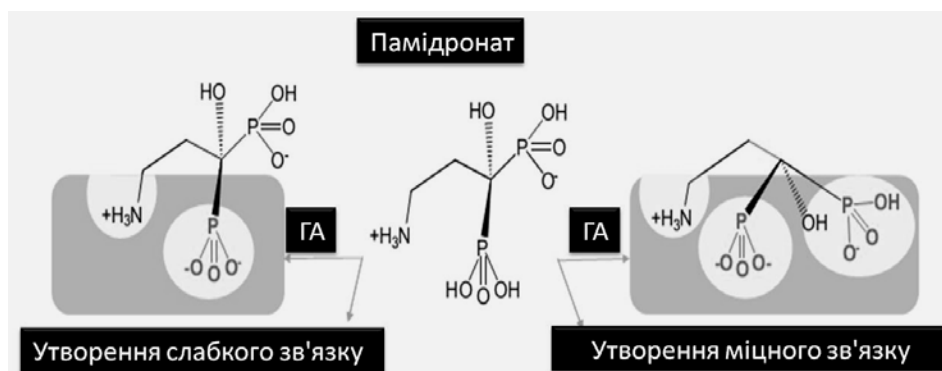
Усім трьом критеріям відповідає добре вивчений клас органічних сполук – амінобісфосфонати. Амінобісфосфонати використовуються для профілактики та лікування остеопорозу, оскільки вони пригнічують резорбцію кісткової тканини.

Завдяки наявності фосфонових груп, препарати цього класу міцно зв'язуються з ГА та чинять терапевтичний ефект [121].

Для досліджень була обрана одна з найпростіших і комерційно доступних сполук цього класу – памідронова кислота (ПК):



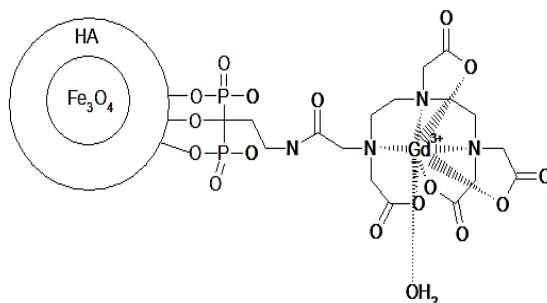
Схематично модель поверхні гідроксиапатиту, модифікованої памідроною кислотою, можна побачити на рис. 23.



**Рис. 23.** Модель поверхні гідроксиапатиту, модифікованої памідроною кислотою.

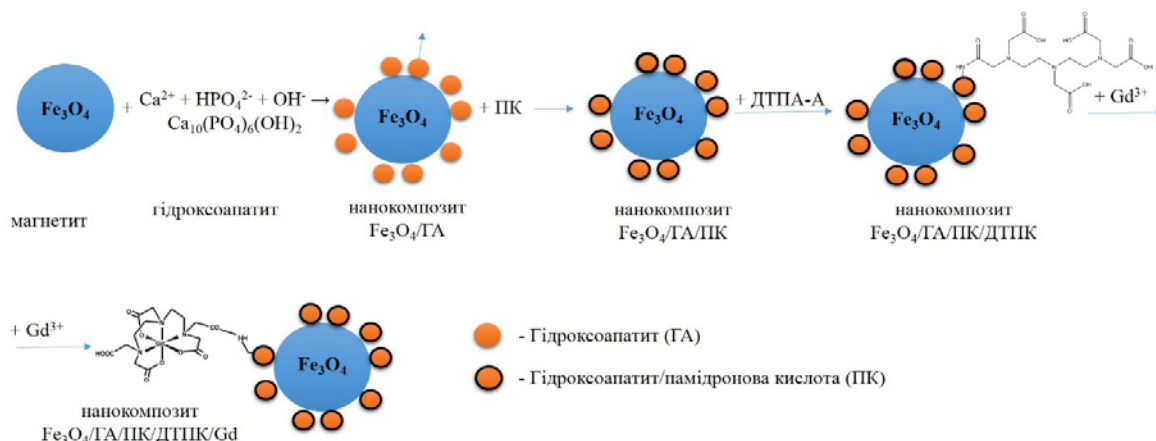
Видно (рис. 23), що адсорбція памідронату на поверхні гідроксиапатиту відбувається за рахунок утворення водневих зв'язків між протонами аміногруп і гідроксильних груп на поверхні та координування атома кальцію і фосфатних груп. Тому, як згадувалося вище, у памідронату спостерігається висока спорідненість і міцний зв'язок з поверхнею гідроксиапатиту і отриманий наноконкомпозит  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ПК}$  може бути надійною основою для подальшого закріплення необхідних лігандів.

Внаслідок реакції між  $-\text{NH}_2$  групами памідронової кислоти та ангідридом ДТПК отримували наноконкомпозит  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ПК}/\text{ДТПК}$ . В подальшому, вільні карбоксильні групи на поверхні наноконкомпозиту  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ПК}/\text{ДТПК}$  утворюють міцні комплекси з йонами гадолінію з утворенням наноконкомпозиту  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ПК}/\text{ДТПК}/\text{Gd}^{3+}$  (рис. 24).



**Рис. 24.** Схема наноконкомпозиту  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ПК}/\text{ДТПК}/\text{Gd}^{3+}$ .

Загалом схему утворення наноконкомпозиту можна представити наступним чином (рис.25):



**Рис. 25.** Схема утворення нанокompозиту  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ПК}/\text{ДТПК}/\text{Gd}^{3+}$ .

Проведено дослідження біосумісності нанокompозиту  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ПК}/\text{ДТПК}/\text{Gd}^{3+}$ . Біосумісність оцінювали за впливом нанокompозиту на життєздатність клітин хлібпекарських дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*. Життєздатність клітин визначали цитохімічним методом [122]. Експериментальні результати свідчать про високу біосумісність клітин дріжджів з нанокompозитом  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ПК}/\text{ДТПК}/\text{Gd}^{3+}$ . Після 5 діб витримки життєздатність дріжджів у дослідних суспензіях знаходилась на рівні 98 %.

Структуру нанокompозиту досліджено комплексом фізико-хімічних методів на всіх стадіях його синтезу. Отриманий нанокompозит може бути перспективним для використання в методах нейтронозахопної терапії, мультимодальної МРТ-діагностики та у їх комбінаціях як засіб для цільової доставки в органи-мішені, накопичення та утримання в організмі за допомогою зовнішнього магнітного поля [123].

З метою створення макромолекулярних агентів для МРТ був розроблений метод іммобілізації похідних ДТПК-Gd до сироваткового альбуміну людини (САЛ). Повідомляється про застосування трьох типів ковалентного приєднання біфункціональних хелатуючих агентів до САЛ: за допомогою естерної групи, глутарового альдегіду а також глутарового ангідриду.

Перший метод передбачає активацію САЛ 2,3,5,6-тетрафлуорфеніловим естером бромцтові кислоти з наступним N-алкілуванням аміногрупи 2-(пара-амінобензил)-ДТПК ( $\text{NH}_2\text{-Бз-ДТПК}$ ). Гадоліній приєднували за допомогою його комплексу з N,N-тетраоцтовою кислотою (рис. 26). Отриманий продукт виділяли центрифугуванням при 30000 об/хв при 19 °С.

Взаємодія САЛ з глутаровим ангідридом відбувалась в середовищі 0.1 М  $\text{NaHCO}_3$  протягом 22 годин при температурі 4 °С. Отриманий продукт розчиняли у воді, додали  $\text{NH}_2\text{-Бз-ДТПК}$  та конденсуючий агент етилкарбодімід. Гадоліній приєднували за допомогою його комплексу з N,N-тетраоцтовою кислотою. Отриманий продукт виділяли центрифугуванням при 30000 об/хв при 19 °С (рис. 27 а).

Взаємодію САЛ з глутаровим альдегідом проводили у фосфатному буфері при  $\text{pH}=8.0$ . Глутаровий альдегід додавали по краплям, контролюючи  $\text{pH}$  за допомогою 0.1 М  $\text{NaOH}$ . Подвійний зв'язок, що утворився під час конденсації альдегіду з аміногрупою відновлювали за допомогою борціаногідриду натрію (розчин  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  в 0.001 М  $\text{NaOH}$ ). Гадоліній приєднували за допомогою його комплексу з N,N-тетраоцтовою кислотою. Отриманий продукт виділяли центрифугуванням при 30000 об/хв при 19 °С (рис. 27 б).

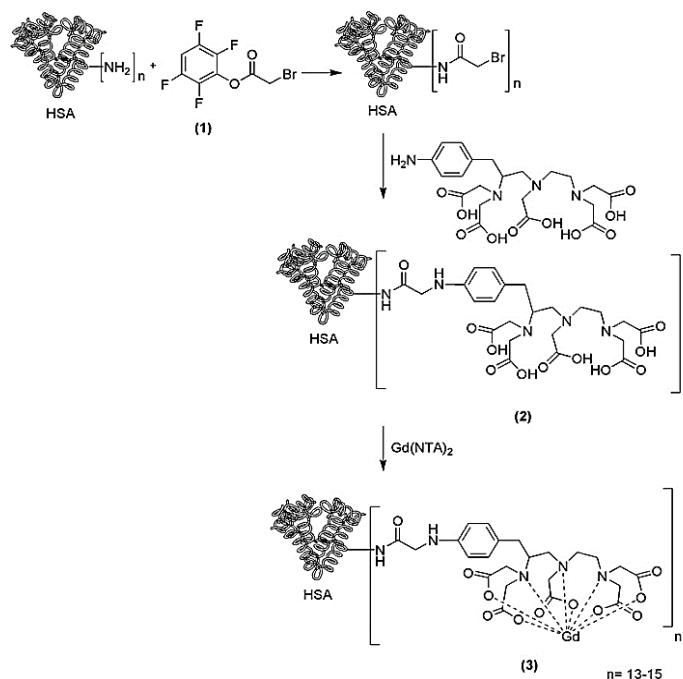


Рис. 26. Схема приєднання хелатуючої групи для Gd(III) до САЛ.

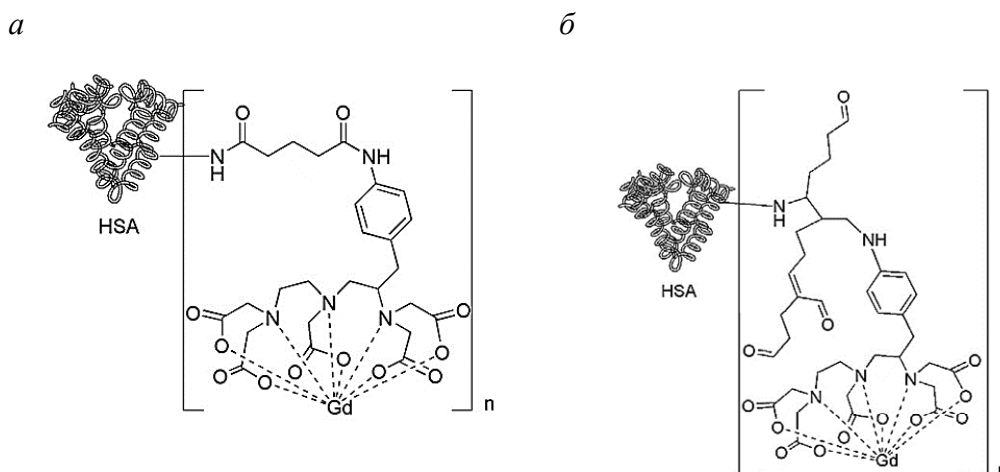


Рис. 27. Схема приєднання NH<sub>2</sub>-Бз-ДТПК до САЛ через глутаровий ангідрид (а) та альдегід (б).

Для отриманих речовин, як важливий параметр для МРТ, вивчався їх вплив на релаксацію протонів води. Показано, що модифікований естерними групами САЛ не відповідає вимогам до макромолекулярних контрастуючих агентів для МРТ. В той же час модифікований глутаровим альдегідом та ангідридом САЛ проявляє контрастуючі властивості близькі до відомого препарату MS-325 [124].

#### Інші типи Gd-вмісних наноматеріалів

На додаток до класів речовин, що висвітлені вище, існують інші наночастинки та їх похідні для капсулювання Gd та його сполук. Наночастинки на основі твердих ліпідних, карбонових, золотомісних та інших матеріалів для капсулювання Gd коротко описані в [125–139] та таблиці 1.

**Таблиця 1.** Інші типи наночастинок з інкорпорованими формами Gd.

Матриця наночастинок	Сполуки присутні наночастинок	Gd, в Gd	Метод зв'язування Gd	Джерело
Тверді жири	Gd-DTPA/Gd-DOTA		Інкапсуляція	[125, 126]
Золото	Gd-DTPA		Кон'югація до поверхні	[127]
SWNT	GdCl <sub>3</sub>		Інкапсуляція	[128]
Фулерен	Gd-graphite composite rods, others		Ендоедральні металофулерени	[129–132]
GdPO <sub>4</sub>	GdPO <sub>4</sub>		Нерозчинна неорганіка	[133]
Полімер	Gd-DTPA, Gd-DOTA		Інкапсуляція	[134]
Латекс	Gd-DTPA		Інкапсуляція	[135]
Самоорганізовані пептидні амфіфіли	Gd-DOTA		Ковалентне зв'язування	[136]
Шаруваті подвійні гідроксиди	Gd-DTPA		Інтеркаляція	[137]
Вірус	Gd-DTPA		Полівалентна кон'югація	[138]
Цеоліт	Gd(III)		Електростатична	[139]

**Висновки**

На основі аналізу отриманих даних можна зробити висновок, що використання засобів на основі молекулярних форм препаратів дозволяє досягти високого вмісту нейтронозахопного агента в цільовій області. Прикладом таких молекул може бути карборанілопорфіразин, що містить 160 атомів бору на одну молекулу, що відповідає 40% масовому вмісту бору. Крім того, молекулярні форми хелатованого гадолінію дозволяють реалізувати діагностичний (МРТ) та терапевтичний (НЗТ) засіб в одній молекулі. Серед недоліків варто відзначити низьку селективність стосовно накопичення таких препаратів в цільовій області організму.



Використання нанорозмірних систем дозволяє покращити селективність препаратів, яка може бути досягнута, як і для молекулярних засобів, шляхом безпосереднього введення препарату в цільову область, або шляхом модифікації вихідних молекул для надання їм специфічних біо- та фізико-хімічних властивостей (напр. кон'югація з білками чи антитілами, ліпо- або гідрофільність, магнітокеріваність тощо).

Зміна фізико-хімічних властивостей, напр. надання системам ліпофільності (підвищується ймовірність проникнення в мозок), або зв'язування з білками (альбумін, імуноглобулін) є цікавим, але недостатньо ефективним методом. На наш погляд, ефективне вирішення проблеми спрямованої доставки препаратів можливе за допомогою магнітного поля з використання магніточутливих наноконструкцій. Крім того, в деяких випадках за рахунок використання магнітних наночастинок можна досягнути розширення властивостей отриманих конструкцій. Прикладом такого розширення є можливість мультимодальної МРТ діагностики в  $T_1/T_2$  режимах в наноконструкціях з ядром  $Fe_3O_4$  та вкритих Gd.

Отримані дані можуть бути використані для створення новітніх магніточутливих наноконструкцій з функціями медико-біологічних нанороботів – направленої доставки, розпізнавання мікробіологічних об'єктів, одночасної терапевтичної та діагностичної дії.

*Робота виконана за проектом 31-14 в рамках цільової комплексної програми НАН України «Фундаментальні проблеми створення нових речовин і матеріалів хімічного виробництва».*

## Література

1. Туранская С.П., Турелик М.П., Петрановская А.Л. Наноконструкції в нейтронзахватній терапії // Поверхность. – 2010, – вып. 2 (17) . – С. 355-374
2. Словник української мови, тт. 1—11, Київ: «Наукова думка», 1970—1980.
3. Bottrill M. Lanthanides in magnetic resonance imaging / M. Bottrill, L. K. Nicholas, N. J. Long // Chem.Soc. Rev. – 2006. – V.35. – P. 557–571.
4. Gadolinium (III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications / P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, R. B. Lauffer // Chem.Rev. –1999. – V. 99. – P. 2293–2352.
5. Lanthanide (III) chelates for NMR biomedical applications / S. Aime, M. Botta, M. Fasano, E. Terreno // Chem. Soc. Rev. –1998. – V.27. – P. 19–29.
6. Alfassi Z.B. On the effect of gadolinium in neutron capture therapy / Z.B. Alfassi, G. Shani, B.H. Laster // J. Radioanal. Nucl. Chem. –1999. – V.240. –P. 687.
7. Fukumori Y. Nanoparticles for cancer therapy and diagnosis / Y. Fukumori, H. Ichikawa // Adv. Powder. Technol.– 2006. – V.17. – P. 1–28.
8. Shellock F. G. Safety of magnetic resonance imaging contrast agents / Shellock F. G., Kanal E. // J. Magn.Reson. Imaging. –1999.–10. – P. 477–484.
9. Watanabe T. Tumor accumulation of gadolinium in lipid-nanoparticles intravenously injected for neutron-capture therapy of cancer / Watanabe T., Ichikawa H., Fukumori Y. // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2002. – 54. – P. 119–124.
10. Cacheris W. P. The relationship between thermodynamics and the toxicity of gadolinium complexes / Cacheris W. P., Quay S. C., Rocklage S. M. // Magn. Reson. Imaging. – 1990. –8. –P. 467–481.
11. Kumar C. S. S. R. Nanomaterials for Cancer Therapy / Kumar C. S. S. R. // Nanotechnol. Life Sci. 6. Wiley-VCH, Weinheim (2006).

12. Martin R. F. Induction of DNA double-strand breaks by Gd-157 neutron-capture / Martin R. F., Dcunha G., Pardee M., [et. al.] // *Pigment Cell Res.* 2 – 1989. – P. 330–332.
13. Martin R.F. Induction of double-strand breaks following neutron-capture by DNA-bound Gd-157/ Martin R.F., Dcunha G., Pardeeand M., [et. al.] // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1988. – 54. – P. 205–208.
14. Goorley T. Electron and photon spectra for three gadolinium-based cancer therapy approaches / Goorley T., Nikjoo H. // *Rad. Res.* – 2000. – 154. – P. 556–563.
15. Hall E. J. *Radiobiology for the Radiologist.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA(2000).
16. Yanch J. C. Design of a californium-based epithermal neutron beam for neutron-capture therapy / Yanch J. C., Kim J. K., Wilson M. J. // *Phys. Med. Biol.* – 1993. – 38. – P. 1145–1155.
17. Allen D. A. A design study for an accelerator-based epithermal neutron beam for BNCT/ Allen D. A., Beynon T. D.// *Phys. Med. Biol.* – 1995. – 40. – P. 807–821.
18. C. K. Wang C. A neutronic study of an accelerator-based neutron-irradiation facility for boron neutron-capture therapy / Wang C.K., Blue T. E., Gahbauer R. // *Nucl. Technol.* – 1989. – 84. – P. 93–107.
19. Зайцев К.Н., Портнов А.А., Савкин В.А., Кулаков В.Н., Хохлов В.Ф. Нейтронозахватная терапия тепловыми нейтронами на реакторе ИРТ МИФИ // *Атомная энергия.* – 2001. – Т.91. – Вып. – 4. – с. 307-314.
20. Magda D. Motexafin gadolinium: A novel redox active drug for cancer therapy / D. Magda, R.A. Miller // *Seminars in Cancer Biology.* – 2006. –16. – P. 466–476.
21. Bandyopadhyaya A. K. Synthesis of novel texaphyrins containing lanthanides and boron / A. K. Bandyopadhyaya et al. // *Tetrahedron Letters.* – 2007. – 48. – P. 4467–4469.
22. Takahashi K. Synthesis and in vivo biodistribution of BPA–Gd–DTPA complex as a potential MRI contrast carrier for neutron capture therapy / K. Takahashi et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – 13. – P.735–743.
23. Nemoto H. The synthesis of a carborane gadolinium – DTPA complex for boron neutron capture therapy / Cai J., Nakamura H., Fujiwara M., Yamamoto Y.// *Journal of Organometallic Chemistry.* – 1999. –581. –P.170 – 175.
24. Kahl S.B. Synthesis and Characterization of a Boronated Metallophthalocyanine for Boron Neutron Capture Therapy / Kahl S.B., J. Li // *Inorg. Chem.* – 1996. – 35. – P.3878–3880.
25. Giuntini F. Synthesis of tetrasubstituted Zn(II)-phthalocyanines carrying four carboranyl-units as potential BNCT and PDT agents / Giuntini F., Raoul Y., Dei D., Municchi M., Chiti G., Fabris C., Colautti P., Jori G., Roncucci G. // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – 46. – P. 979–2982.
26. Li H. Cobaltacarborane–phthalocyanine conjugates: Syntheses and photophysical properties / Li H., Fronczek F.R., Vicente M.G.H. // *J. Organomet. Chem.* – 2009. – 694. – P.1607–1611.
27. Carboranyl-porphyrazines and derivatives for boron neutron capture therapy: From synthesis to in vitro tests/ D. Pietrangeli et al. // *Coordination Chemistry Reviews.* – 2013. – 257. – P.2213– 2231
28. Wheeler J. J. Polyethylene-glycol modified phospholipids stabilize emulsions prepared from triacylglycerol / Wheeler J. J., Wong K. F., Ansell S. M, [et.al.] // *J. Pharmac. Sci.* – 1994. – 83. – P. 1558–1564.
29. Liu F. Long-circulating emulsions (oil-in-water) as carriers for lipophilic drugs / Liu F., Liu D. // *Pharmac. Res.* – 1995. – 12. – P. 1060–1064.

30. Liuand F. Amphipathic polyethylene-glycol stabilized emulsions(O/W) — physical characterization and in-vivo distribution / Liuand F., Liu D.X. // *Int. J. Pharmac.* 1995. — 125. — P. 73–80.
31. Lanza G. M.H-1/F-19 magnetic resonance molecular imaging with perfluorocarbon nanoparticles / Lanza G.M., Winter P.M., Neubauer A.M., [et.al.] // *Curr.Topics Dev. Biol.*— 2005. —70.—P. 57–76
32. Miyamoto M. Biodistribution of gadolinium incorporated in lipid emulsions intraperitoneally administered for neutron-capture therapy with tumor-bearing hamsters / Miyamoto M., Hirano, Ichikawa H., [et. al.] // *Biol. Pharmac. Bull.* — 1999. — 22. — P. 1331–1340.
33. Miyamoto M. Preparation of gadolinium-containing emulsions stabilized with phosphatidylcholine-surfactant mixtures for neutron-capture therapy / Miyamoto M., Hirano K., Ichikawa H., [et. al.] // *Chem. Pharmac. Bull.* — 1999. — 47. — P. 203–208.
34. Kabalka G.W. Gadolinium-labeled liposomes containing various amphiphilic Gd-DTPA derivatives: targeted MRI contrast enhancement agents for the liver / Kabalka G.W., Davis M.A., Moss T.H., [et. al.] // *Magn. Reson. Med.* — 1991. — 19. — P. 406–415.
35. Eckelman W. C. New compounds — fatty-acid and long-chain hydrocarbon derivatives containing a strong chelating agent / Eckelman W. C., Karesh S. M., Reba R. C. // *J. Pharmac. Sci.* — 1975. — 64. — P. 704–706.
36. Kabalka G. W. Gadolinium-labeled liposomes containing paramagnetic amphipathic agents — targeted MRI contrast agents for the liver / Kabalka G. W., Buonocore E., Hubner K., [et. al.] // *Magn. Reson. Med.* — 1988. — 8. — P. 89–95.
37. Nagayasu A. Is control of distribution of liposomes between tumors and bone marrow possible? / Nagayasu A., Uchiyama K., Nishida T., [et. al.] // *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* — 1996. — 1278. - P. 29–34.
38. Oussoren C. Effect of repeated intravenous administration on the circulation kinetics of poly(ethyleneglycol)-liposomes in rats / Oussoren C., Storm G. // *J. Liposome Res.* — 1999. — 9. — P. 349–355.
39. Soloway A. H. International Society for Neutron Capture Therapy, International Union against Cancer and Arthur G. James Cancer Hospital and Research Institute / Soloway A. H., Barth R. F., Carpenter D. E. // *Advances in Neutron Capture Therapy.* Plenum Press, New York (1993).
40. Mehnert W. Solid lipid nanoparticles — production, characterization and applications / Mehnert W., Mader K. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 2001. — 47. — P. 165–196.
41. Muller R. H. Solid lipid nanoparticles (SLN)—in alternative colloidal carrier system for controlled drug-delivery / Muller R. H., Mehnert W., Lucks J. S., [et. al.] // *Eur. J. Pharmac. Biopharmac.* — 1995. — 41. — P. 62–69.
42. Schwarz C. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery II. Drug incorporation and physicochemical characterization / Schwarz C., Mehnert W. // *J. Microencapsulation* — 1999. — 16. — P. 205–213.
43. ZurMuhlen A. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery — drug release and release mechanism / zurMuhlen A., Schwarzand C., Mehnert W. // *Eur. J. Pharmac. Biopharmac* — 1998. — 45. — P. 149–155.
44. Oyewumi M. O. Gadolinium-loaded nanoparticles engineered from mi-croemulsion templates / Oyewumi M. O., Mumper R. J // *Drug Dev. Ind. Pharmacy* — 2002. — 28. - 317–328.
45. Oyewumi M. O. Engineering tumor-targeted gadolinium hexanedione nanoparticles for potential application in neutron capture therapy / Oyewumi M. O., Mumper R. J. // *Bioconj. Chem.* — 2002. — 13. — P. 1328–1335.

46. Oyewumi M.O. Comparison of cell uptake, biodistribution and tumor retention of folate-coated and PEG-coated gadolinium nanoparticles in tumor-bearing mice / Oyewumi M.O., Yokel R.A., Jay M., [et. al.] // *J. Control. Rel.* – 2004. – 95. – P. 613–626.
47. Agnihotri S.A. Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery / Agnihotri S.A., Mallikarjuna N.N., Aminabhavi T.M.// *J. Control. Rel.* – 2004. – 100. – P. 5–28.
48. Aime S. New paramagnetic supramolecular adducts for MRI applications based on non-covalent interactions between Gd(III)-complexes and beta- or gamma-cyclodextrin units anchored to chitosan / Aime S., Gianolio E., Uggeri F., [et. al.] // *J. Inorg. Biochem.* – 2006. – 100. – P. 931–938.
49. Berger J. Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications / Berger J., Reist M., Mayer J. M., [et. al.] // *Eur. J. Pharmac. Biopharmac.* – 2004. – 57. – 35–52.
50. Borchard G. Modern drug delivery applications of chitosan / Borchard G., Junginger H. E. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – 52. – 103.
51. Shahidi F. Chitin, chitosan, and co-products: chemistry, production, applications, and health effects / Shahidi F., Abuzaytoun R. // *Adv. Food. Nutr. Res.* – 2005. – 49. – P. 93–135.
52. Shigemasa Y. Applications of chitin and chitosan for biomaterials, / Shigemasa Y., Minami S. // *Biotechnol.Genet. Eng. Rev.* – 1996. – 13. – P. 383–420.
53. Kean T. Trimethylated chitosans as non-viral gene delivery vectors: cytotoxicity and transfection efficiency / Kean T., Roth S., Thanou M. // *J. Control. Rel.* – 2005. – 103. – P. 643–653.
54. Saha T. K. Gadolinium diethylenetriaminopentaacetic acid-loaded chitosan microspheres for gadolinium neutron-capture therapy / Saha T. K., Ichikawa H., Fukumori Y. // *Carbohydr Res.* – 2006. – 341. – P. 2835–2841.
55. Tokumitsu H. Chitosan–gadopentetic acid complex nanoparticles for gadolinium neutron capture therapy of cancer: preparation by novel emulsion-droplet coalescence technique and characterization / Tokumitsu H., Ichikawa H., Fukumori Y. // *Pharmac. Res.* – 1999. – 16. – P. 1830–1835.
56. Tokumitsu H. Preparation of gadopentetic acid-loaded chitosan microparticles for gadolinium neutron capture therapy of cancer by a novel emulsion-droplet coalescence technique // Tokumitsu H., Ichikawa H., Fukumori Y., [et. al.] // *Chem. Pharmac. Bull. (Tokyo)* – 1999. – 47. – P. 838–842.
57. Tokumitsu H. Gadolinium neutron-capture therapy using novel gadopentetic acid–chitosan complex nanoparticles: in vivo growth suppression of experimental melanoma solid tumor / Tokumitsu H., Hiratsuka J., Sakurai Y., [et. al.] // *Cancer Lett.* – 2000. – 150. – P. 177–182.
58. Darras V. Chitosan modified with gadolinium diethylenetriaminepentaacetic acid for magnetic resonance imaging of DNA/chitosan nanoparticles / Darras V., et al. // *Carbohydrate Polymers.* – 2010. – V. – 80. – I. 4. – P. 1137–1146.
59. Schuhmann-Giampieri G. In vivo and in vitro evaluation of Gd-DTPA-polylysine as a macromolecular contrast agent for magnetic resonance imaging / Schuhmann-Giampieri G., Schmitt-Willich H., Frenzel T., [et.al.] // *Invest. Radiol.* – 1991. – 26. – P. 969–974.
60. Siauve N. Capillary leakage of a macromolecular MRI agent, carboxymethyl dextran-Gd-DTPA, in the liver: pharmacokinetics and imaging implications/ Siauve N., Clement O., Cuenod C. A., [et.al.] // *Magn. Reson. Imaging.* – 1996. – 14. – P. 381–390.

61. Loubeyre P. Carboxymethyl-dextran-gadolinium-DTPA as a blood-pool contrast agent for magnetic resonance angiography. Experimental study in rabbits / Loubeyre P., Canet E., Zhao S., [et.al.] // *Invest. Radiol.* –1996. – 31. – P. 288–293.
62. Bogdanov A. A. A new macromolecule as a contrast agent for MR angiography: preparation, properties, and animal studies / Bogdanov A. A., Weissleder Jr, R., Frank H. W., [et.al.] // *Radiology.* –1993. –187. –P. 701–706.
63. Newkome G. R. Dendritic Molecules: Concepts, Syntheses, Perspectives / Newkome G. R., Moorefield C. N., Vögtle F., // VCH, Weinheim. – 1996.
64. Archut A. Functional cascade molecules / Archut A., Vogtle F. // *Chem. Soc. Rev.* – 1998. – 27. – P. 233–240.
65. Zeng F. W. Dendrimers in supramolecular chemistry: from molecular recognition to self-assembly / Zeng F. W., Zimmerman S. C. // *Chem. Rev.* – 1997. – 97. – P. 1681–1712.
66. Rathgeber S. Starlike dendrimers in solutions: Structural properties and internal dynamics/ Rathgeber S., Monkenbusch M., Hedrick J. L., [et.al.] // *J. Chem. Phys.* – 2006. – 125. – P. 204908.
67. Crampton H. L. Dendrimers as drug delivery vehicles: non-covalent interactions of bioactive compounds with dendrimers / Crampton H. L., Simanek E. E. // *Polym. Int.* – 2007. – 56. – P. 489–496.
68. Gajbhiye V. Pharmaceutical and biomedical potential of PEGylated dendrimers / Gajbhiye V., Kumar P.V., Tekadeand R.K., Jain N.K. // *Curr. Pharmac. Des.* – 2007. – 13. – P. 415–429.
69. Tomalia D. A. Dendrimers as multi-purpose nanodevices for oncology drug delivery and diagnostic imaging / Tomalia D. A., Reyna L. A., Svenson S. // *Biochem. Soc. Trans.* – 2007. – 35. – P. 61–67.
70. Tomalia D.A. Starburst<sup>(R)</sup> dendrimers—nanoscopic supermolecules according dendritic rules and principles / Tomalia D.A. // *Macromol. Symp.* – 1996. –101. –P. 243–255.
71. Hawker C. J. Preparation of polymers with controlled molecular architecture — a new convergent approach to dendritic macromolecules / Hawker C. J., Frechet J. M. J. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – 112. – P. 7638–7647.
72. Kimand Y. Applications of dendrimers in bio-organic chemistry / Kimand Y., Zimmerman S. C. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 1998. – 2. – P. 733–742.
73. Tomalia D. A. Starburst dendrimers — molecular-level control of size, shape, surface-chemistry, topology, and flexibility from atoms to macroscopic matter/ Tomalia D. A., Naylor A. M., Goddard W. A. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1990. – 29. – P. 138–175.
74. Wu C.C. Metal chelate dendrimer antibody constructs for use in radioimmuno therapy and imaging / Wu C.C., Brechbiel M.W., Kozakand R.W., Gansow O.A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1994. – 4. – P. 449–454.
75. Frechet J. M. J. Dendrimers and hyperbranched polymers: two families of three-dimensional macromolecules with similar but clearly distinct properties / Frechet J. M. J., Hawker C. J., Gitsov I., Leon J. W. // *J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem.* – 1996. – A33. – P. 1399–1425.
76. Bosman A. W. About dendrimers: structure, physical properties, and applications / Bosman A. W., Janssen H. M., Meijer E. W. // *Chem. Rev.* – 1999. – 99. – P. 1665–1688.
77. Grayson S. K. Convergent dendrons and dendrimers: from synthesis to applications / Grayson S. K., Frechet J. M. J. // *Chem. Rev.* – 2001. – 101. – P. 3819–3867.
78. Singh P. Coupling of multiple proteins to STARBURST<sup>(TM)</sup> dendrimers / Singh P. // *Abstr. Papers Am. Chem. Soc.* – 1996. – 211. – P. 193-BIOT.

79. Singh P. Terminal groups in starburst dendrimers: activation and reactions with proteins / Singh P. // *Bioconj. Chem.* – 1998. – 9. – P. 54–63.
80. Naylor A. M. Starburst dendrimers. 5. Molecular shape control / Naylor A. M., Goddard W. A., Kiefer G. E., Tomalia D. A. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1989. – 111. – P. 2339–2341.
81. Wiener E. C. Dendrimer-based metal-chelates — a new class of magnetic-resonance-imaging contrast agents / Wiener E. C., Brechbiel M. W., Brothers H., [et.al.] // *Magn. Reson. Med.* – 1994. – 31. – P. 1–8.
82. Kobayashi H. Macromolecular MRI contrast agents with small dendrimers: pharmacokinetic differences between sizes and cores/ Kobayashi H., Kawamoto S., Jo S. K., [et.al.] // *Bioconj. Chem.* – 2003. – 14. – 388–394.
83. Stiriba S. E. Dendritic polymers in biomedical applications: from potential to clinical use in diagnostics and therapy / Stiriba S. E., Frey H., Haag R. // *Angew.Chem.Int.Ed.* – 2002. – 41. – P. 1329–1334.
84. Kobayashi H. 3D-micro-MR angiography of mice using macromolecular MR contrast agents with polyamidoamine dendrimer core with reference to their pharmacokinetic properties / Kobayashi H., Sato N., Hiraga A., [et.al.] // *Magn. Reson. Med.* – 2001. – 45. –P. 454–460.
85. Bourne M. W. Evaluation of the effects of intravascular MR contrast media (gadolinium dendrimer) on 3Dtime of flight magnetic resonance angiography of the body / Bourne M. W., Margerun L., Hylton N., [et.al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 1996. –6. –P. 305–310.
86. Bryant L.H. Synthesis and relaxometry of high-generation(G= 5,7,9,and10)-PAMAMdendrimer-DOTA-gadolinium chelates / Bryant L. H., Brechbiel M. W., Wu C. C., [et.al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 1999. –9. –P. 48–352.
87. Kobayashi H. Dendrimer-based macromolecular MRI contrast agents: characteristics and application / Kobayashi H., Brechbiel M. W. // *Mol. Imaging.* – 2003. –2. –P. 1–10.
88. Dong Q. Magnetic resonance angiography with gadomer-17. An animal study original investigation / Dong Q., Hurst D. R., Weinmann H. J., [et.al.] // *Invest. Radiol.* – 1998. –33. –P. 699–708.
89. Roberts H. C. MRI of acute myocardial ischemia: comparing a new contrast agent, Gd-DTPA-24-cascade-polymer, with Gd-DTPA / Roberts H. C., Saeed M., Roberts T. P., [et.al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 1999. –9. –P. 204–208.
90. Kobayashi H. Dynamic micro-magnetic resonance imaging of liver micrometastasis in mice with a novel liver macromolecular magnetic resonance contrast agent DAB-Am64-(1B4M-Gd) (64) / Kobayashi H., Saga T., Kawamoto S., [et.al.] // *Cancer Res.* – 2001. –61. –P. 4966–4970.
91. Kobayashi H. Novel liver macromolecular MR contrast agent with a polypropylenimine diaminobutyl dendrimer core: comparison to the vascular MR contrastagent with the polyamidoamine dendrimer core / Kobayashi H., Kawamoto S., Saga T., [et.al.] // *Magn. Reson. Med.* – 2001. –46. –P. 795–802.
92. Sato N. Pharmacokinetics and enhancement patterns of macromolecular MR contrast agents with various sizes of polyamidoamine dendrimer cores / Sato N., Kobayashi H., Hiraga A., [et.al.] // *Magn. Reson. Med.* – 2001. –46. –P. 1169–1173.
93. Kobayashi H. Micro-MR angiography of normal and intratumoral vessels in mice using dedicated intravascular MR contrast agents with high generation of polyamidoamine dendrimer core: reference to pharmacokinetic properties of dendrimer-based MR contrast agents / Kobayashi H., Kawamoto S., Saga T., [et.al.] // *J. Magn.Reson. Imaging.* – 2001. –14. –P. 705–713.

94. Kobayashi H. Positive effects of polyethylene glycol conjugation to generation-4 polyamidoamine dendrimers as macromolecular MR contrast agents / Kobayashi H., Kawamoto S., Saga T., [et.al.] // *Magn. Reson. Med.* – 2001. – 46. –P. 781–788.
95. Kobayashi H. Monoclonal antibody–dendrimer conjugates enable radiolabeling of antibody with markedly high specific activity with minimal loss of immunoreactivity / Kobayashi H., Sato N., Saga T., [et.al.] // *Eur. J.Nucl. Med.* – 2000. –27. –P. 1334–1339.
96. Kobayashi H. Avidin–dendrimer–(1B4M-Gd)(254): a tumor-targeting therapeutic agent for gadolinium neutron capture therapy of intraperitoneal disseminated tumor which can be monitored by MRI / Kobayashi H., Kawamoto S., Saga T., [et.al.] // *Bioconj. Chem.* – 2001. –12. –P. 587–593.
97. Kobayashi H. Comparison of dendrimer-based macromolecular contrast agents for dynamic micro-magnetic resonance lymph angiography / Kobayashi H., Kawamoto S., Choyke P. L., [et.al.] // *Magn. Reson. Med.* – 2003. –50. –P. 758–766.
98. Kobayashi H. 3D MR angiography of intratumoral vasculature using a novel macromolecular MR contrast agent / Kobayashi H., Sato N., Kawamoto S., [et.al.] // *Magn. Reson. Med.* – 2001. –46. – P. 579–585.
99. Shirakawa K. Hemodynamics in vasculogenic mimicry and angiogenesis of inflammatory breast cancer xenograft / Shirakawa K., Kobayashi H., Heike Y., [et.al.] // *Cancer Res.* – 2002. –62. –P. 560–566.
100. Kobayashi H. Rapid accumulation and internalization of radiolabeled herceptin in an inflammatory breast cancer xenograft with vasculogenic mimicry predicted by the contrast-enhanced dynamic MRI with the macromolecular contrast agent G6-(1B4M-Gd)(256) / Kobayashi H., Shirakawa K., Kawamoto S., [et.al.] // *Cancer Res.* – 2002. – 62. –P. 860–866.
101. Kobayashi H. Renal tubular damage detected by dynamic micro-MRI with a dendrimer-based magnetic resonance contrast agent / Kobayashi H., Kawamoto S., Jo S. K., [et.al.] // *Kidney Int.* – 2002. –61. –P. 1980–1985.
102. Margerum L. D. Gadolinium(III) DO3A macrocycles and polyethylene glycol coupled to dendrimers — effect of molecular weight on physical and biological properties of macromolecular magnetic resonance imaging contrast agents / Margerum L. D., Champion B. K., Koo M., [et.al.] // *J. Alloys Compounds.* –1997. –249. –P. 185–190.
103. Caravan P. The interaction of MS-325 with human serum albumin and its effect on proton relaxation rates / Caravan P., Cloutier N. J., Greenfield M. T., [et.al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. –124. –P. 3152–3162.
104. Langereis S. Evaluation of Gd(III) DTPA-terminated poly(propylene imine) dendrimers as contrast agents for MR imaging / Langereis S., Q.G. deLussanet, M.H.P. vanGenderen, [et.al.] // *NMR Biomed.* – 2006. –19. –P. 133–141.
105. Ross J.F. Differential regulation of folate receptor in normal and malignant-tissues in-vivo and in established cell-lines — physiological and clinical implications / Ross J.F., Chaudhuri P.K., Ratnam M. // *Cancer.* – 1994. –73. –P. 2432–2443.
106. Campbell I.G. Folate-binding protein in a marker for ovarian-cancer / Campbell I.G., Jones T.A., Foulkes W.D., Trowsdale J. // *Cancer Res.* – 1991. –51. –P. 5329–5338.
107. Weitman S. D. Distribution of the folate receptor Gp38 in normal and malignant-cell lines and tissues / Weitman S. D., Lark R. H., Coney L. R., [et.al.] // *Cancer Res.* – 1992. –52. –P. 3396–3401.
108. Wiener E. C. Targeting dendrimer-chelates to tumors and tumor cells expressing the high-affinity folate receptor / Wiener E. C., Konda S., Shadron A., [et.al.] // *Invest. Radiol.* – 1997. –32. –P. 748–754.

109. Konda S. D. Biodistribution of a Gd-153-folate dendrimer, generation = 4, in mice with folate-receptor positive and negative ovarian tumor xenografts / Konda S. D., Wang S., Brechbiel M., Wiener E. C. // *Invest. Radiol.* – 2002. –37. –P. 199–204.
110. Konda S. D. Development of a tumor-targeting MRcontrast agent using the high-affinity folate receptor — work in progress / Konda S. D., Aref M., Brechbiel M., Wiener E. C. // *Invest. Radiol.* – 2000. –35. –P. 50–57.
111. Yang W. L. Boronated epidermal growth factor as a delivery agent for neutron capture therapy of EGF receptor positive gliomas / Yang W. L., Barth R. F., Wu G., [et.al.] // *Appl. Radiat. Isotopes.* –2004. –61. –P. 981–985.
112. Barth R. F. Neutron capture therapy of epidermal growth factor (plus) gliomas using boronated cetuximab (IMC-C225) as a delivery agent / Barth R. F., Wu G., Yang W. L., [et.al.] // *Appl. Radiat. Isotopes.* – 2004. –61. –P. 899–903.
113. Patri A. K. Synthesis and in vitro testing of J591 antibody–dendrimer conjugates for targeted prostate cancer therapy / Patri A. K., Myc A., Beals J., [et.al.] // *Bioconj. Chem.* – 2004. –15. – P. 1174–1181.
114. Wolinsky J.B. Therapeutic and diagnostic applications of dendrimers for cancer treatment / J.B. Wolinsky, M.W. Grinstaff / *Advanced Drug Delivery Reviews.* – 2008. – 60. – P.1037–1055.
115. Siddiqui T.S. Lanthanide complexes on Ag nanoparticles: Designing contrast agents for magnetic resonance imaging / T.S. Siddiqui et al. / *Journal of Colloid and Interface Science.* – 2009. – 337. – p. 88–96.
116. Park J.-A. Gold nanoparticles functionalised by Gd-complex of DTPA-bis(amide) conjugate of glutathione as an MRI contrast agent / J.-A. Park et al. / *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – 18. – p. 6135–6137.
117. Park J.-A. Gold nanoparticles functionalized by gadolinium–DTPA conjugate of cysteine as a multimodal bioimaging agent / J.-A. Park et al. / *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – 20. – p. 2287–2291.
118. Пилипчук Е.В. Синтез и свойства нанокомпозитов на основе магнетита, модифицированного диэтилтриаминпентауксусной кислотой / Е.В. Пилипчук, А.Л. Петрановская, П.П. Горбик // *Наноструктурное материаловедение.* – 2012. – № 3. – С.47-53.
119. Горбик П.П. Синтез нанокомпозитів магнетит / гідроксиапатит та дослідження їх властивостей / Горбик П.П., Міщенко В.Н., Петрановська А.Л., Демченко Ю.О., Кордубан О.М., Карбовський В.Л., Шпак А.П. // *Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології.* – 2009. – Т. 6, N 4. – С. 1273–1281
120. Ansar E. B. Synthesis and Characterization of Iron Oxide Embedded Hydroxyapatite Bioceramics / Ansar E. B., Ajeesh M., Yokogawa Y., Wunderlich W., Harikrishna V. // *Am. Ceram. Soc.* – 2012. – V.95. – p. 2695–2699.
121. [http://www.rmj.ru/articles\\_7984.htm](http://www.rmj.ru/articles_7984.htm)
122. Lee S.S. Robinson F.M., Wang H.G., Rapid determination of yeast viability // *Biotechn. Bioeng. Symp.* – 1981. – N 11. – P.641 – 649
123. Синтез та властивості нанокомпозитів Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/гідроксиапатит/памідронова кислота/диетилтриамінпентаоцтова кислота/Gd<sup>3+</sup> // Е.В. Пилипчук, Ю.О. Зубчук, А.Л. Петрановська, П.П. Горбик // *Хімія, фізика та технологія поверхні.* – 2014 в друці.
124. Kundu A. Strategies for the covalent conjugation of a bifunctional chelating agent to albumin: Synthesis and characterization of potential MRI contrast agents / A. Kundu et al. // *Journal of Inorganic Biochemistry.* – 2011. – V.105. – p. 250–255.



125. Morel S. NMR relaxometric investigations of solid lipid nanoparticles (SLN) containing gadolinium (III) complexes / Morel S., Terreno E., Ugazio E., [et.al.] // *Eur. J. Pharmac. Biopharmac.* – 1998. –45. –P. 157–163.
126. Glogard C. Novel high relaxivity colloidal particles based on the specific phase organisation of amphiphilic gadolinium chelates with cholesterol / Glogard C., Stensrud G., Klaveness J. // *Int.J. Pharmac.* – 2003. –253. –P. 39–48.
127. Debouttiere P. J. Design of gold nanoparticles for magnetic resonance imaging / Debouttiere P. J., Roux S., Vocanson F., [et.al.] // *Adv. Funct. Mater.* – 2006. –16. –P. 2330–2339.
128. Sitharaman B. Superparamagnetic gadonanotubes are high-performance MRI contrast agents / Sitharaman B., Kissell K. R., Hartman K. B., [et.al.] // *Chem. Commun.* – 2005. –P. 3915–3917.
129. Mikawa M. Paramagnetic water-soluble metallofullerenes having the highest relaxivity for MRI contrast agents / Mikawa M., Kato H., Okumura M., [et.al.] // *Bioconj. Chem.* – 2001. – 12. –P. 510–514.
130. Kato H. Lanthanoid endohedral metallofullerenols for MRI contrast agents / Kato H., Kanazawa Y., Okumura M., [et.al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. –125. –P. 4391–4397.
131. Toth E. Water-soluble gadofullerenes: toward high-relaxivity, pH-responsive MRI contrast agents / Toth E., Bolskar R. D., Borel A., [et.al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. –127. –P. 799–805.
132. Anderson S. A. Gadolinium-fullerenol as a paramagnetic contrast agent for cellular imaging / Anderson S. A., Lee K. K., Frank J. A. // *Invest. Radiol.* – 2006. –41. –P. 332–338.
133. Hifumi H. Gadolinium-based hybrid nanoparticles as a positive MR contrast agent / Hifumi H., Yamaoka S., Tanimoto A., [et.al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. –128. –P. 15090–15091.
134. Yan G. P. Polyaspartamide gadolinium complexes containing sulfadiazine groups as potential macromolecular MRI contrast agents / Yan G. P., Liu M. L., Li L. Y. // *Bioconj. Chem.* – 2005. –16. –P. 967–971.
135. Paschkunova-Martic I. Design, synthesis, physical and chemical characterisation, and biological interactions of lectin-targeted latex nanoparticles bearing Gd-DTPA chelates: an exploration of magnetic resonance molecular imaging (MRMI) / Paschkunova-Martic I., Kremser C., Mistlberger K., [et.al.] // *Histochem. Cell Biol.* – 2005. –123. –P. 283–301.
136. Bull S. R. Resonance imaging of self-assembled biomaterial scaffolds / Bull S. R., Guler M. O., Bras R. E., [et.al.] // *Bioconj. Chem.* – 2005. –16. –P. 1343–1348.
137. Xu Z. P. Enhancement of relaxivity rates of Gd-DTPA complexes by intercalation into layered double hydroxide nanoparticles / Xu Z. P., Kurniawan N. D., Bartlett P. F., Lu G. Q. // *Chem. Eur. J.* – 2007. –13. –P. 2824–2830.
138. Anderson E. A. Viral nanoparticles donning a paramagnetic coat: conjugation of MRI contrast agents to the MS2 capsid / Anderson E. A., Isaacman S., Peabody D. S., [et.al.] // *Nano Lett.* – 2006. –6. –P. 1160–1164.
139. Platas-Iglesias C. Zeolite GdNaY nanoparticles with very high relaxivity for application as contrast agents in magnetic resonance imaging / Platas-Iglesias C., Vander Elst L., Zhou W. Z., [et.al.] // *Chem. Eur. J.* – 2002. –8. –P. 5121–5131.

## **В- и Gd-СОДЕРЖАЩИЕ НАНОМАТЕРИАЛЫ И НАНОКОМПОЗИТЫ ДЛЯ НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ**

**Е.В. Пилипчук, П.П. Горбик**

*Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко Национальной академии наук Украины  
ул. Генерала Наумова, 17, Киев, 03164, Украина E-mail: chemind@ukr.net*

*Проанализировано современное состояние разработки новейших средств для нейтронозахватной терапии. Приведены примеры средств молекулярной формы на основе порфиразинов и фталоцианинов одновременно содержащих бор и гадолиний. Показаны возможности создания Gd-содержащих наноконпозитов на основе биополимеров, дендримеров, липосом, белков и наночастиц.*

## **B- AND Gd-CONTAINING NANOMATERIALS AND NANOCOMPOSITES FOR NEUTRON CAPTURE THERAPY**

**E.V. Pilipchuk, P.P. Gorbyk**

*Chuiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine,  
17 General Naumov Str. Kyiv, 03164, Ukraine*

*The current state of development of the latest medical tools for neutron capture therapy has been analysed. Examples of drugs based on molecular forms of porphyrins and phthalocyanines, which contain both boron and gadolinium, are given. The possibilities of creation Gd-containing nanocomposites based on polymers, dendrimers, liposomes, proteins and nanoparticles have been showed.*