



ОПТИКА И СПЕКТРОСКОПИЯ. ЛАЗЕРНАЯ ФИЗИКА

УДК 539.194:539.196.3

МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ В ДВУХКОМПОНЕНТНЫХ СМЕСЯХ НАНОАЛМАЗОВ И ДОКСОРУБИЦИНА

А. Н. Бокарев, И. Л. Пластун

Бокарев Андрей Николаевич, аспирант кафедры физики, Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю. А., andreybokarev@mail.ru

Пластун Инна Львовна, доктор физико-математических наук, профессор кафедры информационной безопасности автоматизированных систем, Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю. А., inna_pls@mail.ru

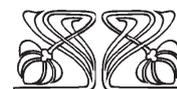
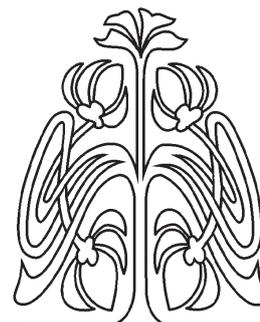
На основе молекулярного моделирования по методу теории функционала плотности с функционалом B3LYP и базисным набором 6-31G(d) исследуется возможность адресной доставки и удержания высокотоксичных лекарственных препаратов в клетках за счёт образования водородных связей между ними и обогащёнными нанодиамазами. На примере доксорубицина и карбоксилированных нанодиамазов было проанализировано влияние образующихся водородных связей на ИК-спектры и структуру молекулярного комплекса. Численное моделирование основано на представлении нанодиамазов алмазоподобной наночастицей с более простой структурой, в качестве которой используется обогащенный адамантан (1,3,5,7-адамантантетракарбоновая кислота). В результате расчетов получен комбинированный ИК-спектр путём наложения ИК-спектров для различных позиций взаимодействия доксорубицина и 1,3,5,7-адамантантетракарбоновой кислоты, который хорошо согласуется с экспериментальными данными. Полученные результаты указывают на наличие супрамолекулярного взаимодействия за счет образования водородных связей средней силы между доксорубицином и карбоксилированными нанодиамазами, которое можно рассматривать как один из возможных механизмов адресной доставки и удержания лекарств в клетках.

Ключевые слова: доксорубин, нанодиамаз, 1,3,5,7-адамантантетракарбоновая кислота, молекулярный комплекс, водородная связь, молекулярное моделирование, теория функционала плотности, ИК-спектр.

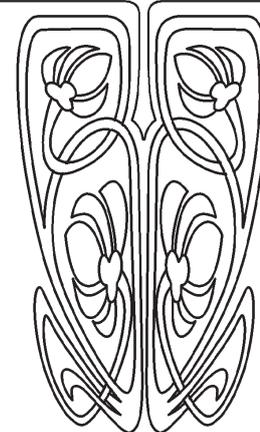
DOI: 10.18500/1817-3020-2018-18-3-177-188

Введение

В настоящее время множество экспериментальных исследований в современной химии, фармакологии и медицине связаны с поиском новых механизмов адресной доставки лекарственных средств для повышения эффективности лечения. Одним из наиболее перспективных материалов для адресной доставки лекарств являются детонационные нанодиамазы (НА) [1–3]. Широкие возможности модификации поверхности и выгодные размеры делают НА очень привлекательными объектами для использования в процессе доставки лекарственных средств. Существует достаточно много экспериментальных исследований, где рассматриваются пути повышения эффективности лечения онкологических заболеваний за



НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ





счёт использования препаратов в сочетании с НА [4–12]. При этом НА используются в качестве механического «якоря», удерживающего вещество в клетке на более длительный срок, что существенно снижает распространение токсичного препарата в организме и делает возможным уменьшение дозы вводимого препарата. НА нетоксичны, биосовместимы и способны преодолевать биологические барьеры, проникая в клетки [10]. Для иммобилизации лекарств на поверхности НА обычно используются методы адсорбции [11] и ковалентной прививки [8, 12].

Ряд исследований показывают повышение терапевтической эффективности препаратов и снижение степени токсичности при их использовании в комплексах с наноалмазами, например, исследование антибактериальной активности комплексов амикацин-НА [8], изучение усиления удерживания лекарственного средства в раковых клетках в результате использования митоксантирона в комплексе с НА [13], исследование возможности транспорта флавоноидов с помощью алмазоподобных наночастиц [14], изучение повышения терапевтической эффективности доксорубина при его использовании в комплексе с НА [9, 15] и многие другие исследования (см., например, обзоры [4, 6]).

Как было отмечено выше, наиболее популярными методами иммобилизации лекарственных средств на поверхность НА являются адсорбция и ковалентная прививка, что позволяет образовывать связь между НА и лекарством. Также существует еще один простейший метод создания молекулярных комплексов в двухкомпонентной смеси – за счёт перемешивания её составляющих. Молекулярные комплексы в таких смесях образуются за счет водородных связей, природа которых подробно рассмотрена в [16, 17]. Одним из препаратов, представляющих интерес для изучения и анализа его взаимодействия с НА, является доксорубин ($C_{27}H_{29}NO_{11}$), известный и широко применяемый препарат для лечения онкологических заболеваний. К сожалению, доксорубин (ДОКС), как и большинство противоопухолевых препаратов, токсичен. При лечении приходится ограничивать вводимую дозу, поскольку ДОКС может вызвать серьезные побочные эффекты, такие как выпадение волос, тошноту [18] и ослабление сердечной мышцы (кардиомиопатию) [19]. Значительное снижение побочных эффектов может быть достигнуто за счёт повышения эффективности механизма доставки лекарственного вещества в клетки.

Теоретическое исследование электростатического взаимодействия ДОКС и НА, включая анализ молекулярной динамики ДОКС-НА в зависимости от pH-фактора, было проведено в [15], где в процессе моделирования использовались «голые» наноалмазы, т.е. без модификации поверхности. Однако в натуральных экспериментах обычно используют обогащенные наноалмазы, т.е. содержащие на своей поверхности различные функциональные группы: -COOH, -CONH, -OH, -CO, -NH₂, -SH, -CH₂, -H и т. д. (см., например, [6]). Обогащенная поверхность наноалмазов способствует усилению межмолекулярного взаимодействия, что в результате приводит к повышению эффективности доставки лекарств.

Экспериментальные исследования молекулярных комплексов двухкомпонентной смеси ДОКС – обогащенный НА демонстрируют значительное повышение терапевтической эффективности ДОКС [9]. В статье [9] говорится, что эффект увеличения эффективности препарата обнаружен, но механизм его возникновения не объясняется. Теоретические исследования межмолекулярного взаимодействия ДОКС и НА, осуществляемого за счёт водородных связей, могли бы дать объяснение этому механизму, что является весьма актуальным и составляет содержание представленной работы.

Исследование водородных связей в комплексах ДОКС с НА, обогащённым COOH-группами, проводится на основе анализа рассчитанных ИК-спектров и оптимизированных структур. НА в таких комплексах играет роль своеобразного якоря, удерживающего лекарственный препарат в раковых клетках значительно дольше, чем в обычных условиях. Сила образующихся водородных связей определяет возможность использования НА в качестве инструмента доставки и удержания лекарственного препарата в клетке-мишени.

1. Молекулярное моделирование

Моделирование структуры и расчёт спектров молекул и их комплексов осуществлялись на основе метода теории функционала плотности (ТФП) [20] с использованием функционала B3LYP [21], в котором применяется представление молекулярных орбиталей в виде линейной комбинации линейно-независимых функций, называемых базисными. В качестве базисных функций в данной работе использовался гауссовский тип функций в валентно-расщеплённом базисном наборе. Такие базисы отличаются повышенной точностью, что достигается представлением



валентных орбиталей двумя наборами функций. Валентно-расщеплённые базисы обозначаются M-NPG, где M обозначает количество простых гауссовых функций, входящих в состав базисной функции атомной орбитали, N и P показывают, что каждая валентная орбиталь состоит из двух базисных функций, первая из которых представляет собой линейную комбинацию N простых гауссовых функций, а вторая – P простых гауссовых функций [21]. В данной работе процедуры оптимизации геометрии молекулярных структур и расчёт ИК-спектров производились с использованием базисного набора 6-31G(d), в котором атомные орбитали электронов внутренней оболочки аппроксимируются шестью гауссовыми функциями, M=6, а орбитали валентной оболочки описываются соответственно тремя (N=3) и одной (P=1) гауссовыми функциями с добавлением поляризационных компонент.

Все процедуры молекулярного моделирования были проведены с использованием программного комплекса Gaussian 09 [22], который широко применяется для решения задач молекулярного моделирования в различных сферах вычислительной физики и химии.

Процедуры моделирования молекулярных комплексов требуют большого количества вычислительных ресурсов и времени в зависимости от сложности структуры входящих в комплекс молекул и общего числа атомов в их составе. Поскольку используемые в практических экспериментах НА имеют диаметр от 4 до 40 нм [4,6] и состоят из

более 1000 атомов, моделирование на персональных компьютерах взаимодействия реального НА с ДОКС на уровне изучения возможности образования межмолекулярных связей представляется весьма затруднительным. В связи с этим встаёт вопрос о возможности использования в качестве моделей алмазоподобных соединений небольшого размера, которые по своим характеристикам и возможностям межмолекулярного взаимодействия были бы сходны с НА больших размеров.

В данной работе в процессе молекулярных расчётов мы использовали модель на основе простейшего диамантоида – адамантана (рис. 1, а). Выбор адамантана обусловлен тем, что углеродная решётка данного соединения является базовым «строительным» элементом для алмазоподобных соединений большего размера [23]. В свою очередь, наиболее актуальным было бы рассмотреть реальное синтезированное вещество, представляющее собой адамантан с COOH-группами, подобное по своим свойствам карбоксилированному НА. В качестве такого вещества была выбрана 1,3,5,7-адамантантетракарбоновая кислота – C₁₄H₁₆O₈ (рис. 1, б) [24].

Для оценки возможности использования 1,3,5,7-адамантантетракарбоновой кислоты (АТКК) в качестве объекта, аппроксимирующего карбоксилированные нанодиазмы большого размера, нами была рассмотрена модель НА диаметром 1 нм (C₈₈H₆₄O₈), содержащего атомы водорода и 4 карбоксильные группы на своей поверхности (рис. 1, в).

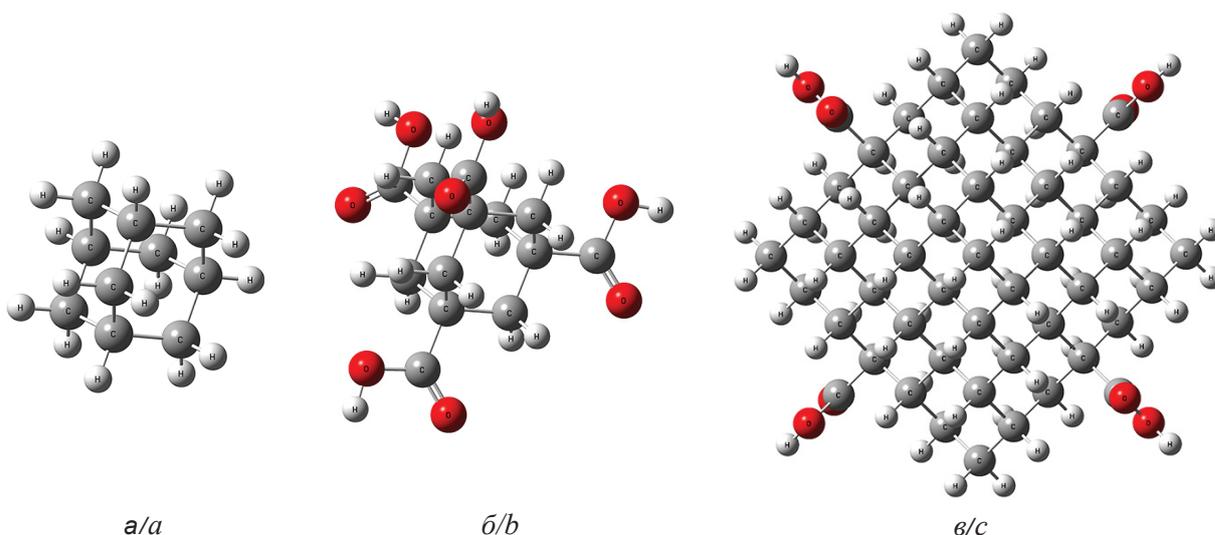


Рис. 1. Структура адамантана (а), 1,3,5,7-адамантантетракарбоновой кислоты C₁₄H₁₆O₈ (б) и нанодиазма диаметром 1 нм C₈₈H₆₄O₈, обогащённого 4 карбоксильными (-COOH) группами (в)

Fig. 1. Structure of adamantane (a), 1,3,5,7-adamantantetracarboxylic acid C₁₄H₁₆O₈ (b) and 1 nm diameter nanodiamond C₈₈H₆₄O₈, enriched by 4 carboxylic (-COOH) groups (c)



Для учёта ангармонизма во взаимодействии и, соответственно, снижения степени расхождения между экспериментальными и вычисленными данными нами были использованы следующие масштабирующие множители для всех рассчитанных частот: 0.8742 (диапазон 0–1000 cm^{-1}); 0.9306 (диапазон 1000–2000 cm^{-1}); 0.956 (диапазон выше 2000 cm^{-1}).

2. Результаты и их обсуждение

Рассмотрим оптимизированную структуру (рис. 2, *a*) и рассчитанный ИК-спектр ДОКС в сравнении с экспериментальным ИК-спектром порошка ДОКС (рис. 2, *б*), взятого из работы [9].

В высокочастотной области рассчитанного ИК-спектра хорошо заметны пики (1–5 на рис. 2, *б*), соответствующие валентным колебаниям связей О–Н (1–5 на рис. 2, *a*).

Частоты валентных колебаний связей О–Н в ДОКС (1–5 на рис. 2) составляют, cm^{-1} : 1 – 3472, 2 – 3591, 3 – 3495, 4 – 3517, 5 – 3610, а длины связей – 0.97 Å.

Рассмотрим возможность использования 1,3,5,7-адаманттетракарбоновой кислоты в качестве объекта, аппроксимирующего карбоксилированные НА большого размера. На рис. 3 представлены рассчитанные ИК-спектры 1,3,5,7-адаманттетракарбоновой кислоты и карбоксилированного НА $\text{C}_{88}\text{H}_{64}\text{O}_8$ диаметром 1 нм, а также экспериментальный спектр карбоксилированного НА, предоставленный лабораторией лазерной спектроскопии растворов супрамолекулярных соединений и наноструктур (руководитель Т. А. Доленко) физического факультета Московского государственного университета.

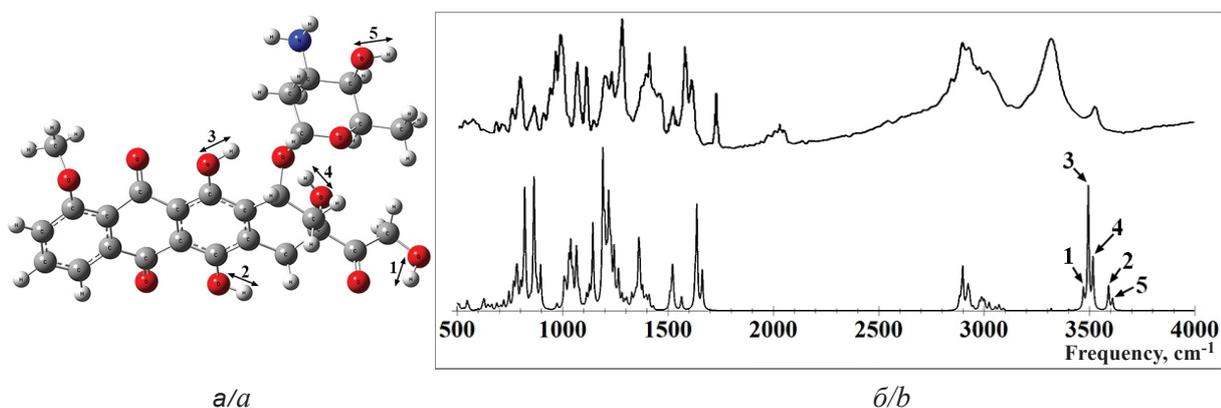


Рис. 2. Структура (*a*), экспериментальный (*б*, верху) и рассчитанный (*б*, внизу) ИК-спектры доксорубина с обозначенными 1–5 О–Н связями

Fig. 2. Structure (*a*), experimental (*b*, upper) and calculated (*b*, lower) IR-spectra of doxorubicin with designated 1–5 O–H bonds

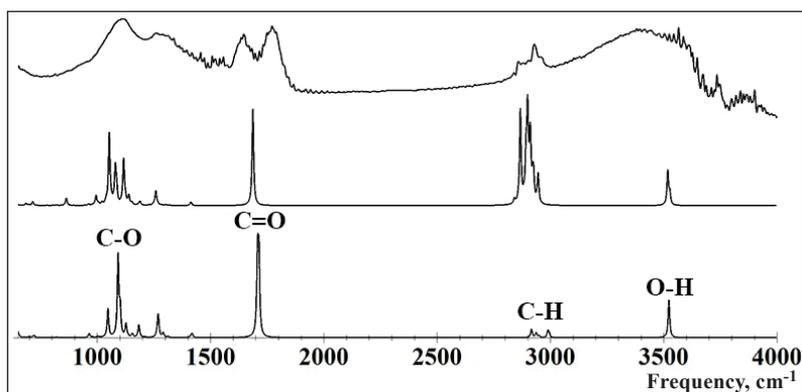


Рис. 3. Экспериментальный ИК-спектр карбоксилированного наноалмаза (верху) и рассчитанные ИК-спектры наноалмаза диаметром 1 нм, обогащенного 4 карбоксильными группами (в центре), и 1,3,5,7-адаманттетракарбоновой кислоты (внизу)

Fig. 3. Experimental IR spectrum of carboxylated nanodiamond (upper), calculated IR spectra of 1 nm diameter nanodiamond, enriched by 4 carboxylic groups (center), and 1,3,5,7-adamantetetracarboxylic acid (lower)



В рассчитанном ИК-спектре 1,3,5,7-адамантитетракарбонной кислоты можно выделить 4 области: область от 950 до 1200 см^{-1} соответствует валентным колебаниям связей С-О в карбоксильных группах, валентным колебаниям связей С-С и деформационным колебаниям связей С-Н; область от 1700 до 1720 см^{-1} – валентным колебаниям связей С=О в карбоксильных группах; область от 2915 до 2995 см^{-1} связана с валентными симметричными и антисимметричными колебаниями связей С-Н; область 3523 см^{-1} соответствует валентным колебаниям связей О-Н в карбоксильных группах. При этом частоты наиболее интенсивных пиков в диапазонах составляют 1093, 1714, 2917 и 3523 см^{-1} .

Области, выделенные в полученном ИК-спектре АТКК, хорошо согласуются с соответствующими областями в рассчитанном ИК-спектре НА диаметром 1 нм с СООН- группами и в экспериментальном ИК-спектре карбоксилированного НА (см. рис. 3), при этом моделирование структуры и расчёт спектров АТКК требуют гораздо меньше вычислительного времени, чем расчёт НА диаметром 1 нм.

Таким образом, хорошее согласие с экспериментом и меньшее количество требуемого вычислительного времени дают возможность рассматривать АТКК в качестве объекта, аппроксимирующего карбоксилированные НА большого размера в процессе моделирования взаимодействия с биомолекулами на уровне качественных оценок возможностей образования межмолекулярных связей и анализа их свойств.

Поскольку размеры НА, используемых в научных экспериментах с ДОКС, составляют не менее 5 нм [9], а молекулы ДОКС – около 1.5 нм, то весьма вероятна ситуация, при которой к НА могут присоединиться несколько молекул ДОКС. Данное предположение требует численной проверки на основе анализа структуры образующегося комплекса и силы водородных связей, предполагающей рассмотрение различных вариантов комплексообразования.

При моделировании были рассмотрены шесть различных вариантов образования молекулярного комплекса АТКК – ДОКС. Были получены оптимизированные структуры и рассчитаны ИК-спектры этих вариантов (рис. 4).

Сила образовавшихся водородных связей оценивалась по длине водородного мостика, сдвигу частоты валентных колебаний О-Н свя-

зей в ИК-спектрах молекулярного комплекса относительно ИК-спектра отдельных молекул, а также по энергии связи, которая рассчитывалась по эмпирической формуле Иогансена [16, 17]:

$$-\Delta H = 0,3 \cdot \sqrt{\Delta\nu - 40}, \quad (1)$$

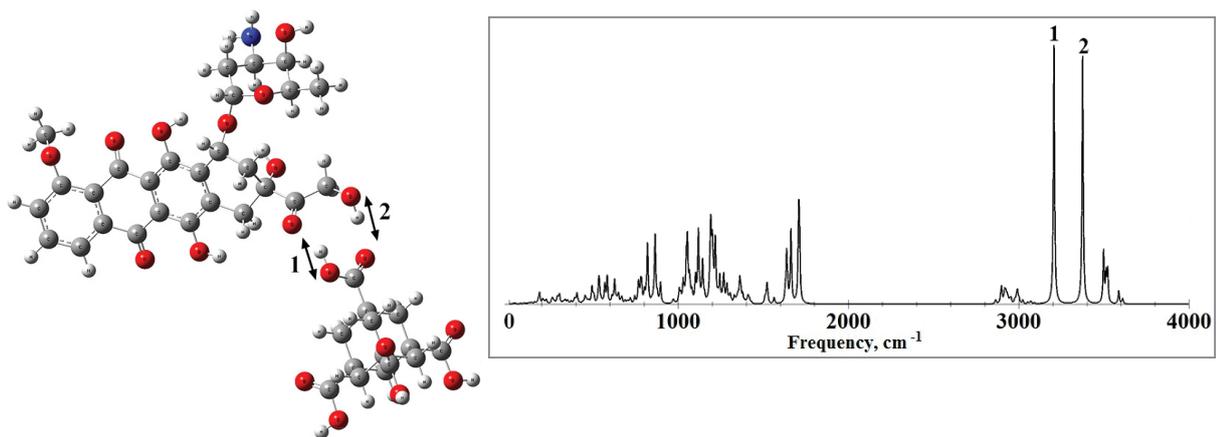
где $\Delta\nu$ – величина частотного сдвига для валентных колебаний О-Н связей (ΔH в ккал/моль, $\Delta\nu$ в см^{-1}).

Необходимо отметить, что во всех шести вариантах молекулярного комплекса между АТКК и ДОКС образуется как минимум одна водородная связь.

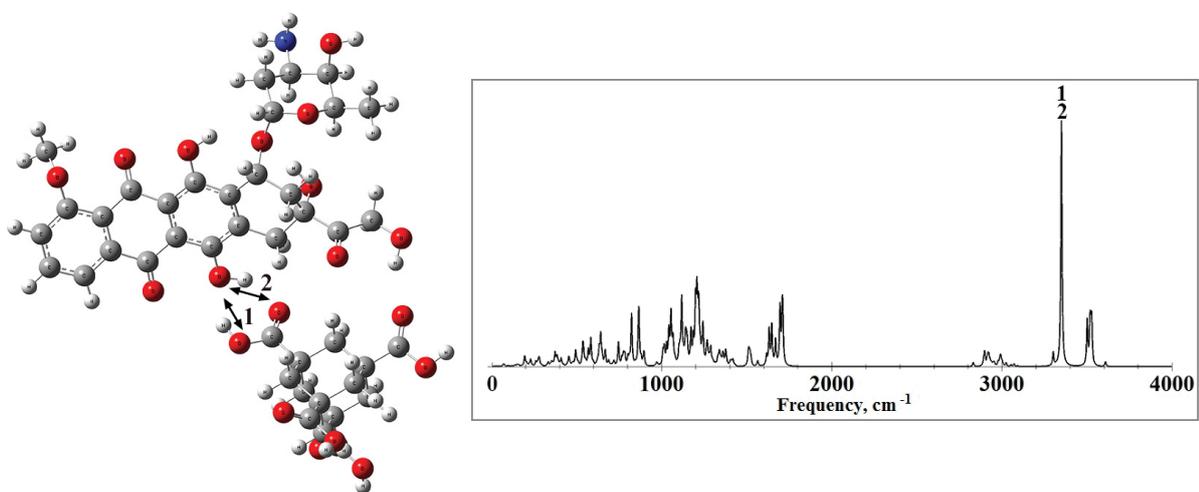
В вариантах 1 и 6 образуются по 2 водородные связи. Пики на частотах 3207 см^{-1} (1, вариант 1) и 3187 см^{-1} (1, вариант 6) соответствуют валентным колебаниям связи О-Н в АТКК, участвующей в образовании водородной связи с ДОКС, а пики на частотах 3376 см^{-1} (2, вариант 1) и 3362 см^{-1} (2, вариант 6) соответствуют валентным колебаниям связи О-Н в ДОКС, участвующей в образовании водородной связи с АТКК. В варианте 2 также образуются две водородные связи. При этом стоит отметить, что валентные колебания связей О-Н, участвующих в образовании водородных связей, в АТКК и ДОКС происходят на одинаковой частоте – 3350 см^{-1} (1 и 2, вариант 2).

В вариантах 3, 4 и 5 между АТКК и ДОКС образуется только одна водородная связь. Пики на частотах 3314 см^{-1} (1, вариант 3), 3251 см^{-1} (1, вариант 4) и 2797 см^{-1} (1, вариант 5) соответствуют валентным колебаниям связи О-Н в АТКК, участвующей в образовании водородной связи с ДОКС. Отметим, что в варианте 5 водородная связь образуется с участием атома азота в ДОКС.

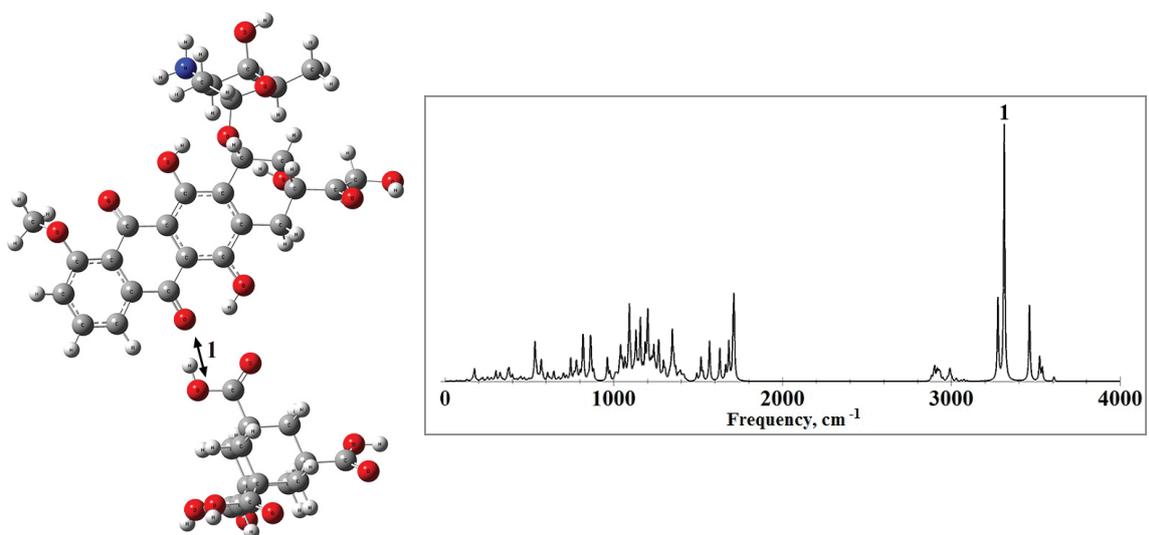
Для оценки силы водородных связей во всех шести вариантах комплекса проанализируем параметры связей, представленные в табл. 1 и 2. В первом столбце табл. 1 указаны номера вариантов и водородных связей, во втором – длина связей О-Н, в третьем – длины водородных мостиков О-Н...О и О-Н...N, в четвёртом – частоты валентных колебаний связей О-Н, в пятом – сдвиг этих частот после образования молекулярного комплекса, в шестом – энергии водородных связей, рассчитанные по формуле (1), в седьмом – интенсивность спектральных пиков для соответствующих частот. В табл. 2 указаны рассчитанные энергии для различных вариантов молекулярного комплекса.



Вариант 1 / Case 1



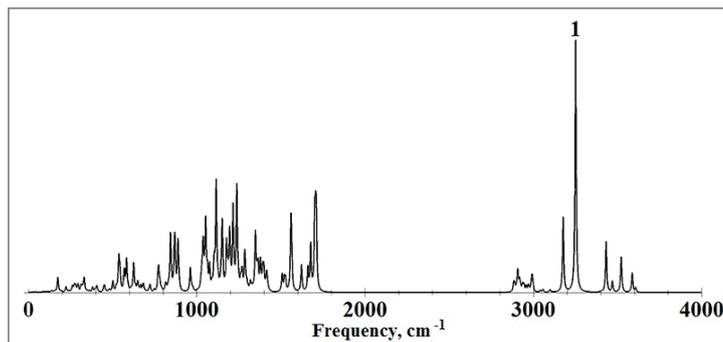
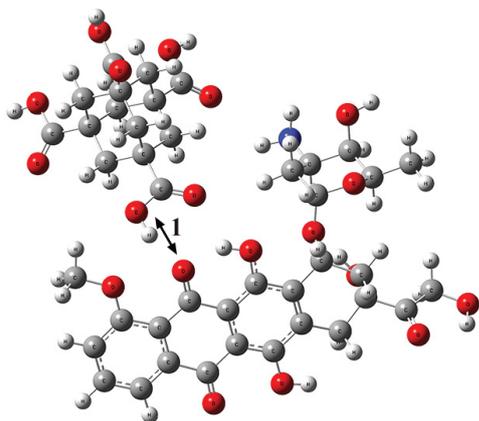
Вариант 2 / Case 2



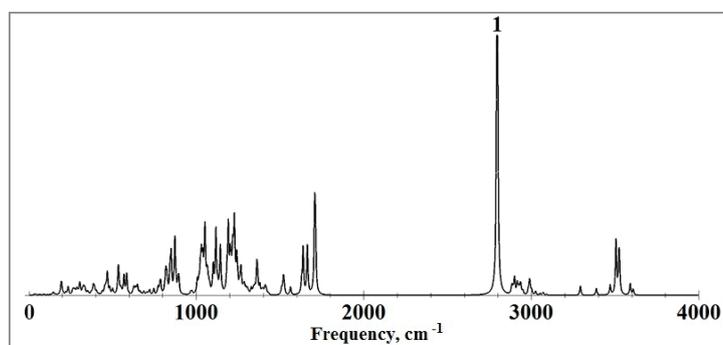
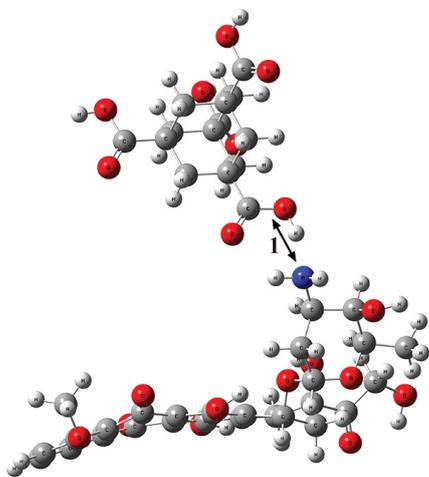
Вариант 3 / Case 3

Рис. 4. Структуры (слева) и рассчитанные ИК-спектры (справа) для шести различных вариантов образования молекулярного комплекса 1,3,5,7-адамантантетракарбоновая кислота – доксорубин

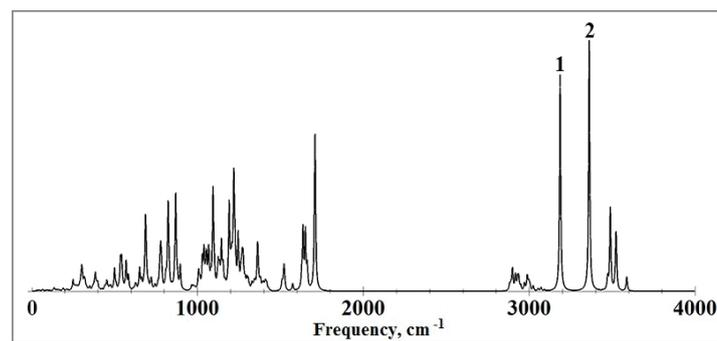
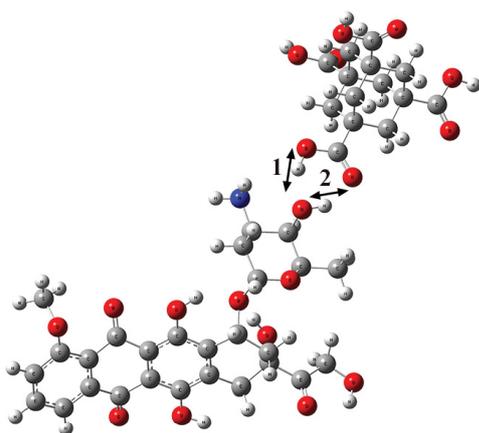
Fig. 4. Structures (left) and calculated IR spectra (right) for six various cases of the molecular compound of 1,3,5,7-adamantanetetracarboxylic acid – doxorubicin



Вариант 4 / Case 4



Вариант 5 / Case 5



Вариант 6 / Case 6

Окончание рис. 4. Структуры (слева) и рассчитанные ИК-спектры (справа) для шести различных вариантов образования молекулярного комплекса 1,3,5,7-адамantanететракарбоновой кислоты – доксорубицин

End of Fig. 4. Structures (left) and calculated IR spectra (right) for six various cases of the molecular compound of 1,3,5,7-adamantanetetracarboxylic acid – doxorubicin



Таблица 1 / Table 1

**Рассчитанные параметры водородных связей в шести вариантах
комплекса 1,3,5,7-адамантетракарбоновая кислота – доксорубин**
**Calculated hydrogen bonds parameters in six cases of the 1,3,5,7-adamantetetracarboxylic acid –
doxorubicin molecular complex**

Номер варианта / номер связи/ Case number/ Bond number	Длина О-Н связи R_{OH} , Å/O-H length R_{OH} , Å	Длина водородного мостика $R_{OH...O}$, Å/ Hydrogen bridge length $R_{OH...O}$, Å	Частота ν , см ⁻¹ / Frequency ν , cm ⁻¹	Частотный сдвиг $\Delta\nu$, см ⁻¹ / Frequency shift $\Delta\nu$, cm ⁻¹	Энергия связи -ΔH, ккал/моль/ Bond energy -ΔH, kCal/mole	Интенсивность I_{IR} , км/моль/ Intensity, I_{IR} , km/mole
1/1	0,99	2,78	3207	316	4,984	1510,6
1/2	0,98	2,78	3376	96	2,245	1448,4
2/1	0,99	2,95	3350	173	3,460	1589,9
2/2	0,98	2,8	3350	241	4,253	1589,9
3/1	0,99	2,77	3314	209	3,900	1792,9
4/1	0,99	2,8	3251	272	4,570	1287,7
5/1	1,02	2,76 (OH---N)	2797	726	7,857	2672,5
6/1	0,99	2,82	3187	336	5,161	1002,4
6/2	0,98	2,86	3362	248	4,327	1159,5

Таблица 2 / Table 2

**Рассчитанные энергии для шести вариантов образования молекулярного комплекса
1,3,5,7-адамантетракарбоновая кислота – доксорубин**
Calculated energies for six cases of the 1,3,5,7-adamantetetracarboxylic acid – doxorubicin molecular complex

Номер варианта/ Case number	Энергия комплекса, а.е. / Energy of complex, a.e.	Энергия комплекса, ккал/моль/ Energy of complex, kCal/mole	Энергия комплекса, кДж/моль/ Energy of complex, kJ/mole
1	-3073,49315192	-1928626,173	-8069371,908
2	-3073,49651435	-1928628,283	-8069380,736
3	-3073,51166690	-1928637,792	-8069420,522
4	-3073,52109345	-1928643,707	-8069445,270
5	-3073,49528489	-1928627,512	-8069377,510
6	-3073,49449107	-1928627,014	-8069375,427

Из данных, приведенных в табл., 1 следует, что наиболее сильной является водородная связь, которая образуется с участием связи О-Н в АТКК и атома азота в ДОКС (вариант 5), что проявляется в наибольшем частотном сдвиге её колебания в длинноволновую область (726 см⁻¹). Длина образовавшегося водородного мостика составляет 2,76 Å, что является наименьшей длиной среди всех рассмотренных случаев, при этом энергия данной водородной связи составляет 7,857 ккал/моль, а интенсивность спектрального пика – 2672,5 км/моль, что более чем в два раза превышает значения интенсивности для всех прочих связей. Данные параметры соответствуют средней водородной связи, приближающейся к сильной.

Водородные связи для большинства вариантов молекулярного комплекса АТКК – ДОКС

можно охарактеризовать как связи средней силы, так как величина частотного сдвига для них варьируется от 173 до 336 см⁻¹, а энергия связи не превышает 5 ккал/моль. Вторая водородная связь в варианте 1 может быть охарактеризована как слабая связь, так как величина частотного сдвига для неё составляет 96 см⁻¹, а энергия связи 2,245 ккал / моль.

Можно предполагать, что в молекулярном комплексе НА–ДОКС может быть восемь водородных связей средней силы и одна слабая водородная связь.

Результаты расчётов, представляющие собой суперпозицию ИК-спектров шести вариантов образования комплекса АТКК – ДОКС, на рис. 5 сравниваются с экспериментальным ИК-спектром порошка комплекса НА – ДОКС, взятым из работы [9].

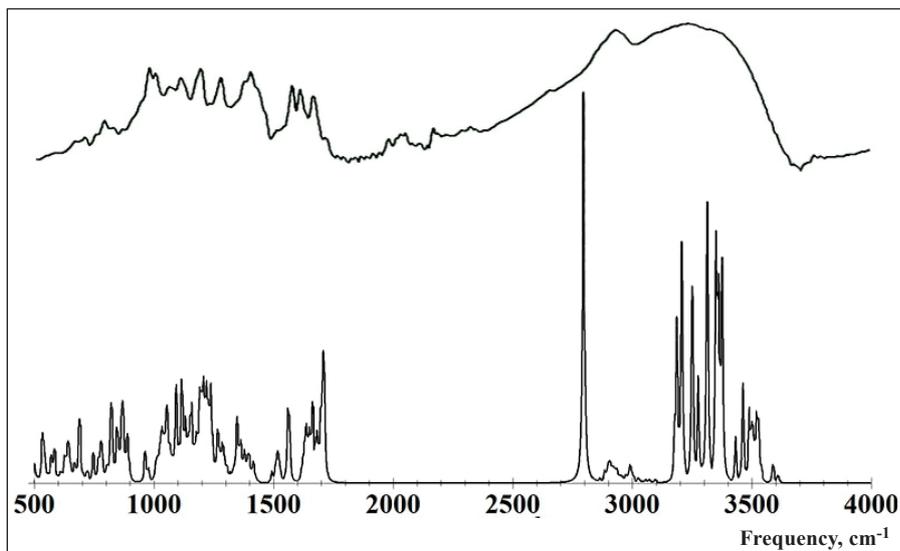


Рис. 5. Экспериментальный ИК-спектр комплекса наноалмаз–доксорубин (вверху) и комбинированный ИК-спектр для шести рассчитанных вариантов молекулярного комплекса 1,3,5,7-адамантантетракарбоновая кислота – доксорубин (внизу)

Fig. 5. Experimental IR spectrum of the ND–DOX molecular complex (upper) and combined IR spectrum of six cases of the 1,3,5,7-adamantanetetracarboxylic acid – doxorubicin molecular complex (lower)

Рассчитанный и экспериментальный ИК-спектры хорошо согласуются друг с другом, в частности, область валентных колебаний связей С–Н (2900 до 3000 cm^{-1}), широкая область валентных колебаний связей О–Н (3150 до 3600 cm^{-1}), пик на частоте 2797 cm^{-1} , соответствующий валентным колебаниям связи О–Н мостика О–Н...N в комплексе АТКК – ДОКС. Не исключено, что широкие границы области валентных колебаний связей О–Н в экспериментальном спектре обусловлены наличием большого количества водородных связей в исследуемом образце, содержащем различные комплексы НА с ДОКС, включая рассмотренные варианты взаимодействия.

Выводы

На основе результатов молекулярного моделирования различных вариантов комплекса АТКК – ДОКС было установлено образование девяти водородных связей средней силы с энергиями от 2.245 до 7.857 ккал/моль. Поскольку размеры НА, используемых в научных экспериментах с ДОКС, составляют не менее 5 нм [9], а молекулы ДОКС – около 1.5 нм, то весьма вероятна ситуация, при которой к НА одновременно могут присоединиться несколько молекул ДОКС.

Комбинированный ИК-спектр, полученный как суперпозиция рассчитанных ИК-спектров для шести вариантов молекулярного комплекса

НА – ДОКС, хорошо согласуется с его экспериментальным ИК-спектром [9].

Форма полосы в области 2750–3400 cm^{-1} определяется наличием в образце различных комплексов НА – ДОКС, образованных водородными связями. В частности, ярко выраженный пик в длинноволновой части полосы соответствует валентному колебанию ОН – протона, обобществленного между атомами кислорода НА и азота ДОКС.

Полученные результаты доказывают, что между доксорубицином и карбоксилированными детонационными наноалмазами может осуществляться значительное супрамолекулярное взаимодействие, которое характеризуется наличием большого числа слабых и средних водородных связей, обеспечивающих высокую устойчивость супрамолекулярных ансамблей [25].

Образованные водородные связи могут рассматриваться как один из базовых механизмов в реализации адресной доставки лекарственных средств и удержания препарата в клетках мишени, существенно повышая, таким образом, терапевтическую эффективность лекарств, на что было указано в экспериментальной работе [9].

Благодарности

Авторы статьи выражают искреннюю благодарность доктору химических наук, профессору



Д. А. Горину (Сколковский институт науки и технологий, Саратовский национальный исследовательский государственный университет) за предложение интересной и перспективной задачи, составляющей предмет данного исследования, кандидату физико-математических наук, заведующему лабораторией лазерной спектроскопии физического факультета Т. А. Доленко (Московский государственный университет) и её сотрудникам за предоставление образцов наноалмазов и проведение серии экспериментов, а также доктору физико-математических наук, профессору, заведующему кафедрой теоретической физики Л. М. Бабкову (Саратовский национальный исследовательский государственный университет) за конструктивное обсуждение результатов работы.

Список литературы

1. Nanotherapeutics : Drug Delivery Concepts in Nanoscience / ed. by A. Lamprecht. Boca Raton : CRC Press, Taylor and Francis Group, 2008. 292 p.
2. Gupta R. B., Kompella U. B. Nanoparticles Technology for Drug Delivery. N.Y. : Taylor & Francis Group, 2006. 403 p.
3. Popova N. R., Popov A. L., Shcherbakov A. B., Ivanov V. K. Layer-by-layer capsules as smart delivery systems of CeO₂ nanoparticle based theranostic agents // Nanosystems : physics, chemistry, mathematics, 2017. Vol. 8, № 2. P. 282–289. DOI: 10.17586/2220-8054-2017-8-2-282-289
4. Yakovlev R. Y., Solomatin A. S., Leonidov N. B., Kulakova I. I., Lisichkin G. V. Detonation diamond – a perspective carrier for drug delivery systems // Rus. J. Gen. Chem. 2014. Vol. 84, № 2. P. 379–390.
5. Ho D., Wang C.-H. K., Chow E. K.-H. Nanodiamonds : The intersection of nanotechnology, drug development, and personalized medicine // Science Advances. 2015. Vol. 1, № 7. e1500439. DOI: 10.1126/sciadv.1500439
6. Shenderova O. A., McGuire G. E. Science and engineering of nanodiamond particle surfaces for biological applications (Review) // Biointerphases. 2015. Vol. 10, iss. 3. 030802. DOI: 10.1116/1.4927679
7. Schrand A. M., Ciftan Hens S. A., Shenderova O. A. Nanodiamond particles: properties and perspectives for bioapplications // Crit. Rev. Solid State Mater. Sci. 2009. Vol. 34, iss. 1–2. P. 18–74. DOI: 10.1080/10408430902831987
8. Solomatin A. S., Yakovlev R. Yu., Efremenkova I. G., Sumarukova O. V., Kulakova I. I., Lisichkin G. V. Antibacterial activity of Amikacin-immobilized detonation nanodiamonds // Nanosystems : physics, chemistry, mathematics. 2017. Vol. 8, № 4. P. 531–534. DOI: 10.17586/2220-8054-2017-8-4-531-534
9. Salaam A. D., Hwang P. T. J., Poonawalla A., Green H. N., Jun H., Dean D. Nanodiamonds enhance therapeutic efficacy of doxorubicin in treating metastatic hormone-refractory prostate cancer // Nanotechnology. 2014. Vol. 25, № 42. 425103. DOI: 10.1088/0957-4484/25/42/425103
10. Zhang X., Hu W., Li J., Tao L., Wei Y. A comparative study of cellular uptake and cytotoxicity of multiwalled carbon nanotubes, graphene oxide, and nanodiamond // Toxicology Research. 2012. Iss. 1. P. 62–68. DOI: 10.1039/C2TX20006F
11. Shugalei I. V., Voznyakovskii A. P., Garabadzhiu A. V., Tselinskii I. V., Sudarikov A. M., Ilyushin M. A. Biological activity of detonation nanodiamond and prospects in its medical and biological applications // Russ. J. Gen. Chem. 2013. Vol. 83, iss. 5. P. 851–883. DOI: 10.1134/S1070363213050010
12. Liu K. K., Zheng W. W., Wang C. C., Chiu Y. C., Cheng C. L., Lo Y. S., Chen C., Chao J. I. Covalent linkage of nanodiamond-paclitaxel for drug delivery and cancer therapy // Nanotechnology. 2010. Vol. 21, № 31. 315106. DOI: 10.1088/0957-4484/21/31/315106
13. Toh T.-B., Lee D.-K., Hou W., Abdullah L. N., Nguyen J., D. Ho, Chow E. K.-H. Nanodiamond-Mitoxantrone Complexes Enhance Drug Retention in Chemoresistant Breast Cancer Cells // Mol. Pharmaceutics. 2014. Vol. 11, iss. 8. P. 2683–2691. DOI: 10.1021/mp5001108
14. Plastun I. L., Agandeeva K. E., Bokarev A. N., Zenkin N. S. Diamond-like nanoparticles influence on flavonoids transport : molecular modeling // Saratov Fall Meeting 2016 : Optical Technologies in Biophysics and Medicine XVIII / ed. by Elina A. Genina, Valery V. Tuchin, Proc. SPIE Vol. 10336. 103360K (8 p.). DOI: 10.1117/12.2267905
15. Adnan A., Lam R., Chen H., Lee J., Schaffer D. J., Barnard A. S., Schatz G. C., Dean H. D., Liu W. K. Atomistic simulation and measurement of pH dependent cancer therapeutic interactions with nanodiamond carrier // Mol. Pharmaceutics. 2011. Vol. 8, iss. 2. P. 368–374. DOI: 10.1021/mp1002398
16. Водородная связь / под ред. Н. Д. Соколова. М. : Наука, 1981. 196 с.
17. Бабков Л. М., Пучковская Г. А., Макаренко С. П., Гаврилко Т. А. ИК спектроскопия молекулярных кристаллов с водородными связями. Киев : Наук. думка, 1989. 160 с.
18. Petrioli R., Fiaschi A. I., Francini E., Pascucci A., Francini G. The role of doxorubicin and epirubicin in the treatment of patients with metastatic hormone refractory prostate cancer // Cancer Treat. Rev. 2008. Vol. 34, iss. 8. P. 710–718.
19. Saltiel E., McGuire W. Doxorubicin (adriamycin) cardiomyopathy – a critical review // West J. Med. 1983. Vol. 139, № 3. P. 332–341.
20. Kohn W. Nobel Lecture: Electronic structure of matter – wave functions and density functionals // Reviews of Modern Physics. 1999. Vol. 71, № 5. P. 1253–1266.
21. Pople J. Nobel Lecture: Quantum chemical models // Reviews of Modern Physics. 1999. Vol. 71, № 5. P. 1267–1274.
22. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M.,



Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. A., Jr., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D.,

Farkas O., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., Fox D. J. Gaussian 09. Gaussian Inc., Wallingford CT., 2009. 394 p.

23. Fort R. C. Jr., Schleyers P., Von R. Adamantane : Consequences of Diamondoid Structure // Chem. Rev. 1964. Vol. 64, № 3. P. 277–300. DOI: 10.1021/cr60229a004
24. Ermer O. Five-fold diamond structure of adamantane-1,3,5,7-tetracarboxylic acid // Journal of American Chemical Society. 1988. Vol. 110, iss. 12. P. 3747–3754. DOI: 10.1021/ja00220a005
25. Студ Дж. В., Этвуд Дж. Л. Супрамолекулярная химия : в 2 т. М. : Академкнига, 2007. Т. 1. 480 с. ; Т. 2. 416 с.

Образец для цитирования:

Бокарев А. Н., Пластун И. Л. Межмолекулярное взаимодействие в двухкомпонентных смесях нанодIAMAZOV и доксорубин // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика. 2018. Т. 18, вып. 3. С. 177–188. DOI: 10.18500/1817-3020-2018-18-3-177-188

Intermolecular Interaction in Two-component Compounds of Nanodiamonds and Doxorubicin

A. N. Bokarev, I. L. Plastun

Andrey N. Bokarev, ORCID 0000-0002-8095-663X, Yuri Gagarin State Technical University of Saratov, 77, Politechnicheskaya Str., Saratov, 410054, Russia, andreybokarev@mail.ru

Inna L. Plastun, ORCID 0000-0002-1246-8896, Yuri Gagarin State Technical University of Saratov, 77, Politechnicheskaya Str., Saratov, 410054, Russia, inna_pls@mail.ru

Background and Objectives: Detonation nanodiamond (ND) is one of the most promising materials for targeted drug delivery – one of rapidly developing areas of modern chemistry, pharmacology and medicine. Wide possibilities of surface modification and advantageous dimensions make nanodiamonds very attractive objects for using in the drug delivery process. A number of studies have shown that therapeutic efficacy of drugs is enhanced and their toxicities may be attenuated with immobilization on the enriched ND. There are a lot of drug immobilization methods on ND surfacy. Creating a molecular complex due to the hydrogen bond formation caused by supramolecular interaction is one of the simplest. In this work the possibility of drug delivery and retention in cells due to the hydrogen bonds formation between enriched nanodiamonds and highly toxic drugs on an example of doxorubicin is studied by numerical simulation. **Materials and Methods:** Using the molecular modeling by the density functional theory B3LYP method with 6-31G(d) basic set, we analyze the hydrogen bonds formation and their influence on the IR-spectra and structure of a molecular complex which is formed due to the interaction between doxorubicin and nanodiamonds enriched by carboxylic groups. Numerical modeling of carboxylated nanodiamonds and doxorubicin interaction is based on nanodiamond representation by a diamond-like nanoparticle with a simpler structure. Enriched adamantane (1,3,5,7-adamantanetetracarboxylic acid) is used as an example of a carboxylated diamond-like nanoparticle. **Results:** As a result of calculations the combined IR spectrum is obtained as imposing of the IR spectra for doxorubicin and 1,3,5,7-adamantanetetracarboxylic acid various interaction positions. The combined IR spectrum demonstrates a good agreement with experimental data. **Conclusions:** The obtained results demonstrate that there can be a

strong supramolecular interaction between doxorubicin and carboxylated detonation nanodiamonds. The formed hydrogen bonds can be considered as one of the main mechanisms for targeted drug delivery and for drug retention in cells and, thus, for enhancement of doxorubicin therapeutic efficacy.

Key words: doxorubicin, 1,3,5,7-adamantanetetracarboxylic acid, nanodiamond, molecular complex, hydrogen bond, molecular modeling, density functional theory, IR-spectrum.

Acknowledgments: *The authors express their sincere gratitude to the doctor of chemical sciences Professor Dmitry Gorin (Skolkovo Institute of Science and Technology, Saratov State University) for the proposal of an interesting and promising task, which is the subject of this study, the head of the laboratory of laser spectroscopy of the faculty of physics, candidate of physical and mathematical sciences Tatiana Dolenko (Moscow State University) and her staff for providing samples of nanodiamonds and conducting a series of experiments, as well as the head of the Department of theoretical physics, doctor of physics and mathematical sciences Professor Lev Babkov (Saratov State University) for constructive discussion of the results.*

References

1. *Nanotherapeutics: Drug Delivery Concepts in Nanoscience*. Ed. by A. Lamprecht. Boca Raton, CRC Press, Taylor and Francis Group, 2008. 292 p.
2. Gupta R. B., Kompella U. B. *Nanoparticles Technology for Drug Delivery*. New York, Taylor & Francis Group, 2006. 403 p.
3. Popova N. R., Popov A. L., Shcherbakov A. B., Ivanov V. K. Layer-by-layer capsules as smart delivery systems of CeO₂ nanoparticle based theranostic agents. *Nanosystems: physics, chemistry, mathematics*, 2017, vol. 8, no. 2, pp. 282–289. DOI: 10.17586/2220-8054-2017-8-2-282-289
4. Yakovlev R. Y., Solomatin A. S., Leonidov N. B., Kulakova I. I., Lisichkin G.V. Detonation diamond – a per-



- spective carrier for drug delivery systems. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2014, vol. 84, no. 2, pp. 379–390. DOI: 10.1134/S1070363214020406
5. Ho D., Wang C.-H. K., Chow E. K.-H. Nanodiamonds: The intersection of nanotechnology, drug development, and personalized medicine. *Science Advances*, 2015, vol. 1, no. 7, e1500439. DOI: 10.1126/sciadv.1500439
 6. Shenderova O. A., McGuire G. E. Science and engineering of nanodiamond particle surfaces for biological applications (Review). *Biointerphases*, 2015, vol. 10, iss. 3, 030802. DOI: 10.1116/1.4927679
 7. Schrand A. M., Ciftan Hens S. A., Shenderova O. A. Nanodiamond particles: properties and perspectives for bioapplications. *Crit. Rev. Solid State Mater. Sci.*, 2009, vol. 34, iss. 1–2, pp. 18–74. DOI: 10.1080/10408430902831987
 8. Solomatin A. S., Yakovlev R. Yu., Efremenkova I. G., Sumarukova O. V., Kulakova I. I., Lisichkin G. V. Antibacterial activity of Amikacin-immobilized detonation nanodiamonds. *Nanosystems: physics, chemistry, mathematics*, 2017, vol. 8, no. 4, pp. 531–534. DOI: 10.17586/2220-8054-2017-8-4-531-534
 9. Salaam A. D., Hwang P. T. J., Poonawalla A., Green H. N., Jun H., Dean D. Nanodiamonds enhance therapeutic efficacy of doxorubicin in treating metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Nanotechnology*, 2014, vol. 25, no. 42, 425103. DOI: 10.1088/0957-4484/25/42/425103
 10. Zhang X., Hu W., Li J., Tao L., Wei Y. A comparative study of cellular uptake and cytotoxicity of multiwalled carbon nanotubes, graphene oxide, and nanodiamond. *Toxicology Research*, 2012, iss. 1, pp. 62–68. DOI: 10.1039/C2TX200006F
 11. Shugalei I. V., Voznyakovskii A. P., Garabadzhiu A. V., Tselinskii I. V., Sudarikov A. M., Ilyushin M. A. Biological activity of detonation nanodiamond and prospects in its medical and biological applications. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2013, vol. 83, iss. 5, pp. 851–883. DOI: 10.1134/S1070363213050010
 12. Liu K. K., Zheng W. W., Wang C. C., Chiu Y. C., Cheng C. L., Lo Y. S., Chen C., Chao J. I. Covalent linkage of nanodiamond-paclitaxel for drug delivery and cancer therapy. *Nanotechnology*, 2010, vol. 21, no. 31, 315106. DOI: 10.1088/0957-4484/21/31/315106
 13. Toh T.-B., Lee D.-K., Hou W., Abdullah L. N., Nguyen J., D. Ho, Chow E. K.-H. Nanodiamond-Mitoxantrone Complexes Enhance Drug Retention in Chemoresistant Breast Cancer Cells. *Mol. Pharmaceutics*, 2014, vol. 11, iss. 8, pp. 2683–2691. DOI: 10.1021/mp5001108
 14. Plastun I. L., Agandeeva K. E., Bokarev A. N., Zenkin N. S. Diamond-like nanoparticles influence on flavonoids transport: molecular modeling. *Saratov Fall Meeting 2016: Optical Technologies in Biophysics and Medicine XVIII*. Ed. by Elina A. Genina, Valery V. Tuchin, Proc. SPIE Vol. 10336, 103360K (8 p.). DOI: 10.1117/12.2267905
 15. Adnan A., Lam R., Chen H., Lee J., Schaffer D. J., Barnard A. S., Schatz G. C., Dean H. D. Liu W. K. Atomistic simulation and measurement of pH dependent cancer therapeutic interactions with nanodiamond carrier. *Mol. Pharmaceutics*, 2011, vol. 8, iss. 2, pp. 368–374. DOI: 10.1021/mp1002398
 16. *Vodorodnaya Svyaz* [The Hydrogen bond]. Ed. by N. D. Sokolov. Moscow, Nauka Publ., 1981. 196 p. (in Russian).
 17. Babkov L. M., Puchkovskaya G. A., Makarenko S. P., Gavrilko T. A. *IK spektroskopiya molekulyarnykh kristallov s vodorodnymi svyazyami* [IR Spectroscopy of Molecular Crystals with Hydrogen Bonds]. Kiev, Naukova Dumka Publ., 1989. 160 p. (in Russian).
 18. Petrioli R., Fiaschi A. I., Francini E., Pascucci A., Francini G. The role of doxorubicin and epirubicin in the treatment of patients with metastatic hormone refractory prostate cancer. *Cancer Treat. Rev.*, 2008, vol. 34, iss. 8, pp. 710–718.
 19. Saltiel E., McGuire W. Doxorubicin (adriamycin) cardiomyopathy – a critical review. *West J. Med.*, 1983, vol. 139, no. 3, pp. 332–341.
 20. Kohn W. Nobel Lecture: Electronic structure of matter—wave functions and density functionals. *Reviews of Modern Physics*, 1999, vol. 71, no. 5, pp. 1253–1266.
 21. Pople J. Nobel Lecture: Quantum chemical models. *Reviews of Modern Physics*, 1999, vol. 71, no. 5, pp. 1267–1274.
 22. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. A., Jr., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas O., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., Fox D. J. *Gaussian 09*. Wallingford CT, Gaussian Inc., 2009. 394 p.
 23. Fort R. C. Jr., Schleyers P., Von R. Adamantane: Consequences of Diamondoid Structure. *Chem. Rev.*, 1964, vol. 64, no. 3, pp. 277–300. DOI: 10.1021/cr60229a004
 24. Ermer O. Five-fold diamond structure of adamantane-1,3,5,7-tetracarboxylic acid. *Journal of American Chemical Society*, 1988, vol. 110, iss. 12, pp. 3747–3754. DOI: 10.1021/ja00220a005
 25. Steed J. W., Atwood J. L. *Supramolecular Chemistry*. 2nd ed. New York, John Wiley & Sons, 2009. 1002 p.

Cite this article as:

Bokarev A. N., Plastun I. L. Intermolecular Interaction in Two-Component Compounds of Nanodiamonds and Doxorubicin. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Physics*, 2018, vol. 18, iss. 3, pp. 177–188 (in Russian). DOI: 10.18500/1817-3020-2018-18-3-177-188