



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2021. Т. 21, вып. 4. С. 329–342

Izvestiya of Saratov University. Physics, 2021, vol. 21, iss. 4, pp. 329–342

<https://fizika.sgu.ru>

<https://doi.org/10.18500/1817-3020-2021-21-4-329-342>

Научная статья

УДК 539.194:539.196.3:544.174.3

Механизмы межмолекулярного взаимодействия митоксантрона с полиэлектролитными капсулами адресной доставки



И. Л. Пластун[✉], А. А. Наумов, А. А. Захаров

Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю. А., Россия, 410054, г. Саратов, ул. Политехническая, д. 77

Пластун Инна Львовна, доктор физико-математических наук, профессор кафедры информационной безопасности автоматизированных систем, inna_pls@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1246-8896>

Наумов Анатолий Анатольевич, аспирант кафедры информационной безопасности автоматизированных систем, offhid@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7681-5308>

Захаров Александр Алексеевич, аспирант кафедры информационной безопасности автоматизированных систем, wolfserk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1227-7253>

Аннотация. Методами квантовохимического моделирования на основе теории функционала плотности исследуются механизмы межмолекулярного взаимодействия высокотоксичных лекарственных препаратов с веществами полиэлектролитных капсул адресной доставки. В качестве исследуемых объектов рассматриваются противоопухолевый лекарственный препарат митоксантрон и полимерные полиэлектролитные капсулы, состоящие из полиаргинина и декстран сульфата. Моделирование проводилось на основе расчета молекулярных структур и ИК спектров и анализа параметров образующихся водородных связей. Было обнаружено, что в декстран сульфате создаются слабые водородные связи как с полиаргинином, так и с митоксантроном, а полиаргинин, в свою очередь, образует достаточно сильные водородные связи с митоксантроном. Это дает возможность говорить о существенной роли полиаргинина в качестве вещества, удерживающего митоксантрон в капсуле, а декстран сульфат, скорее всего, является буферным веществом, позволяющим высвободить лекарство постепенно в ходе распространения.

Ключевые слова: митоксантрон, полиаргинин, декстран сульфат, молекулярное моделирование, ИК спектр, теория функционала плотности, водородные связи

Для цитирования: Пластун И. Л., Наумов А. А., Захаров А. А. Механизмы межмолекулярного взаимодействия митоксантрона с полиэлектролитными капсулами адресной доставки // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2021. Т. 21, вып. 4. С. 329–342. <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2021-21-4-329-342>

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

Mechanisms of intermolecular interaction of mitoxantrone with targeted delivery polyelectrolyte capsules

I. L. Plastun[✉], A. A. Naumov, A. A. Zakharov

Yuri Gagarin State Technical University of Saratov, 77 Politechnicheskaya St., Saratov 410054, Russia

Inna L. Plastun, inna_pls@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1246-8896>

Anatoly A. Naumov, offhid@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7681-5308>

Alexander A. Zakharov, Russia, wolfserk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1227-7253>

Abstract. Background and Objectives: Polyelectrolyte capsules are one of the most promising materials for targeted drug delivery – one of the rapidly developing areas of modern chemistry, pharmacology and medicine. They have a wide range of applications due to various methods of controlling their physical and chemical properties. In this paper, the possibility of drug delivery and retention in cells due to the formation of hydrogen bonds between a polyelectrolyte capsule and highly toxic drugs on the example of mitoxantrone is investigated by molecular modeling. **Materials and Methods:** Using molecular modeling by the B3LYP density functional theory method with a base set of 6–31 G (d), we analyze the formation of hydrogen bonds and their effect on the IR spectra and structure of the molecular complex formed as a result of the interaction of the drug mitoxantrone and polyelectrolyte capsules consisting of polyarginine and dextran sulfate. Due to the large size of the polyarginine molecule, which consists of repeating fragments, one link is used in the work, namely arginine. **Results:** As a result of calculations, various variants of molecular complexes consisting of mitoxantrone, polyarginine and dextran sulfate were considered. The results have shown that dextran sulfate forms weak hydrogen bonds with polyarginine and with mitoxantrone. Polyarginine forms strong and close to strong bonds with mitoxantrone. **Conclusions:** Based on the results obtained, it can be concluded that polyarginine



plays a significant role as a substance that holds mitoxantrone in the capsule, and dextran sulfate, on the contrary, plays the role of a buffer substance. Encapsulation can be considered as one of the main mechanisms of targeted drug delivery and their retention in the cells and, thus, increasing the therapeutic effectiveness of drugs.

Keywords: mitoxantrone, polyarginine, dextran sulfate, molecular modeling, IR spectrum, density functional theory, hydrogen bonds

For citation: Plastun I. L., Naumov A. A., Zakharov A. A. Mechanisms of intermolecular interaction of mitoxantrone with targeted delivery polyelectrolyte capsules. *Izvestiya of Saratov University. Physics*, 2021, vol. 21, iss. 4, pp. 329–342 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2021-21-4-329-342>

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

Введение

Применение наночастиц для диагностики и таргетной терапии различных заболеваний в настоящее время является одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений в биофизике и медицине. Существует множество различных способов адресной доставки высокотоксичных лекарственных препаратов: мицеллы, липосомы, наночастицы, нанокapsулы [1–3]. В частности, особое внимание привлекают к себе биоразлагаемые капсулы, которые могут быть использованы в качестве контейнеров системы доставки диагностических и лекарственных препаратов [4–15]. Как отмечается в [4], в отличие от обычного введения лекарственного вещества и его распространения по всему организму направленная доставка в составе контейнеров позволяет повысить селективность воздействия лекарства, обеспечить его пролонгированное действие и снизить побочные эффекты. Такие капсулы-контейнеры, как правило, получают методом послойной адсорбции [5] макромолекул с функциональными группами, способными к электролитической диссоциации, что даёт возможность управлять их физическими и химическими свойствами [6] и обуславливает широкие возможности их применения. Надлежащий выбор материала стенок полиэлектролитных капсул позволяет создать биосовместимую и биodeградируемую систему доставки, которая обладает эффективностью как *in vitro*, так и *in vivo* [7].

Одной из наиболее используемых в настоящее время многофункциональных систем доставки лекарственных препаратов являются многокомпонентные композитные капсулы, полученные методом послойной адсорбции [4–9]. К этому виду капсул относятся исследуемые в данной работе полиэлектролитные капсулы на основе полиаргинина и декстран сульфата. Эти капсулы обладают рядом свойств, необходимых для тераностики: возможностью варьирования скорости высвобождения препарата за счет химического состава оболочки и его адаптации к каждому конкретному заболеванию, сводя

к минимуму токсичность. Капсулы обладают возможностью транспортировки большого количества лекарства и включения в свои оболочки флуоресцентных маркеров, позволяющих оперативно и наглядно выполнять процедуры диагностики и мониторинга [8], а также, используя современные биodeградируемые материалы, можно добиться полного и достаточно безопасного выведения из организма компонент оболочек капсул. Химический состав капсул может варьироваться в зависимости от задач терапии [9], при этом степень токсичности определяется составом веществ капсулы. Необходимо отметить, что капсулы на основе полиаргинина и декстран сульфата благодаря их составу являются полностью биосовместимыми и нетоксичными, поскольку полиаргинин представляет собой полимер на основе основной аминокислоты аргинина, а декстран сульфат (полное название – декстрана сульфат натрия соль) используется в косметике как эмульгатор, диспергатор, регенерирующее средство и стабилизатор вязкости.

В настоящее время спектр использования полиэлектролитных капсул постоянно расширяется [10–15]: проводятся исследования *in vivo* по условиям доставки [10], влиянию капсул на кровоток [11], возможности их раскрытия при помощи ультразвука [12]. Использование полиэлектролитных капсул показало свою эффективность при транспорте нейромидазы [7] и фактора роста нервов [13], а также при адресной доставке высокотоксичных противоопухолевых препаратов [14,15], таких как доксорубин и митоксантрон. Эти препараты являются одними из наиболее распространённых и широко применяемых для лечения различных онкологических заболеваний, в связи с чем они представляют существенный интерес для изучения возможностей снижения их побочного действия и повышения терапевтической активности. Одним из известных механизмов действия этих препаратов, вызывающим гибель опухолевой клетки, является интеркаляция, когда молекула лекарства



встраивается между двумя соседними нуклеотидами в ДНК, при этом образуется прочное взаимодействие между ДНК и молекулой лекарства, благодаря чему нарушается синтез ДНК [16]. При лечении доксорубицином и митоксантроном могут возникать многочисленные и очень опасные побочные эффекты. Стоит отметить, что и доксорубицин, и митоксантрон являются субстратом для оттока лекарств, вызванного активностью АТФ-связывающих белков-переносчиков (АТФ (аденозинтрифосфат) – вещество, поставляющее энергию для большинства биохимических реакций, происходящих в клетке, так как расщепление этой молекулы ведет к большому выделению энергии), что приводит к резистентности раковых клеток к лечению препаратом, ограничивая его клиническое применение [17]. Как для доксорубицина, так и для митоксантрона значительное снижение негативных побочных эффектов, преодоление химиорезистентности и повышение эффективности терапии могут быть достигнуты за счёт повышения эффективности механизмов адресной доставки и удержания лекарственного вещества внутри опухолевых клеток.

Сочетание локальной доставки в любую часть тела с пролонгированным высвобождением лекарства из полиэлектролитных капсул может обеспечить непрерывное местное воздействие на опухолевую ткань с минимальным побочным действием на остальные органы, а биodeградируемые материалы оболочек капсул позволят очистить сосуды органа-мишени через требуемый промежуток времени.

Необходимо отметить, что до настоящего времени не проводилось достаточно подробных исследований межмолекулярного и супрамолекулярного взаимодействия полиэлектролитных капсул с доставляемыми лекарственными веществами и биомолекулами организма, что является крайне необходимой и актуальной задачей, поскольку знание условий комплексообразования поможет установить механизмы взаимодействия молекул лекарств с молекулами контейнеров и биомолекулами. Это, в свою очередь, сможет дать более точное описание условий прохождения капсул по сосудам организма: скорость и интенсивность высвобождения лекарства из капсулы, время биodeградации каждого из слоёв, время прохождения капсул по сосудам и другие параметры, что позволит отрегулировать количество слоёв капсул и таким образом усовершенствовать реализацию механизмов адресной доставки.

1. Молекулярное моделирование

В работе исследуются механизмы межмолекулярного взаимодействия противоопухолевого лекарственного препарата митоксантрон с веществами полимерной полиэлектролитной капсулы на основе полиаргинина и декстран сульфата.

Моделирование структуры и расчёт спектров молекул и их комплексов осуществлялись на основе метода теории функционала плотности (ТФП) [18] с использованием функционала B3LYP и базисного набора 6-31G(d) [19].

Все процедуры молекулярного моделирования, включая оптимизацию молекулярных структур и расчёт ИК спектров, были проведены на основе программного комплекса Gaussian 03 [20], широко применяемого для решения задач молекулярного моделирования в различных сферах вычислительной физики и химии, с использованием редактора и визуализатора молекулярных структур Avogadro [21] и авторской программы визуализации ИК спектров [22], строящей ИК спектр по числовым значениям, полученным в Gaussian 03.

Полиаргинин является достаточно большой молекулой с повторяющимися фрагментами, вследствие чего расчет такой структуры может выполняться весьма продолжительное время. Однако при рассмотрении квантовохимических межмолекулярных механизмов взаимовлияния полиаргинина, декстран сульфата и митоксантрона основной вклад во взаимодействие вносит только одно «звено» молекулы полиаргинина, непосредственно участвующее в образовании водородных связей с декстран сульфатом и митоксантроном, а именно аргинин. Причина этого заключается в ограниченном наборе так называемых «точек присоединения» у каждой молекулы в случае донорно-акцепторного взаимодействия. В связи с этим с целью упрощения вычислений, не искажающего картины качественного анализа взаимодействия, в ходе исследования был использован модельный подход, основанный на рассмотрении одного повторяющегося фрагмента крупной молекулярной структуры. Данный подход ранее был апробирован авторами статьи и успешно применён ими при расчёте молекулярной структуры и параметров комплексообразования митоксантрона и доксорубицина с карбоксилированными наноалмазами [23], где показал хорошее согласие рассчитанных ИК спектров с экспериментально полученными результатами. Таким образом, в ходе расчётов было рассмотрено межмолекулярное взаимодействие аргинина, являющегося основным звеном полиаргинина, с митоксантроном и декстран сульфатом.



2. Результаты и их обсуждение

На рис. 1 представлены рассчитанные авторы статьи структура митоксантрона и его ИК спектр (экспериментальный, взятый из статьи [24], и рассчитанный). Валентные колебания связей в митоксантроне с участием -NH и -OH групп проявляются на частотах 3597 см^{-1} (см. рис. 1, б, 1),

3557 см^{-1} (см. рис. 1, б, 2, 3), 3573 см^{-1} (см. рис. 1, б, 4), 3309 см^{-1} (см. рис. 1, б, 5), 3290 см^{-1} (см. рис. 1, б, 6, 7) и 3311 см^{-1} (см. рис. 1, б, 8), что соответствует высокочастотной области спектра. Активными точками потенциального образования водородных связей являются связи с азотом $\text{N-H}\cdots\text{O}$, $\text{N-H}\cdots\text{N}$ и кислородом $\text{O-H}\cdots\text{O}$, $\text{O-H}\cdots\text{N}$.

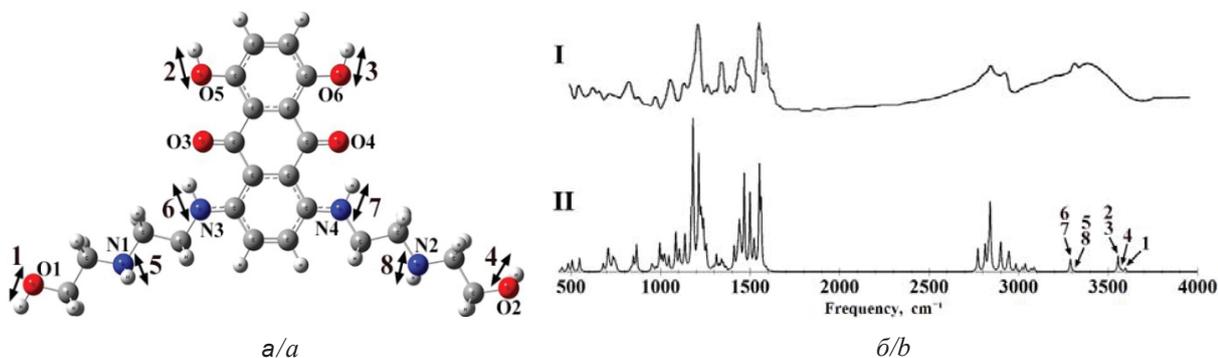


Рис. 1. Рассчитанная структура (а) и ИК спектры митоксантрона (б, I – экспериментальный [24], II – рассчитанный). Цифрами 1–8 обозначены водородные связи в митоксантроне, образующие -NH и -OH группы, и соответствующие им пики в рассчитанном ИК спектре

Fig. 1. Calculated structure (a) and IR spectra of mitoxantrone (b, I – experimental from article [24], II – calculated). Numbers 1–8 indicate mitoxantrone hydrogen bonds forming the -NH and -OH groups, and their corresponding peaks in the calculated IR spectrum

На рис. 2 представлена рассчитанная авторы статьи структура аргинина и его ИК спектр (экспериментальный и рассчитанный). Экспе-

риментальный спектр взят из международной базы данных химических соединений и смесей SpectraBase [25].

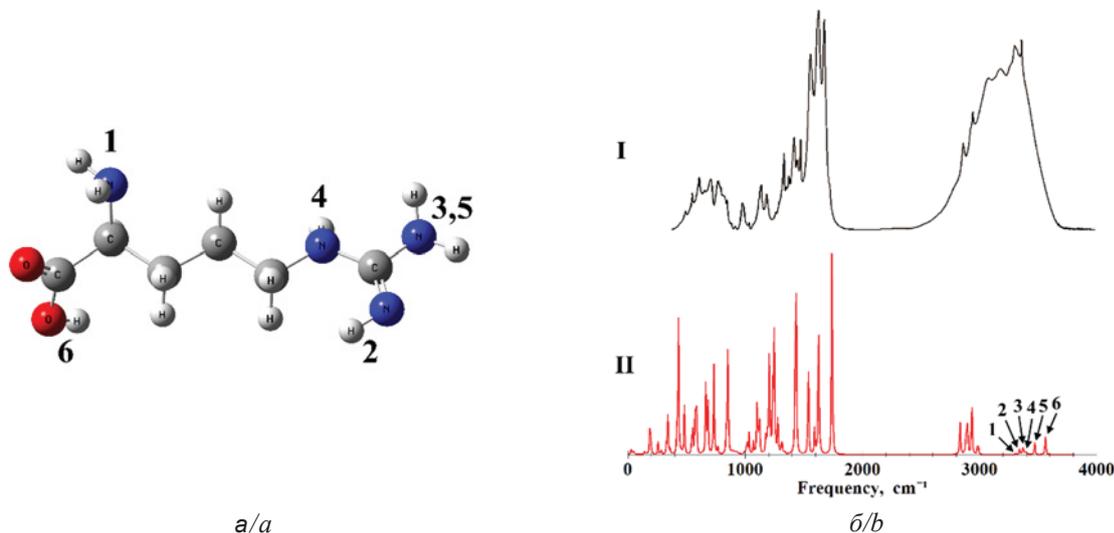


Рис. 2. Рассчитанная структура (а) и ИК спектры аргинина (б, I – рассчитанный, II – экспериментальный, из международной базы данных химических соединений и смесей (SpectraBase) [25])

Fig. 2. Calculated structure (a) and IR spectra of arginine (b, I – calculated, II – experimental, from the international database of chemical compounds and mixtures (SpectraBase) [25])

В спектре аргинина колебания связей с участием -NH и -OH групп проявляются на частотах

3311 и 3372 см^{-1} (см. рис. 2, б, 1, 3 – симметричные колебания), 3342 , 3403 , 3563 см^{-1} (см.



рис. 2, б, 2, 4, б – валентные колебания) и 3472 см^{-1} (см. рис. 2, б, 5 – антисимметричные колебания), лежащих в высокочастотной области спектра.

На рис. 3 демонстрируется рассчитанная авторами статьи структура декстран сульфата и его ИК спектр (экспериментальный и рассчитанный). Экспериментальный спектр взят

из международной базы данных химических соединений и смесей SpectraBase [26]. Валентные колебания связей в декстран сульфате с участием -NH групп проявляются на частотах 3411 см^{-1} (см. рис. 3, б, 1 – симметричные колебания) и 3502 см^{-1} (см. рис. 3, б, 2 – антисимметричные колебания), что также соответствует высокочастотной области спектра.

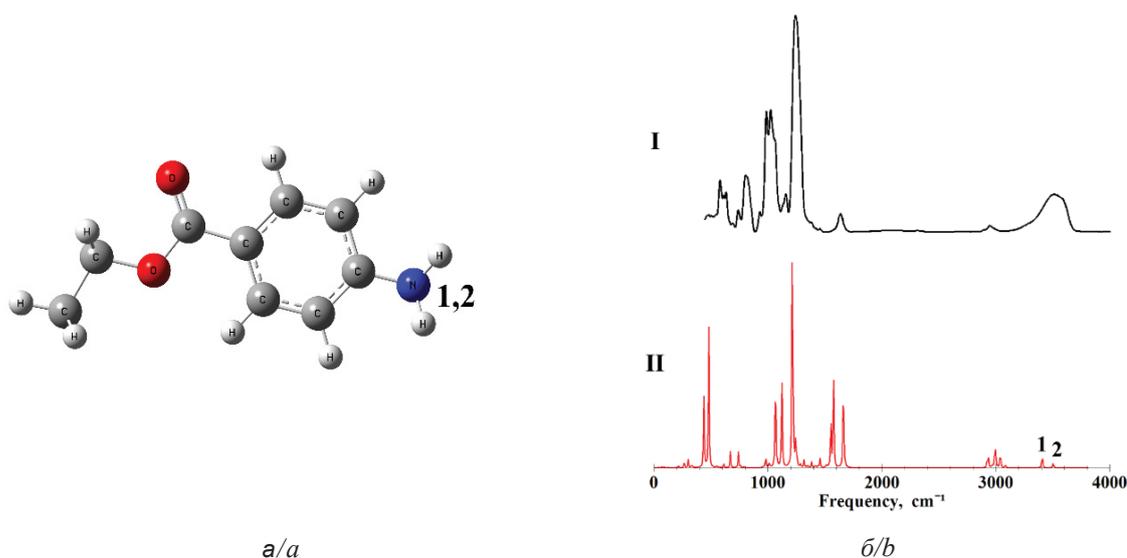


Рис. 3. Рассчитанная структура (а) и ИК спектры декстран сульфата (б, I – рассчитанный, II – экспериментальный, из международной базы данных химических соединений и смесей (SpectraBase) [26])
Fig. 3. Calculated structure (a) and IR spectra of dextran sulfate (b, I – calculated, II – experimental, from the international database of chemical compounds and mixtures (SpectraBase) [26])

Рассчитанные авторами статьи структуры и ИК спектры образующихся молекулярных комплексов показаны на рис. 4–7.

Сила образовавшихся водородных связей оценивалась по длине водородного мостика, сдвигу частоты валентных колебаний Н-связей в ИК спектрах молекулярного комплекса относительно ИК спектра отдельных молекул, а также по энергии связи. Как отмечается в [27], общепринятой термодимической мерой энергии водородной связи является приращение энтальпии $-\Delta H$, которая традиционно рассчитывается по эмпирической формуле Иогансена [27, 28]:

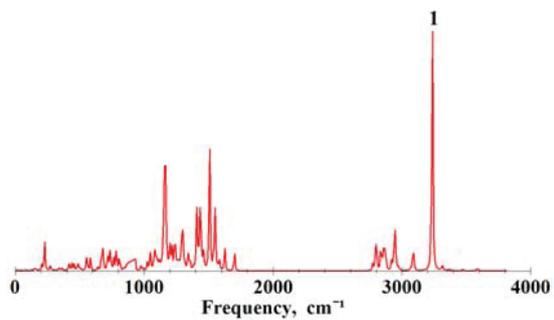
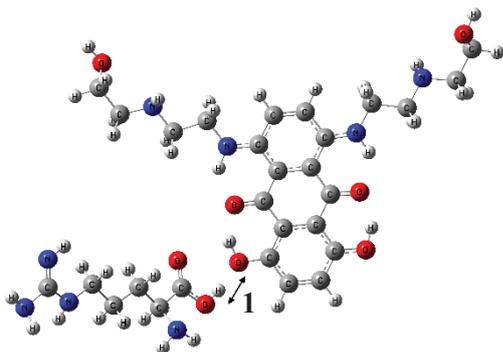
$$-\Delta H = 0.3 \times \sqrt{\Delta\nu - 40}, \quad (1)$$

где $\Delta\nu$ – величина частотного сдвига для валентных колебаний водородных связей (ΔH , ккал/моль, $\Delta\nu$, см^{-1}). Таким образом, в дальнейших оценках будем рассматривать приращение энтальпии $-\Delta H$ как количественное выражение энергии водородной связи.

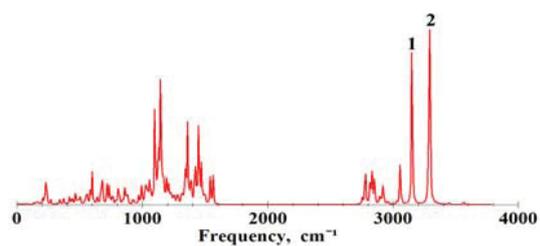
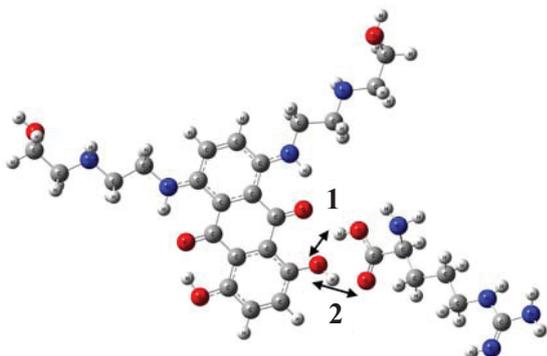
Сила образующихся водородных связей оценивалась в соответствии с классификацией, приведённой в [29], где сильными водородными связями считаются связи с энергией $14.34\text{--}28.65$ ккал/моль и длиной водородного мостика $2.2\text{--}2.5\text{ \AA}$, энергия средних связей лежит в диапазоне $3.82\text{--}14.43$ ккал/моль, а длина водородного мостика – $2.5\text{--}3.2\text{ \AA}$; у слабых связей энергия менее 2.87 ккал/моль, а длина водородного мостика – $3.2\text{--}4.0\text{ \AA}$.

Были рассмотрены различные возможности комплексообразования митоксантрона с полимерами. Расчеты показали, что, как для аргинина, так и для декстран сульфата, существуют несколько различных вариантов присоединения к молекуле митоксантрона.

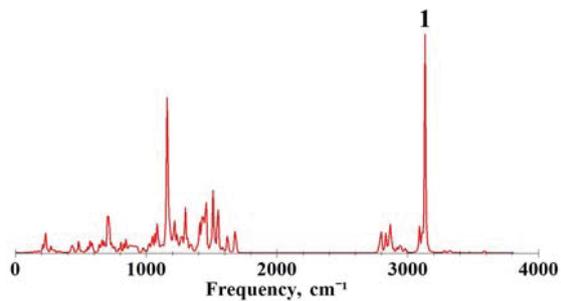
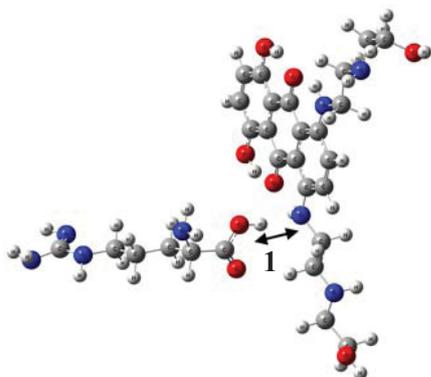
Рассчитанные авторами статьи структуры и ИК спектры для некоторых вариантов молекулярного комплекса митоксантрон–аргинин показаны на рис. 4, вычисленные параметры водородных связей приведены в табл. 1.



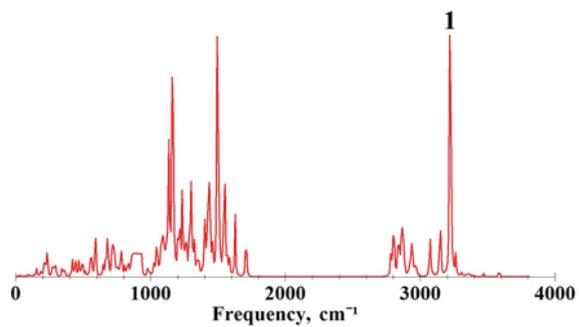
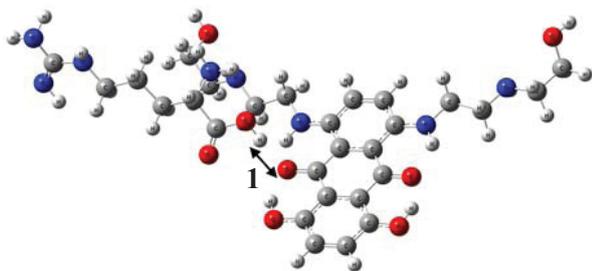
Вариант 1 / Case 1



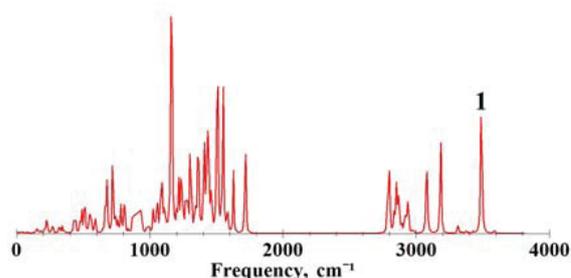
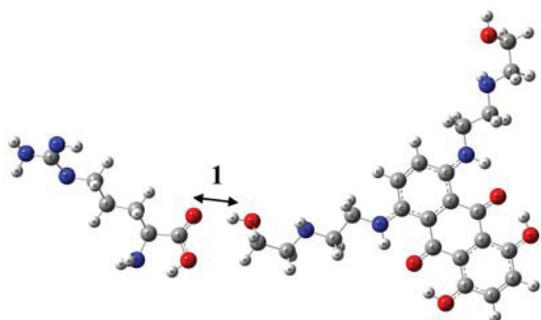
Вариант 2 / Case 2



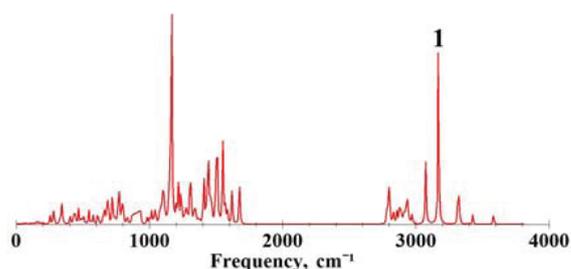
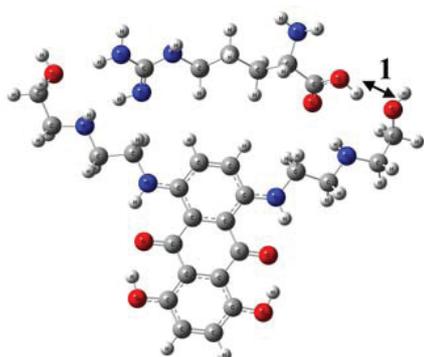
Вариант 3 / Case 3



Вариант 4 / Case 4



Вариант 5 / Case 5



Вариант 6 / Case 6

Рис. 4. Рассчитанные структуры и ИК спектры молекулярного комплекса митоксантрон – аргинин для шести вариантов
Fig. 4. Calculated structures and IR spectra of the molecular complex mitoxantrone – arginine for six variants

Таблица 1 / Table 1

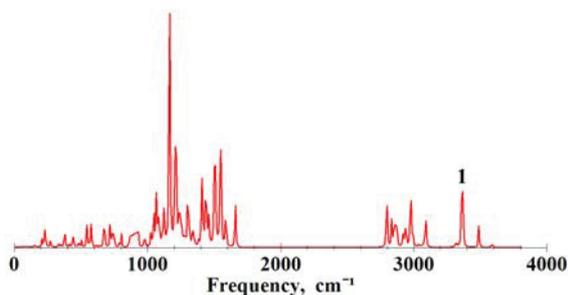
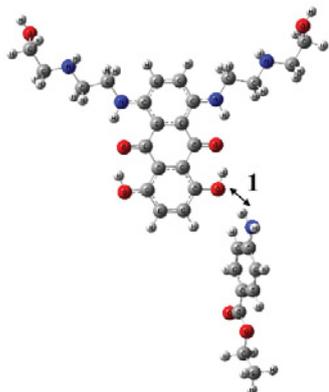
Рассчитанные параметры водородных связей молекулярного комплекса митоксантрон – аргинин для шести вариантов

Calculated parameters of hydrogen bonds of the molecular complex mitoxantrone – arginine for six variants

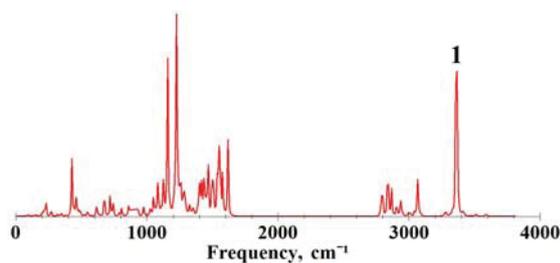
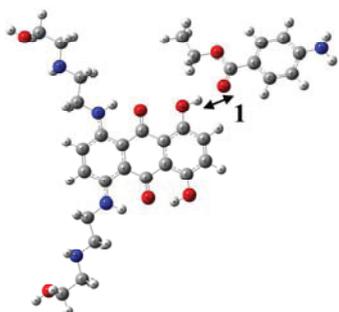
Номер варианта / Номер связи / Case number/ Bond number	Тип связи / Type bond	Длина Н-связи R , Å / H-length R , Å	Длина водородного мостика R_b , Å / Hydrogen bridge length R_b , Å	Частота ν , cm^{-1} / Frequency ν , cm^{-1}	Частотный сдвиг $\Delta\nu$, cm^{-1} / Frequency shift $\Delta\nu$, cm^{-1}	Энергия связи $-\Delta H$, ккал/моль / Bond energy $-\Delta H$, kCal/mole	Интенсивность I_{IR} , км/моль / Intensity, I_{IR} , km/mole
1/1	O-H...O	1.76	2.75	3238	325	5.06	2328
2/1	O-H...O	1.93	2.78	3150	413	5.79	1452
2/2	O-H...O	1.80	2.63	3295	262	4.46	2035
3/1	O-H...N	1.90	2.89	3135	428	5.90	1827
4/1	O-H...O	1.79	2.77	3221	342	5.21	1623
5/1	O-H...O	1.94	2.92	3488	109	2.49	732
6/1	O-H...O	1.78	2.75	3075	488	6.34	1173

Из шести рассчитанных вариантов комплексообразования митоксантрона с аргинином в большинстве вариантов образовывались сильные связи и связи средней силы, что говорит о ярко выраженном супрамолекулярном взаимодействии аргинина с митоксантроном.

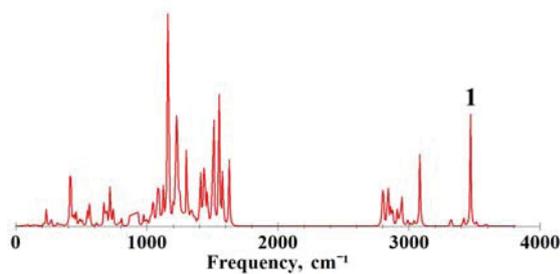
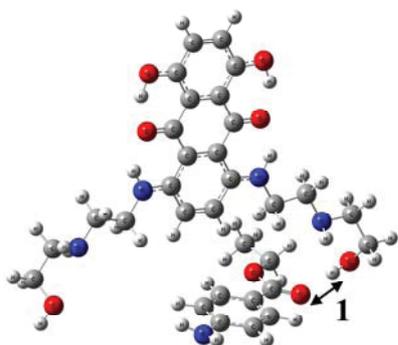
Рассчитанные авторами статьи структуры и ИК спектры для некоторых вариантов комплексообразования митоксантрона с декстран сульфатом показаны на рис. 5, вычисленные параметры водородных связей приведены в табл. 2.



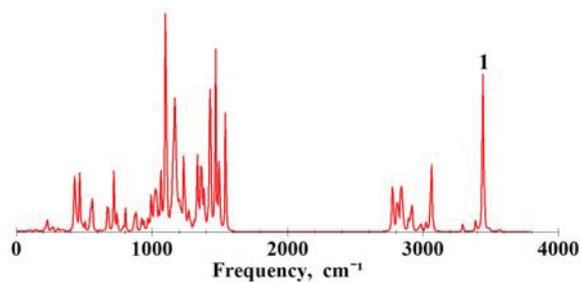
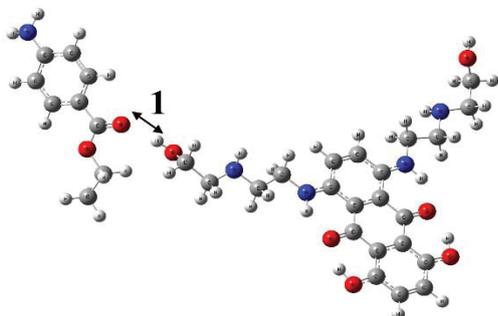
Вариант 1 / Case 1



Вариант 2 / Case 2



Вариант 3 / Case 3



Вариант 4 / Case 4

Рис. 5. Рассчитанные структуры и ИК спектры молекулярного комплекса митоксантрон – декстран сульфат для четырех вариантов

Fig. 5. Calculated structures and IR spectra of the molecular complex mitoxantrone – dextran sulfate for four variants



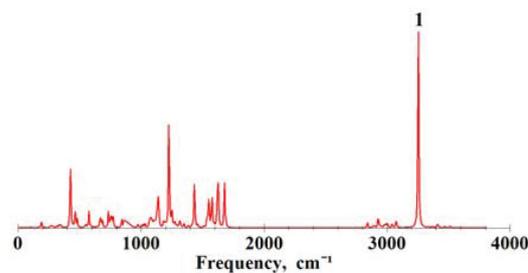
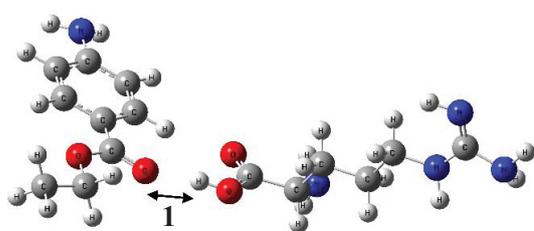
Таблица 2 / Table 2

Рассчитанные параметры водородных связей молекулярного комплекса митоксантрон – декстран сульфат для четырех вариантов
 Calculated parameters of hydrogen bonds of the molecular complex mitoxantrone – dextran sulfate for four variants

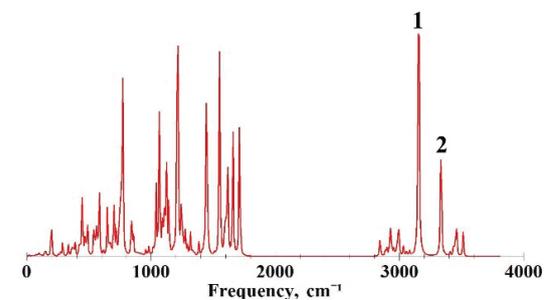
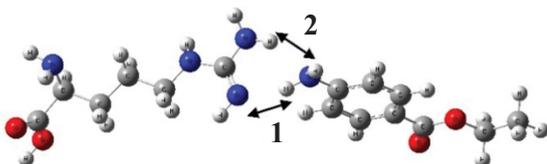
Номер варианта/ номер связи / Case number/ Bond number	Тип связи / Type bond	Длина Н-связи R , Å / H-length R , Å	Длина водородного мостика R_b , Å / Hydrogen bridge length R_b , Å	Частота ν , cm^{-1} / Frequency ν , cm^{-1}	Частотный сдвиг $\Delta\nu$, cm^{-1} / Frequency shift $\Delta\nu$, cm^{-1}	Энергия связи $-\Delta H$, ккал/моль / Bond energy $-\Delta H$, kCal/mole	Интенсивность I_{IR} , км/моль / Intensity, I_{IR} , km/mole
1/1	N-H...O	2.06	3.07	3367	44	0.6	1032
2/1	O-H...O	1.81	2,79	3359	198	3.77	2369
3/1	O-H...O	1.92	2.90	3471	126	2.78	553
4/1	O-H...O	1.88	2.85	3440	157	3.24	1975

Видно, что в молекулярном комплексе митоксантрон – декстран сульфат образуются в основном слабые и средние связи, близкие к слабым, и только в одном варианте – 2/1 – образовалась средняя связь.

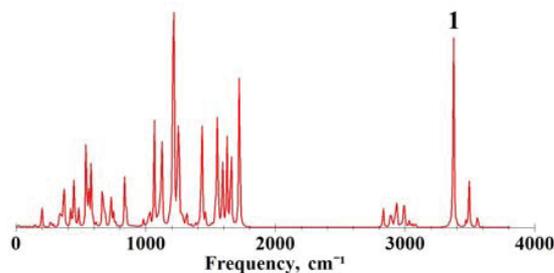
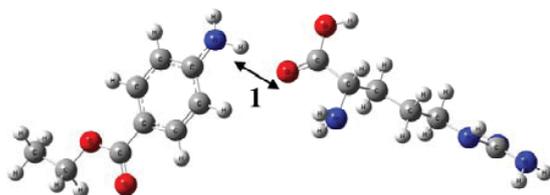
На рис. 6 представлены три варианта рассчитанных авторами статьи структур и ИК спектров молекулярного комплекса аргинин – декстран сульфат, вычисленные параметры водородных связей представлены в табл. 3.



Вариант 1 / Case 1



Вариант 2 / Case 2



Вариант 3 / Case 3

Рис. 6. Рассчитанные структуры и ИК спектры молекулярного комплекса аргинин – декстран сульфат для трех вариантов

Fig. 6. Calculated structures and IR spectra of the molecular complex arginine – dextran sulfate for three variants



Таблица 3 / Table 3

Рассчитанные параметры водородных связей молекулярного комплекса аргинин – декстран сульфат для трех вариантов

Calculated parameters of hydrogen bonds of the arginine – dextran sulfate molecular complex for three variants

Номер варианта/ номер связи / Case number/ Bond number	Тип связи / Type bond	Длина Н-связи R , Å / H-length R , Å	Длина водородного мостика R_b , Å / Hydrogen bridge length R_b , Å	Частота ν , cm^{-1} / Frequency ν , cm^{-1}	Частотный сдвиг $\Delta\nu$, cm^{-1} / Frequency shift $\Delta\nu$, cm^{-1}	Энергия связи $-\Delta H$, ккал/моль / Bond energy $-\Delta H$, kCal/mole	Интенсивность I_{IR} , км/моль / Intensity, I_{IR} , km/mole
1/1	O-H...O	1.76	2.73	3256	307	4.90	1698
2/1	N-H...N	1.97	2.95	3152	259	4.43	1124
2/2	N-H...N	2.30	3.21	3333	39	0.3	356
3/1	N-H...O	2.06	3.06	3376	35	0.6	512

Как видно из табл. 3, в этом случае образуются как связи средней силы (варианты 1/1 и 2/1), так и слабые связи (варианты 2/2 и 3/1).

На рис. 7 представлены два варианта рассчитанных структур и ИК спектров молекулярного комплекса митоксантрон – аргинин – декстран сульфат, вычисленные параметры водородных

связей представлены в табл. 4. Как показали расчёты, в первом варианте образовалась одна связь, близкая к сильным, и одна слабая связь (варианты 1/1 и 1/2 соответственно). Во втором варианте также образовалась одна сильная связь и одна слабая связь, близкая к средним (варианты 2/1 и 2/2).

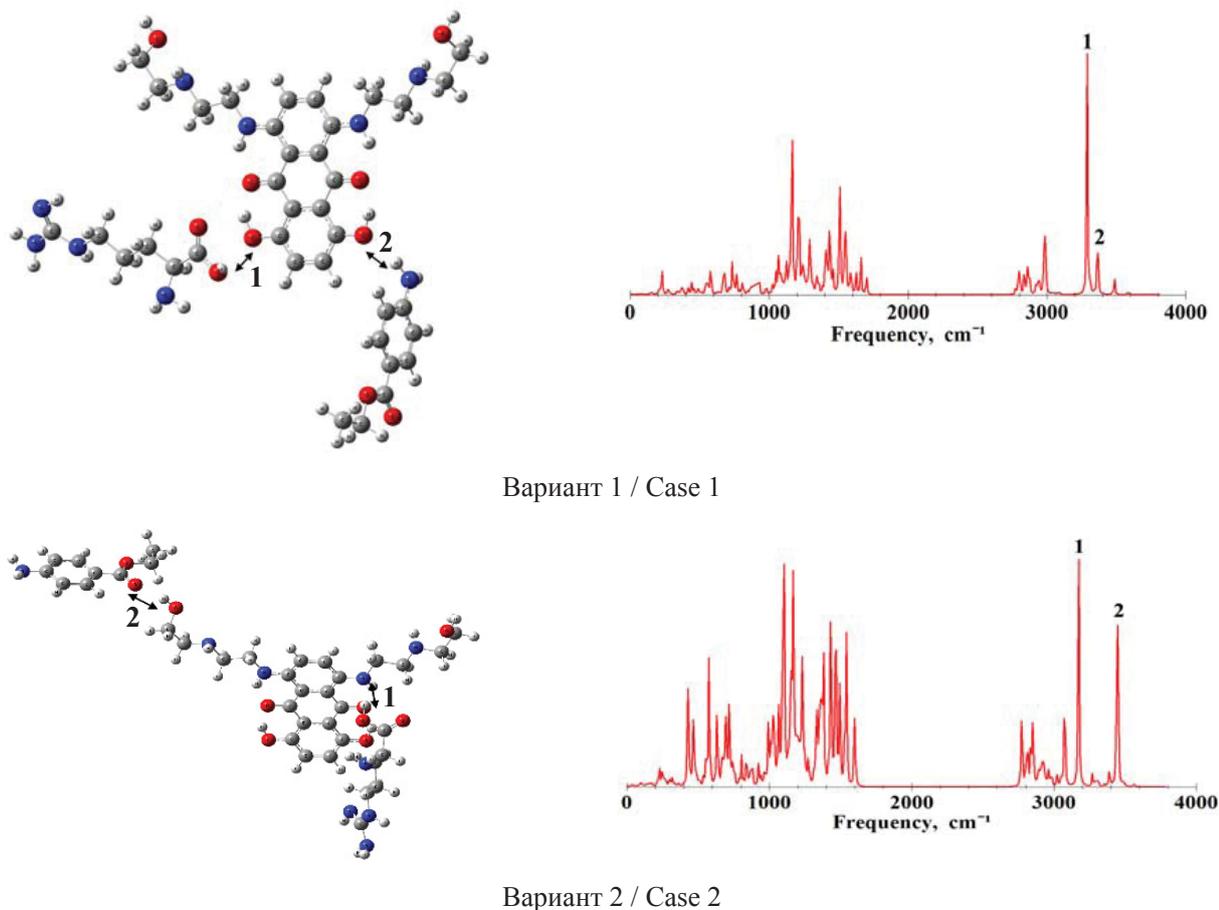


Рис. 7. Рассчитанные структуры и ИК спектры молекулярного комплекса митоксантрон – аргинин – декстран сульфат для двух вариантов

Fig. 7. Calculated structures and IR spectra of the molecular complex mitoxantrone – arginine – dextran sulfate for two variants



Таблица 4 / Table 4

Рассчитанные параметры водородных связей молекулярного комплекса митоксантрон – аргинин – декстран сульфат для двух вариантов
Calculated parameters of hydrogen bonds of the molecular complex mitoxantrone – arginine – dextran sulfate for two variants

Номер варианта/ номер связи / Case number/ Bond number	Тип связи / Type bond	Длина Н-связи R , Å / H-length R , Å	Длина водородного мостика R_b , Å / Hydrogen bridge length R_b , Å	Частота ν , см ⁻¹ / Frequency ν , cm ⁻¹	Частотный сдвиг $\Delta\nu$, см ⁻¹ / Frequency shift $\Delta\nu$, cm ⁻¹	Энергия связи $-\Delta H$, ккал/моль / Bond energy $-\Delta H$, kCal/mole	Интенсивность I_{IR} , км/моль / Intensity, I_{IR} , km/mole
1/1	O-H...O	1.79	2.76	3290	273	4.57	2009
1/2	N-H...O	2.06	3.07	3367	44	0.6	601
2/1	O-H...N	1.95	2.90	3175	388	5.59	930
2/2	O-H...O	1.88	2.83	3449	148	3.11	898

Полученные результаты говорят о том, что вещества полиэлектролитной капсулы могут достаточно долго удерживаться в состоянии молекулярного комплекса, что говорит не только об электростатическом, но и о супрамолекулярном взаимодействии слоёв капсулы. При взаимодействии митоксантрона с веществами капсулы-носителя, с одной стороны, имеется достаточно сильное комплексообразование с аргинином (связи 1/1 и 2/1), обуславливающее удержание лекарственного препарата внутри капсулы. С другой стороны, взаимодействие митоксантрона с декстран сульфатом слабое (связи 1/2 и 2/2), что может способствовать быстрому освобождению лекарства при биодеградации слоя полиаргинина.

Выводы

На основе результатов молекулярного моделирования различных вариантов комплексообразования митоксантрона с веществами полимерной капсулы полиаргинином и декстран сульфатом можно сделать вывод о том, что ведущую роль в доставке лекарств играет полиаргинин, обладающий достаточно сильным уровнем взаимодействия, чтобы удержать митоксантрон в капсуле. Это свойство хорошо заметно по образовавшимся многочисленным средним и сильным связям в комплексе аргинина с митоксантроном. Декстран сульфат, напротив, образует в основном слабые водородные связи – как с митоксантроном, так и с полиаргинином. Это свойство может быть объяснено тем, что он выполняет роль буферного вещества, которое не участвует в распространении лекарства в организме, но обеспечивает равномерное освобождение лекарства порциями в ходе распространения и постепенного растворения капсулы-носителя.

Список литературы

1. Nanotherapeutics : Drug Delivery Concepts in Nanoscience / ed. by A. Lamprecht. New York : CRC Press, Taylor and Francis Group, 2008. 292 p.
2. Gupta R. B., Kompella U. B. Nanoparticles Technology for Drug Delivery. New York : Taylor and Francis Group, 2006. 403 p.
3. Martinho N., Damge C., Reis C. P. Recent Advances in Drug Delivery Systems // Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology. 2011. Vol. 2, № 5. P. 510–526. <https://dx.doi.org/10.4236/jbnb.2011.225062>
4. Трушина Д. Б., Бурова А. С., Бородина Т. Н., Солдатов М. А., Ключко Т. Ю., Букреева Т. В. Термоиндуцированное сжатие капсул из комплекса «сульфат декстрана/полиаргинин» с магнитными наночастицами в составе оболочки // Коллоидный журнал. 2018. Т. 80, № 6. С. 738–744.
5. Sergeeva A. S., Gorin D. A., Volodkin D. V. Polyelectrolyte Microcapsule Arrayes : Preparation and Biomedical Applications // BioNanoScience. 2014. Vol. 4. P. 1–14.
6. Antipina M. N., Kiryukhin M. V., Skirtach A. G., Sukhorukov G. B. Micropackaging via Layer-by-Layer assembly : Microcapsules and microchamber arrays // International Materials Reviews. 2014. Vol. 59. P. 224–244.
7. Liu W., Wang X., Bai K., Lin M., Sukhorukov G. B., Wang W. Microcapsules functionalized with neuraminidase can enter vascular endothelial cells in vitro // Journal of the Royal Society Interface. 2014. Vol. 11. Article number 20141027. <https://dx.doi.org/10.1098/rsif.2014.1027>
8. Kim B. S., Park S. W., Hammond P. T. Hydrogen-bonding layer-by-layer-assembled biodegradable polymeric micelles as drug delivery vehicles from surfaces // ACS Nano. 2008. Vol. 2, № 2. P. 386–392. <https://doi.org/10.1021/nl700408z>
9. Shchukin D. G., Patel A. A., Sukhorukov G. B., Lvov Y. M. Nanoassembly of biodegradable microcapsules for DNA encasing // Journal of the American Chemical Society. 2004. Vol. 126, № 11. P. 3374–3375. <https://doi.org/10.1021/ja036952x>
10. Navolokin N. A., German S. V., Bucharskaya A. B., Godage O. S., Zuev V. V., Maslyakova G. N., Pyataev N. A.,



- Zamyshliaev P. S., Zharkov M. N., Terentyuk G. S., Gorin D. A., Sukhorukov G. B. Systemic Administration of Polyelectrolyte Microcapsules : Where Do They Accumulate and When? *In Vivo and Ex Vivo Study // Nanomaterials*. 2018. Vol. 8, № 10. Article number 812. <https://doi.org/10.3390/nano8100812>
11. Sindeeva O. A., Verkhovskii R. A., Abdurashitov A. S., Voronin D. V., Gusliakova O. I., Kozlova A. A., Mayorova O. A., Ermakov A. V., Lengert E. V., Navolokin N. A., Tuchin V. V., Gorin D. A., Sukhorukov G. B., Bratashov D. N. Effect of Systemic Polyelectrolyte Microcapsule Administration on the Blood Flow Dynamics of Vital Organs // *ACS Biomaterials Science and Engineering*. 2020. Vol. 6, № 1. P. 389–397. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.9b01669>
 12. Inozemtseva O. A., Voronin D. V., Petrov A. V., Petrov V. V., Lapin S. A., Kozlova A. A., Bratashov D. N., Zakharevich A. M., Gorin D. A. Disruption of Polymer and Composite Microcapsule Shells under High-Intensity Focused Ultrasound // *Colloid Journal*. 2018. Vol. 80, № 6. P. 771–782. <https://doi.org/10.1134/S1061933X19010071>
 13. Kopach O., Pavlov A. M., Sindeeva O. A., Sukhorukov G. B., Rusakov D. A. Biodegradable Microcapsules Loaded with Nerve Growth Factor Enable Neurite Guidance and Synapse Formation // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13. Article number 25. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010025>
 14. Prikhozhdenko E. S., Gusliakova O. I., Kulikov O. A., Mayorova O. A., Shushunova N. A., Abdurashitov A. S., Bratashov D. N., Pyataev N. A., Tuchin V. V., Gorin D. A., Sukhorukov G. B., Sindeeva O. A. Target delivery of drug carriers in mice kidney glomeruli via renal artery. Balance between efficiency and safety // *Journal of Controlled Release*. 2021. Vol. 329. P. 175–190. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.11.051>
 15. Bruni R., Possenti P., Bordignon C., Li M., Ordanini S., Messa P. Ultrasmall polymeric nanocarriers for drug delivery to podocytes in kidney glomerulus // *Journal of Controlled Release*. 2017. Vol. 255. P. 94–107. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.04.005>
 16. Enache M., Toader A. M., Enache M. I. Mitoxantrone-Surfactant Interactions : A Physicochemical Overview // *Molecules*. 2016. Vol. 21, № 10. Article number 1356. <https://doi.org/10.3390/molecules21101356>
 17. Nieth C., Lage H. Induction of the ABC-Transporters Mdr1/P-gp (Abcb1), Mrp1 (Abcc1), and Bcrp (Abcg2) during establishment of multidrug resistance following exposure to mitoxantrone // *Journal of Chemotherapy*. 2005. Vol. 17, № 2. P. 215–223. <https://doi.org/10.1179/joc.2005.17.2.215>
 18. Кон В. Электронная структура вещества – волновые функции и функционалы плотности // *Успехи физических наук*. 2002. Т. 172, № 3. С. 336–348.
 19. Becke A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // *Journal of Chemical Physics*. 1993. Vol. 98, № 7. Article number 5648. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
 20. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Montgomery J. A., Vreven Jr. T., Kudin K. N., Burant J. C., Millam J. M., Iyengar S. S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G. A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J. E., Hratchian H. P., Cross J. B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Ayala P. Y., Morokuma K., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Zakrzewski V. G., Dapprich S., Daniels A. D., Strain M. C., Farkas O., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cui Q., Baboul A. G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M. A., Peng C. Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong W., Gonzalez C., Pople J. A. Gaussian 03, Revision B.03. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003. 302 p.
 21. Avogadro – Free cross-platform molecular editor – Avogadro. Funding for the Avogadro manual was provided by the University of Pittsburgh Department of Chemistry. Pittsburgh, Pennsylvania, 2015. URL: <https://avogadro.cc/> (дата обращения: 10.10.2021).
 22. Программа графической визуализации результатов численного моделирования на основе методов квантовой механики : св-во о гос. регистрации программы для ЭВМ 2015616290 Рос. Федерация / А. Н. Бокарев, И. Л. Пластун ; правообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю. А.» (СГТУ имени Гагарина Ю. А.). № 2015612953 ; заявл. 13.04.15 ; зарегистр. 05.06.15, Бюл. № 1. 1 с.
 23. Plastun I. L., Bokarev A. N., Zakharov A. A., Naumov A. A. Supramolecular interaction of modified nanodiamonds, biomolecules and drugs : Molecular modeling // *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures*. 2020. Vol. 28, № 3. P. 183–190. <https://doi.org/10.1080/1536383X.2019.1686618>
 24. Toh T. B., Lee D.-K., Hou W., Abdullah L. N., Nguyen J., Ho D., Chow E. K.-H. Nanodiamond–Mitoxantrone Complexes Enhance Drug Retention in Chemoresistant Breast Cancer Cells // *Molecular Pharmaceutics*. 2014. Vol. 11, № 8. P. 2683–2691. <https://doi.org/10.1021/mp5001108>
 25. SpectraBase. URL: <https://spectrabase.com/spectrum/1at2yD3X1YB> (дата обращения: 26.08.2021).
 26. SpectraBase. URL: <https://spectrabase.com/spectrum/1E2d4WwETI5> (дата обращения: 26.08.2021).
 27. Иогансен А. В. Инфракрасная спектроскопия и спектральное определение энергии водородной связи // *Водородная связь / отв. ред. Н. Д. Соколов. М. : Наука, 1981. С. 112–155.*
 28. Бабков Л. М., Пучковская Г. А., Макаренко С. П., Гаврилко Т. А. ИК спектроскопия молекулярных кристаллов с водородными связями. Киев : Наукова думка, 1989. 160 с.
 29. Стив Дж. В., Этвуд Дж. Л. Супрамолекулярная химия : в 2 т. М. : Академкнига, 2007. Т. 1. 479 с.



References

- Lamprecht A., ed. *Nanotherapeutics: Drug Delivery Concepts in Nanoscience*. New York, CRC Press, Taylor and Francis Group, 2008. 292 p.
- Gupta R. B., Kompella U. B. *Nanoparticles Technology for Drug Delivery*. New York, Taylor and Francis Group, 2006. 403 p.
- Martinho N., Damge C., Reis C. P. Recent Advances in Drug Delivery Systems. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 2011, vol. 2, no. 5, pp. 510–526. <http://dx.doi.org/10.4236/jbnb.2011.225062>
- Trushina D. B., Burova A. S., Borodina T. N., Soldatov M. A., Klochko T. Yu., Bukreeva T. V. Thermally induced compression of capsules from the dextran sulfate/polyarginin complex with magnetic nanoparticles in the shell. *Kolloidnyy jurnal [Colloid Journal]*, 2018, vol. 80, no. 6, pp. 738–744 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S0023291218060186>
- Sergeeva A. S., Gorin D. A., Volodkin D. V. Polyelectrolyte Microcapsule Arrayes : Preparation and Biomedical Applications. *BioNanoScience*, 2014, vol. 4, pp. 1–14.
- Antipina M. N., Kiryukhin M. V., Skirtach A. G., Sukhorukov G. B. Micropackaging via Layer-by-Layer assembly: Microcapsules and microchamber arrays. *International Materials Reviews*, 2014, vol. 59, pp. 224–244.
- Liu W., Wang X., Bai K., Lin M., Sukhorukov G. B., Wang W. Microcapsules functionalized with neuraminidase can enter vascular endothelial cells *in vitro*. *Journal of the Royal Society Interface*, 2014, vol. 11, article number. 20141027. <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2014.1027>
- Kim B. S., Park S. W., Hammond P. T. Hydrogen-bonding layer-by-layer-assembled biodegradable polymeric micelles as drug delivery vehicles from surfaces. *ACS Nano*, 2008, vol. 2, no. 2, pp. 386–392. <https://doi.org/10.1021/nn700408z>
- Shchukin D. G., Patel A. A., Sukhorukov G. B., Lvov Y. M. Nanoassembly of biodegradable microcapsules for DNA encasing. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, vol. 126, no. 11. P. 3374–3375. <https://doi.org/10.1021/ja036952x>
- Navolokin N. A., German S. V., Bucharskaya A. B., Godage O. S., Zuev V. V., Maslyakova G. N., Pyataev N. A., Zamyshliaev P. S., Zharkov M. N., Terentyuk G. S., Gorin D. A., Sukhorukov G. B. Systemic Administration of Polyelectrolyte Microcapsules: Where Do They Accumulate and When? *In Vivo and Ex Vivo Study*. *Nanomaterials*, 2018, vol. 8, no. 10, article number 812. <https://doi.org/10.3390/nano8100812>
- Sindeeva O. A., Verkhovskii R. A., Abdurashitov A. S., Voronin D. V., Gusliakova O. I., Kozlova A. A., Mayorova O. A., Ermakov A. V., Lengert E. V., Navolokin N. A., Tuchin V. V., Gorin D. A., Sukhorukov G. B., Bratashov D. N. Effect of Systemic Polyelectrolyte Microcapsule Administration on the Blood Flow Dynamics of Vital Organs. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 2020, vol. 6, no. 1, pp. 389–397. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.9b01669>
- Inozemtseva O. A., Voronin D. V., Petrov A. V., Petrov V. V., Lapin S. A., Kozlova A. A., Bratashov D. N., Zakharevich A. M., Gorin D. A. Disruption of Polymer and Composite Microcapsule Shells under High-Intensity Focused Ultrasound. *Colloid Journal*, 2018, vol. 80, no. 6, pp. 771–782. <https://doi.org/10.1134/S1061933X19010071>
- Kopach O., Pavlov A. M., Sindeeva O. A., Sukhorukov G. B., Rusakov D. A. Biodegradable Microcapsules Loaded with Nerve Growth Factor Enable Neurite Guidance and Synapse Formation. *Pharmaceutics*, 2021, vol. 13, article number 25. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010025>
- Prikhozhdenko E. S., Gusliakova O. I., Kulikov O. A., Mayorova O. A., Shushunova N. A., Abdurashitov A. S., Bratashov D. N., Pyataev N. A., Tuchin V. V., Gorin D. A., Sukhorukov G. B., Sindeeva O. A. Target delivery of drug carriers in mice kidney glomeruli via renal artery. Balance between efficiency and safety. *Journal of Controlled Release*, 2021, vol. 329, pp. 175–190. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.11.051>
- Bruni R., Possenti P., Bordignon C., Li M., Ordanini S., Messa P. Ultrasmall polymeric nanocarriers for drug delivery to podocytes in kidney glomerulus. *Journal of Controlled Release*, 2017, vol. 255, pp. 94–107. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.04.005>
- Enache M., Toader A. M., Enache M. I. Mitoxantrone-Surfactant Interactions: A Physicochemical Overview. *Molecules*, 2016, vol. 21, no. 10, article number 1356. <https://doi.org/10.3390/molecules21101356>
- Nieth C., Lage H. Induction of the ABC-Transporters Mdr1/P-gp (Abcb1), Mrp1 (Abcc1), and Bcrp (Abcg2) during establishment of multidrug resistance following exposure to mitoxantrone. *Journal of Chemotherapy*, 2005, vol. 17, no. 2, pp. 215–223. <https://doi.org/10.1179/joc.2005.17.2.215>
- Kohn W. Nobel Lecture: Electronic structure of matter – wave functions and density functionals. *Rev. Mod. Phys.*, 1999, vol. 71, no. 5, pp. 1253. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.71.1253>
- Becke A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *Journal of Chemical Physics*, 1993, vol. 98, no. 7. article number 5648. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
- Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Montgomery J. A., Vreven Jr. T., Kudin K. N., Burant J. C., Millam J. M., Iyengar S. S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G. A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H. P., Cross J. B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Zakrzewski V. G., Dapprich S., Daniels A. D., Strain M. C., Farkas O., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cui Q., Baboul A. G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M. A.,



- Peng C. Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong W., Gonzalez C., Pople J. A. *Gaussian 03, Revision B.03*. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003. 302 p.
21. *Avogadro – Free cross-platform molecular editor – Avogadro*. Funding for the Avogadro manual was provided by the University of Pittsburgh Department of Chemistry. Pittsburgh, Pennsylvania, 2015. Available at: <https://avogadro.cc/> (accessed 10 October 2021).
 22. Bokarev A. N., Plastun I. L. Program for graphical visualization of numerical simulation results based on quantum mechanics methods. Certificate of state registration of a computer program 2015616290 Russian Federation; copyright holder Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Saratov State Technical University named after Gagarin Yu. A.” (SSTU named after Gagarin Yu. A.). No. 2015612953; declared. 13 April 2015; registered 05 June 2015. Bull. № 1. 1 p.
 23. Plastun I. L., Bokarev A. N., Zakharov A. A., Naumov A. A. Supramolecular interaction of modified nanodiamonds, biomolecules and drugs: Molecular modeling. *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures*, 2020, vol. 28, no. 3, pp. 183–190. <https://doi.org/10.1080/1536383X.2019.1686618>
 24. Toh T. B., Lee D.-K., Hou W., Abdullah L. N., Nguyen J., Ho D., Chow E. K.-H. Nanodiamond–Mitoxantrone Complexes Enhance Drug Retention in Chemoresistant Breast Cancer Cells. *Molecular Pharmaceutics*, 2014, vol. 11, no. 8, pp. 2683–2691. <https://doi.org/10.1021/mp5001108>
 25. *SpectraBase*. Available at: <https://spectrabase.com/spectrum/1at2yD3X1YB> (accessed 26 August 2021).
 26. *SpectraBase*. Available at: <https://spectrabase.com/spectrum/1E2d4WwETI5> (accessed 26 August 2021).
 27. Iogansen A. V. Infrared spectroscopy and spectral determination of hydrogen bond energy. In: Sokolov N. D., ed. *Hydrogen bond*. Moscow, Nauka Publ., 1981, pp. 112–155 (in Russian).
 28. Babkov L. M., Puchkovskaya G. A., Makarenko S. P., Gavrilko T. A. *IK spektroskopii molekuliarnukh kristallov s vodorodnymi svyaziami* [IR Spectroscopy of Molecular Crystals with Hydrogen Bonds]. Kiev, Naukova dumka Publ., 1989. 169 p. (in Russian).
 29. Steed J. W., Atwood J. L. *Supramolecular Chemistry*. 2nd ed. New York, John Wiley and Sons, 2009. 1002 p.

Поступила в редакцию 17.08.2021, после рецензирования 11.10.2021, принята к публикации 15.10.2021
Received 17.08.2021, revised 11.10.2021, accepted 15.10.2021