Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации
Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тверской государственный университет»

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ИЗУЧЕНИЯ КЛАСТЕРОВ,
НАНОСТРУКТУР
И НАНОМАТЕРИАЛОВ**

**PHYSICAL AND CHEMICAL ASPECTS
OF THE STUDY OF CLUSTERS,
NANOSTRUCTURES AND
NANOMATERIALS**

**FIZIKO-HIMIČESKIE ASPEKTY
IZUČENIÂ KLASTEROV,
NANOSTRUKTUR I NANOMATERIALOV**

выпуск 13

ТВЕРЬ 2021

УДК 620.22:544+621.3.049.77+539.216.2:537.311.322: 530.145

ББК Ж36:Г5+В379

Ф50

Рецензирование статей осуществляется на основании Положения о рецензировании статей и материалов для опубликования в журнале «Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов».

Официальный сайт издания в сети Интернет:

<https://www.physchemaspects.ru>

Ф50 Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов [Текст]. – Тверь: Издательство Тверского государственного университета, 2021. – Вып. 13. – 956 с.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций, свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-47789 от 13.12.2011.

Издание составлено из оригинальных статей, кратких сообщений и обзоров теоретического и экспериментального характера, отражающих результаты исследований в области изучения физико-химических процессов с участием кластеров, наноструктур и наноматериалов физики, включая межфазные явления и нанотермодинамику. Журнал предназначен для научных и инженерно-технических работников, преподавателей ВУЗов, студентов и аспирантов. Издание подготовлено на кафедре общей физики Тверского государственного университета.

Переводное название: Physical and chemical aspects of the study of clusters, nanostructures and nanomaterials

Транслитерация названия: Fiziko-himičeskie aspekty izučeniâ klasterov, nanostruktur i nanomaterialov

УДК 620.22:544+621.3.049.77+539.216.2:537.311.322: 530.145

ББК Ж36:Г5+В379

Print ISSN 2226-4442

Online ISSN 2658-4360

© Коллектив авторов, 2021

© Тверской государственнй университет, 2021

УДК 541.49: 544.183.2

Оригинальная статья

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫХ НАНОСТРУКТУР НА ОСНОВЕ ГЕПАРИНА И ЛАНТАНОИДОВ

М.И. Скобин, М.А. Феофанова, Т.В. Крюков
ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет»
170002, Россия, Тверь, Садовый пер., 35
Skobin.MI@tversu.ru

DOI: 10.26456/pcascnn/2021.13.513

Аннотация: Исследование синтетических и природных материалов пригодных для создания наноносителей и их модификация обеспечит прорыв в лечении многих заболеваний. Хорошим выбором для создания наноносителей являются гликозаминогликаны (гепарин и его производные), благодаря их уникальным биологическим и физико-химическим особенностям. Формирование композиций было исследовано методом pH -метрического титрования при 37 °С на фоне 0,15 М NaCl. С использованием программы NewDALSFEK определены значимые формы и химические равновесия. В диапазоне pH от 2,7 до 5 образуется комплекс вида $\{[LnHep]\}_n$, где Hep^{3-} – мономерное звено макромолекулы гепарина. Получены данные об устойчивости нанокомпозиций: $lg\beta[PrHep] = 4,27 \pm 0,04$, $lg\beta[SmHep] = 4,28 \pm 0,03$, $lg\beta[EuHep] = 4,28 \pm 0,03$. Методом M06-HF в сочетании с базисным набором CSDZ+* выполнено квантово-химическое моделирование комплексов.

Ключевые слова: гепарин, лантаноиды, константа устойчивости, квантово-химическое моделирование, антикоагулянты, метод Хартри-Фока.

1. Введение

С начала XXI века прикладываются значительные усилия в области изучения биологических нанообъектов (молекулы белков, нуклеиновых кислот (ДНК, РНК) и полисахаридов). Они участвуют в формировании мембранных каналов, рецепторов и переносчиков; систем внутриклеточной сигнализации, молекулярных машин для синтеза, упаковки и утилизации белков и нуклеиновых кислот, внутриклеточного транспорта и движения клеток. Конфигурация таких молекул и принципы их работы представляют непочатый край для конструирования новых наноустройств [1].

В настоящей работе представлены результаты исследования комплексообразования представителей редкоземельных элементов (РЗЭ), в частности, празеодима, самария и европия с гепарином (H_3Hep – полисахарид, относящийся к группе гликозаминогликанов, мономерное звено которого представляет собой дисахарид уроновая кислота–(1 → 4)-D-глюкозамин) [2]. Большое количество катион-связывающих центров (сульфатные, сульфамидные, гидроксильные и карбоксильные группы, а также гликозидные атомы кислорода) и их стереохимическое расположение позволяет осуществлять комплексное координационное хелатирование

широкого ряда неорганических и органических катионов. Связываясь с гепарином, эти вещества могут менять свою активность (например, усиливая или ослабляя свои типичные эффекты), или кардинально изменять свои функции [3, 4].

Существуют достаточное количество работ, связанных с исследованием противоопухолевых свойств гепарина и производных наногепарина. Например, существуют исследования, что гепарансульфат / гепарин и наночастицы гепарина могут быть использованы, как инструмент таргетинга опухоли при лечении рака груди [5]. Относительно большое количество исследований сосредоточено на исследовании композиций гепарина с различными наночастицами, в которых он выполняет функцию транспортировки и биосовместимости, а также визуализацию новообразований [6-8]. Гепарин широко используется в фармакологии, в качестве средства, ингибирующего все фазы свертывания крови [9]. Поскольку соли лантаноидов также обладают антикоагулянтным действием, предполагается, что композиции лантаноидов с гепарином могут обладать повышенной фармакологической активностью вследствие синергизма компонентов. На примере исследования комплексов гепарина с тербием установлено, что в процессе конкурентного комплексообразования ионов РЗЭ и кальция с белками, ответственными за свертывание крови, возрастает антикоагулянтная активность препарата [10].

2. Экспериментальная часть

Для экспериментов использовали фармакологический раствор натриевой соли гепарина $\{Na_3Hep\}_n$ («Белмедпрепараты», Республика Беларусь) содержащий 38,5 г/л гепарина. Растворы хлоридов празеодима (III), самария (III) и европия (III) готовили из навесок солей $PrCl_3 \cdot 6H_2O$, $SmCl_3 \cdot 6H_2O$, $EuCl_3 \cdot 6H_2O$ соответственно (Центр технологий «Лантан», Россия) квалификации «х.ч.» и стандартизировали методом комплексонометрического титрования с ксиленоловым оранжевым [11]. Измерение значений pH проводили с помощью иономера И-160МП, укомплектованного измерительным комбинированным электродом ЭСЛК-01.7 «Аквилон» и автоматическим термокомпенсатором ТКА-1000.1. Точность измерения $pH \pm 0,01$. Для поддержания температуры 37 °С использовали ультратермостат UTU-2/77.

3. Результаты и их обсуждение

Образование композиций в системах $Ln^{3+} - Hep^{3-} - H_2O$ ($Ln^{3+} : Pr^{3+}, Sm^{3+}, Eu^{3+}$) исследовали методом pH-метрического титрования. Раствор, содержащий $1,26 \cdot 10^{-4}$ – $1,26 \cdot 10^{-4}$ моль $LnCl_3$ и $\{Na_3Hep\}_n$ на фоне

0,15 моль/л титровали 0,05 N раствором HCl . При этом, традиционно [12] принимали во внимание, что каждое мономерное дисахаридное звено макромолекулы гепарина ведет себя как обычный низкомолекулярный анион.

На основе pH -метрических данных, литературного обзора и математического моделирования были составлены компонентные матрицы, пример такой матрицы представлен в Таблице 1. Стоит подчеркнуть тот факт, что учитывается только одна константа протонирования Hep^{3-} , соответствующая протонированию карбоксилатной группы.

Таблица 1. Компонентная матрица системы: $Ln^{3+} - Hep^{3-} - H_2O$.

№	Комплексная форма	$lg(\beta_i)$	H^+	Ln^{3+}	Hep^{3-}
1	H^+	0	1	0	0
2	Ln^{3+}	0	0	1	0
3	Hep^{3-}	0	0	0	1
4	OH^-	-13,5	-1	0	0
6	$[HHep]^{2-}$	$3,84 \pm 0,04$	1	0	1
7	$[LnHep]$	$lg\beta$	0	1	1

При исследовании процессов комплексообразования исходили из того, что в образующихся соединениях отношение количеств веществ ионов металла и лиганда вряд ли будет отличным от 1:1 по следующим причинам: имеющиеся в литературе сведения указывают именно на это отношение компонентов в случае взаимодействия с трехзарядными катионами [13]; при титровании систем, содержащих избыток ионов металла по отношению к лиганду, наблюдали выпадение нежелательных осадков гидроокисей.

В исследуемых системах гомогенность сохранялась в небольшом интервале pH от 2 до $\approx 6,5$. При достижении критической величины pH гомогенность раствора нарушалась, показания pH -метра не устанавливались в течение длительного времени (несколько недель), причиной этого был медленный гидролиз лантаноидов. Для точности результатов при моделировании были отброшены несколько крайних значений в более щелочной области.

Константы протонирования рассчитывали из усредненной кривой. В результате расчета получены следующие значения $lg\beta$: для $lg\beta[PrHep] = 4,27 \pm 0,04$, для $lg\beta[SmHep] = 4,28 \pm 0,03$ и для $lg\beta[EuHep] = 4,28 \pm 0,03$. Невысокие значения $lg\beta$ объясняются тем, что мономерное звено гепарина хоть и имеет высокую дентатность, однако она обеспечивается карбоксилатной, сульфатной и сульфаминатной группами, из которых все

кроме карбоксильной группы обладают относительно слабыми координационными возможностями, а также ограничены стерическим фактором. С другой стороны хоть и доказано, что лантаниды могут образовывать частично ковалентную координационную связь, но преимущественно преобладает ионный характер ввиду электронного строения f -элементов [14].

Во всех случаях для форм $[LnHep]$ в интервале pH 2,7–4,7 наблюдаются монотонно возрастающие концентрационные кривые, переходящие в плато при $pH \approx 4,5$ (пример системы, содержащей ионы празеодима, представлен на рис. 1).

Рис. 1. Типовая концентрационная диаграмма для системы $Pr^{3+} - Hep^{3-} - H_2O$.

Для значения $lg\beta$ комплексов $[PrHep]$ имеются литературные данные [15]: $6,11 \pm 0,14$. Такое различие в значениях $lg\beta[PrHep]$ может быть объяснено более высокой степенью сульфатированности мономерного звена гепарина, что, соответственно, влечет за собой и увеличение основности. Авторы работы [15] утверждают, что комплексообразование идет в полимерной матрице, что также увеличивает устойчивость структуры. Кроме того, к завышенному значению $6,11 \pm 0,14$ могло привести использование потенциометрических данных, снятых в диапазоне pH от 6 до 10, где параллельно с комплексообразованием будет протекать конкурирующая реакция гидролиза празеодима.

Для выявления молекулярного строения комплексов нами выполнен расчет координационных соединений трехвалентных ионов лантаноидов с трехосновным мономерным звеном гепарина при соотношении $M:L$ равном 1:1. Для оптимизации комплексного мономерного звена $[PrHep]$ (рис. 2)

пользовались методом DFT/M06-HX с базисным набором CSDZ*+, обеспечивающим учет поляризационной и диффузионной функций для всех атомов, кроме водорода.

Рис. 2. Молекулярное строение комплекса $[PrHep]$ по данным расчета методом DFT. Атомы химических элементов, входящие в структуру комплекса имеют следующее цветовое обозначение: черный – углерод, белый – водород, красный – кислород, желтый – сера, синий – азот, розовый – празеодим.

Таблица 2. Угловые геометрические характеристики.

Углы, °	Наноконпозиция $[LnHep]$		
	$[PrHep]$	$[SmHep]$	$[EuHep]$
$O(1)-Ln-O(2)$	52,9	54,1	54,5
$O(1)-Ln-O(3)$	101,9	102,6	102
$O(1)-Ln-O(4)$	122,7	126,4	124,6
$O(1)-Ln-O(5)$	137,9	134,1	137,5
$O(2)-Ln-O(3)$	132,8	138	137
$O(2)-Ln-O(4)$	69,8	72,3	70,1
$O(2)-Ln-O(5)$	126,4	126,8	126,6
$O(3)-Ln-O(4)$	119,2	120,2	120,7
$O(3)-Ln-O(5)$	99,4	94,9	95,4
$O(4)-Ln-O(5)$	74,9	75,7	74,9

Основные углы, характеризующие положение атома металла относительно лиганда представлены в Таблице 2 (номера атомов кислорода

взяты с рис. 2). Дисперсия величин углов для всех трех наноконпозиций невелика и свидетельствует о большом влиянии стерического фактора при формировании комплексов.

Как следует из расчетов, мономерное анионное звено гепарина в составе координационных соединений является полидентатным лигандом и координируется ионами металла через атомы кислорода карбоксилатной, гидроксильной, сульфатной и аминосульфатной групп.

В Таблице 3 уменьшение значений длин связей в композициях от $[PrHep]$ к $[EuHep]$ адекватно коррелирует с ростом их констант устойчивости, тем самым, являясь дополнительным подтверждением роста устойчивости исследуемых наноконпозиций.

По данным квантово-химического моделирования средний диаметр комплексного мономерного звена должен составлять $\approx 0,6$ нм, что в дополнение к относительно невысокой устойчивости композиций и низкой токсичности биополимера гепарина позволит применять их в качестве биологических нанобъектов, выполняющих транспортную функцию.

Таблица 3. Длины связей между кислородными центрами мономерного звена гепарина и ионом лантаноида.

Длины связей, Å	Наноконпозиция $[LnHep]$		
	$[PrHep]$	$[PrHep]$	$[PrHep]$
$Ln-O(1)$	2,43	2,43	2,33
$Ln-O(2)$	2,51	2,41	2,46
$Ln-O(3)$	2,28	2,26	2,23
$Ln-O(4)$	2,5	2,47	2,46
$Ln-O(5)$	2,3	2,27	2,26

4. Заключение

Во многих странах развитие нанотехнологий имеет научный и государственный приоритет. Научные усилия, направленные на поиск, исследование и синтез наноструктурированных лекарств имеют громадный потенциал. Большие перспективы открываются при получении лекарственных макромолекулярных структур на основе гепарина и его производных, так как они обладают биодоступностью, и низкой токсичностью. В данной работе исследовались макромолекулярные структуры на основе гепарина и некоторых лантаноидов (Pr^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+}) в водных системах и выяснили, что все исследуемые редкоземельные металлы образуют с гликозаминогликаном средние и малоустойчивые

комплексы вида $\{[LnHep]\}_n$. Было установлено, что оптимальной величиной pH для получения комплекса в твердом виде из водной системы, является значение равное 4,5. Квантово-химическое моделирование позволило предложить структуру координационного соединения – с большой вероятностью атомы лантаноидов координируются с гепарином посредством карбоксилатной, гидроксильной, сульфонатной и аминосульфонатной групп. Такая структура объясняет невысокую устойчивость лекарственной композиции и, следовательно, обеспечит синергетически-кооперативный антикоагулянтный эффект.

Библиографический список

1. Наноматериалы. Нанотехнологии. Наносистемная техника: мировые достижения за 2005 год / под ред. П.П. Мальцева. – М: Техносфера, 2006. – 149 с.
2. **Shriver, Z.** Heparin and heparan sulfate: analyzing structure and microheterogeneity / Z. Shriver, I. Capila, G. Venkataraman, R. Sasisekhara // In book: Heparin - A Century of Progress. Handbook of Experimental Pharmacology. V. 207; ed. by R. Lever, B. Mulloy, C.P. Page. – Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2012. – P. 159-176. DOI: 10.1007/978-3-642-23056-1_8.
3. **Ульянов, А.М.** Антидиабетогенные и противосвертывающие свойства соединений гепарина с глутаминовой кислотой / А.М. Ульянов, Л.А. Ляпина, В.Е. Пасторова, Т.Ю. Смолина // Известия РАН. Серия биологическая. – 2004. – № 3. – С. 340-344.
4. **Ляпина, Л.А.** Комплекс гепарин–лизин и его противосвертывающие свойства / Л.А. Ляпина, В.Е. Пасторова, Т.Ю. Смолина и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2004. – № 1 (17). – С. 37-40.
5. **Afratis, N.A.** The role of heparins and nano-heparins as therapeutic tool in breast cancer / N.A. Afratis, K. Karamanou, Z. Piperigkou et al. // Glycoconjugate Journal. – 2017. – V. 34. – I. 3. – P. 299-307. DOI: 10.1007/s10719-016-9742-7.
6. **Guo, Y.** Preparation and characterization of heparin-stabilized gold nanoparticles / Y. Guo, H. Yan // Journal of Carbohydrate Chemistry. – 2008. – V. 27. – I. 5. – P. 309-319. DOI: 10.1080/07328300802158752.
7. **Nurunnabi, M.** Heparin based nanoparticles for cancer targeting and noninvasive imaging / M. Nurunnabi, Z. Khatun, W.C. Moon et al. // Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. – 2012. – V. 2. – № 3. – P. 219-226. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2012.09.01.
8. **Kemp, M.M.** Synthesis of gold and silver nanoparticles stabilized with glycosaminoglycans having distinctive biological activities / M.M. Kemp, A. Kumar, S. Mousa et al. // Biomacromolecules. – 2009. – V. 10. – I. 3. – P. 589-595. DOI: 10.1021/bm801266t.
9. **Harter, K.** Anticoagulation drug therapy: a review / K. Harter, M. Levine, S.O. Henderson // The Western Journal of Emergency Medicine. – 2015. – V.16. – I. 1. – P. 11-17. DOI: 10.5811/westjem.2014.12.22933.
10. **Николаева, Л.С.** Сравнительный анализ двух методов повышения антикоагулянтной активности гепарина / Л.С. Николаева, А.Н. Семенов, А.Е. Хомутов // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46. – № 2. – С. 9-16.
11. **Přibil, R.** Analytical applications of EDTA acid and related compounds / R. Přibil // In: International Series of Monographs on Analytical Chemistry. – V. 52. – Oxford, New York, Toronto, Sydney, Braunschweig: Pergamon Press Ltd., 1972. – 368 p. DOI: 10.1016/C2013-0-02416-4.
12. **Карпухин, Л.Е.** Комплексообразование ионов магния и кальция с гепарином / Л.Е. Карпухин, М.А. Феофанова, Л.С. Николаева и др. // Журнал неорганической химии. – 2006. – Т. 51. – № 6. – С. 979-985.
13. **Николаева, Л.С.** Расчет химических равновесий в $Tb(NO_3)_3 - H_2O$, $Tb(NO_3)_3$ – гепарин $-H_2O$, $CaCl_2 - Tb(NO_3)_3$ гепарин $-H_2O$ в среде физиологического раствора / Л.С. Николаева, А.Н. Семенов, М.Н. Мамонтов и др. // Журнал неорганической химии. – 2008. – Т. 53. – № 5. – С. 890-896.
14. Rare earth coordination chemistry / ed. by C. Huang. – Singapore: John Wiley & Sons (Asia) Pte. Ltd, 2010. – 575 p. DOI: 10.1002/9780470824870.

15. Кузьмина, С.И. Комплексообразование высокомолекулярного гепарина с катионами *La* (III), *Pr* (III) и *Nd* (III) / С.И. Кузьмина, А.Н. Семенов, М.А. Феофанова и др. // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. – 2009. – № 15. – С. 82-87.

References:

1. *Nanomaterialy. Nanotekhnologii. Nanosistemnaya tekhnika: mirovye dostizheniya za 2005 god* [Nanomaterials. Nanotechnology. Nanosystem technology: world achievements in 2005], ed. by P.P. Mal'tsev. Moscow, Technosphere Publ., 2006, 149 p. (In Russian).
2. Shriver Z., Capila I., Venkataraman G., Sasisekhara R. Heparin and heparan sulfate: analyzing structure and microheterogeneity, *Heparin - A Century of Progress. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 207, ed. by R. Lever, B. Mulloy, C.P. Page. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 2012, pp. 159-176. DOI: 10.1007/978-3-642-23056-1_8.
3. Ul'yanov A.M., Lyapina L.A., Pastorova V.E., Smolina T.Yu. Antidiabetic and anticoagulant properties of heparin-glutamic acid complex, *Biology Bulletin*, 2004, vol. 31, issue 3, pp. 281-284.
4. Lyapina L.A., Pastorova V.E., Smolina T.Yu. et al/ Kompleks geparin–lizin i ego protivosvertyvayushchie svoystva [Heparin–lysine complex and its anticoagulant properties], *Tromboz, gemostaz i reologiya* [Thrombosis, hemostasis and rheology], 2004, no. 1 (17), pp. 37-40. (In Russian).
5. Afratis N.A., Karamanou K., Piperigkou Z. et al. The role of heparins and nano-heparins as therapeutic tool in breast cancer, *Glycoconjugate Journal*, 2017, vol. 34, issue 3, pp. 299-307. DOI: 10.1007/s10719-016-9742-7.
6. Guo Y., Yan H. Preparation and characterization of heparin-stabilized gold nanoparticles, *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 2008, vol. 27, issue 5, pp. 309-319. DOI: 10.1080/07328300802158752.
7. Nurunnabi M., Khatun Z., Moon W.C. et al. Heparin based nanoparticles for cancer targeting and noninvasive imaging, *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 2012, vol. 2, no. 3, pp. 219-226. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2012.09.01.
8. Kemp M.M., Kumar A., Mousa S. et al. Synthesis of gold and silver nanoparticles stabilized with glycosaminoglycans having distinctive biological activities, *Biomacromolecules*, 2009, vol. 10, issue 3, pp. 589-595. DOI: 10.1021/bm801266t.
9. Harter K., Levine M., Henderson S.O. Anticoagulation drug therapy: a review, *The Western Journal of Emergency Medicine*, 2015, vol.16, issue 1, pp. 11-17. DOI:10.5811/westjem.2014.12.22933.
10. Nikolaeva L.S., Semenov A.N., Khomutov A.E. Anticoagulant activity of heparin increased by interaction with terbium ions and complexation with adp, arginine, glycine, and proline: comparative analysis, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2012, vol. 46, issue 2, pp. 75-81. DOI: 10.1007/s11094-012-0737-9.
11. Přibil R. Analytical applications of EDTA acid and related compounds, *International Series of Monographs on Analytical Chemistry*, vol. 52. Oxford, New York, Toronto, Sydney, Braunschweig, Pergamon Press Ltd., 1972, 368 p. DOI: 10.1016/C2013-0-02416-4.
12. Karpukhin L.E., Feofanova M.A., Nikolaeva L.S. et al. Complexation of magnesium and calcium ions with heparin, *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 2006, vol. 51, issue 6, pp. 908-914. DOI: 10.1134/S0036023606060106.
13. Nikolaeva L.S., Semenov A.N., Mamontov M.N. et al. Calculations of chemical equilibria in $Tb(NO_3)_3 - H_2O$, $Tb(NO_3)_3 - \text{heparin} - H_2O$, $CaCl_2 - Tb(NO_3)_3$, $\text{heparin} - H_2O$ systems in physiological saline solution, *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 2008, vol. 53, issue 5, P. 825-830. DOI: 10.1134/S0036023608050252.
14. Rare earth coordination chemistry, ed. by C. Huang. Singapore, John Wiley & Sons (Asia) Pte. Ltd, 2010, 575 p. DOI: 10.1002/9780470824870.
15. Kuzmina S.I., Semenov A.N., Feofanova M.A. et al. Kompleksoobrazovanie vysokomolekulyarnogo geparina s kationami *La* (III), *Pr* (III) i *Nd* (III) [Complexation of high molecular weight heparin with *La* (III), *Pr* (III) and *Nd* (III) cations], *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya i ekologiya* [Tver State University Bulletin. Series: Biology and Ecology], 2009, issue 15, pp. 82-87. (In Russian).

Original paper

**THEORETICAL AND EXPERIMENTAL STUDY OF MACROMOLECULAR
NANOSTRUCTURES BASED ON HEPARIN AND LANTHANIDS**

M.I. Skobin, M.A. Feofanova, T.V. Kryukov

Tver State University, Tver, Russia

DOI: 10.26456/pcascnn/2021.13.513

Abstract: Study of synthetic and natural materials suitable for the creation of nanocarriers and their modification will provide a breakthrough in the treatment of many diseases. Glycosaminoglycans (heparin and its derivatives) are a good choice for creating nanocarriers due to their unique biological and physicochemical properties. The complexation of *Pr* (III), *Sm* (III), *Eu* (III) with heparin anions was studied by potentiometric titration at 37 °C and an ionic strength of 0,15 M *NaCl*. Significant forms and chemical equilibria were determined using the NewDALSFEK program. In the *pH* range from 2,7 to 5, a complex of the type $\{[LnHep]\}_n$ is formed, where Hep^{3-} is a monomeric unit of the heparin macromolecule. Data on the stability of nanocompositions were obtained: $lg\beta[PrHep]=4,27\pm0,04$, $lg\beta[SmHep]=4,28\pm0,03$, $lg\beta[EuHep]=4,28\pm0,03$. The M06-HF method in combination with the CSDZ+* basic set was used to perform quantum chemical modeling of the complexes.

Keywords: *heparin, lanthanides, stability constant, quantum chemical calculation, anticoagulants, Hartree-Fock method.*

Скобин Михаил Игоревич – ведущий инженер кафедры неорганической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет»

Феофанова Мариана Александровна – к.х.н. доцент, заведующая кафедрой неорганической и аналитической химии, декан химико-технологического факультета ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет»

Крюков Тимофей Владимирович – ведущий инженер кафедры неорганической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет»

Mikhail I. Skobin – Leading Engineer, Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Tver State University
Mariana A. Feofanova – Ph. D., Docent, Head of the Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Dean of the Chemical and Technology Department, Tver State University

Timofey V. Kryukov – Leading Engineer, Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Tver State University

Поступила в редакцию/received: 23.08.2021; после рецензирования/revised: 20.09.2021; принята/accepted 27.09.2021.