

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 государственный университет, 2021

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАНОКЛАСТЕРНОГО
ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩЕГО ПОЛИОКСОМЕТАЛЛАТА С
ДОКСОРУБИЦИНОМ**

Ю.А. Губарев¹, Н.Ш. Лебедева¹, М.О. Тонкушина², И.Д. Гагарин², А.Я. Голуб²,
А.А. Остроушко²

¹ФГБУН «Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН»

153045, Россия, Иваново ул. Академическая, 1

²ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет

имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19

alexander.ostroushko@urfu.ru

DOI: 10.26456/pcascnn/2021.13.841

Аннотация: Актуальной проблемой в области адресной доставки лекарственных веществ являются аспекты, относящиеся к транспорту высокотоксичных препаратов, обладающих нежелательными побочными эффектами, в частности противоопухолевых. Были рассчитаны термодинамические параметры комплексообразования нанокластерного полиоксометаллата $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$, перспективного в качестве средства адресной доставки лекарств, и широко применяемого в клинической практике цитостатика – доксорубицина. Взаимодействие доксорубицина с $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ сопровождалось экзотермическим эффектом, что говорит об энергетически выгодном образовании комплекса. Кинетика процесса высвобождения доксорубицина из комплекса в буферном растворе с pH , соответствующим значению pH крови, была изучена методом люминесцентной спектроскопии. Были определены константы скорости процессов деструкции $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ в комплексе, сопровождающейся высвобождением доксорубицина, и дальнейшего комплексообразования высвободившегося доксорубицина с продуктами распада $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$. В будущем возможно управление скоростью высвобождения доксорубицина путем дополнительной стабилизации $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$, например, путем его ассоциации с альбумином.

Ключевые слова: нанокластерные полиоксометаллаты, доксорубицин, комплексообразование, адресная доставка, наночастицы, константа скорости, термодинамические параметры.

1. Введение

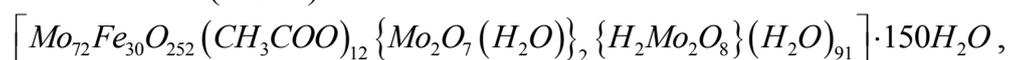
Нанокластерный железосодержащий полиоксометаллат $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ (ПОМ) кеплератного типа [1] представляет интерес в качестве средства адресной доставки лекарственных препаратов [2-5]. К его достоинствам в этом плане относится растворимость в воде [6, 7], способность к образованию конъюгатов с лекарственными препаратами [8]. Такие конъюгаты могут вводиться в организм как внутривенно, так и электрофоретически, например, чрескожно [9], образовывать депо, обеспечивающее пролонгированное действие [10]. $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ является малотоксичным соединением для теплокровных животных. Мало того,

данный полиоксометаллат может быть использован для лечения и профилактики постгеморрагической анемии [11].

Одним из водорастворимых препаратов, для которых рассматриваются различные средства адресной доставки [12-18], в том числе и $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ [19], является цитостатик доксорубицин. Важным моментом при использовании в терапии средств адресной доставки является кинетика высвобождения препарата в организме [20, 21]. В настоящей работе изучена термодинамика взаимодействия $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ и доксорубицина в водных растворах, а также кинетика высвобождения препарата в процессе деструкции кластера в буферном растворе с pH 7,4 (соответствующем pH крови).

2. Экспериментальная часть

Доксорубицина гидрохлорид (Sandoz Pharmaceuticals d.d., чистота $\geq 95\%$) использовался в виде водного раствора. Полиоксометаллат кеплератного типа (ПОМ):



получали по методике, описанной в работе [1], неоднократно апробированной нами.

Флуоресцентные измерения проводили при помощи спектрофлуориметра Флюорат-02-Панорама (Люмэкс). Измерение тепловых эффектов взаимодействия компонентов проводили на дифференциальном автоматическом калориметре титрования [22].

3. Результаты и их обсуждение

Взаимодействие доксорубицина и $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ сопровождалось экзотермическим эффектом (см. рис. 1), что говорит об энергетически выгодном образовании комплекса. В ранее выполненных исследованиях были обнаружены тепловые эффекты взаимодействия ПОМ с водорастворимыми неионогенными полимерами и органическими низкомолекулярными веществами [23, 24]. Поэтому полученные данные для взаимодействия ПОМ и доксорубицина, образующих соответственно анионы и катионы в водных растворах, представляются вполне разумными.

Полученные калориметрические данные были обработаны по модели взаимодействия $A+B=AB$, где A – центр связывания на поверхности ПОМ (ранее нами было определено соотношение компонентов в комплексе, оно составляет 12 ионов доксорубицина на 1 ПОМ), а B – доксорубицин. Термодинамические характеристики взаимодействия компонентов были рассчитаны при помощи компьютерной программы типа «KALORY», в

основе которой заложены методики [25]:

$$K = 2,3 \times 10^4 \pm 300 \text{ моль}^{-1},$$
$$\Delta H = -5,05 \pm 0,06 \text{ кДж/моль},$$
$$\Delta S = 67 \pm 3 \text{ Дж/моль} \cdot \text{К},$$
$$\Delta G = -24,93 \pm 0,04 \text{ кДж/моль}.$$

Следует отметить, что в ходе экспериментов при введении существенных количеств титранта достигались концентрации, при которых наблюдалось возникновение коллоидных частиц комплекса и аморфных агрегатов по аналогии с системой, содержащей витамин B_1 (тиамин) [8]. Однако, можно полагать, что тепловые эффекты при такой агрегации существенно меньше, чем эффекты, отражающие собственно ассоциацию компонентов, учитывая отсутствие их кристаллизации.

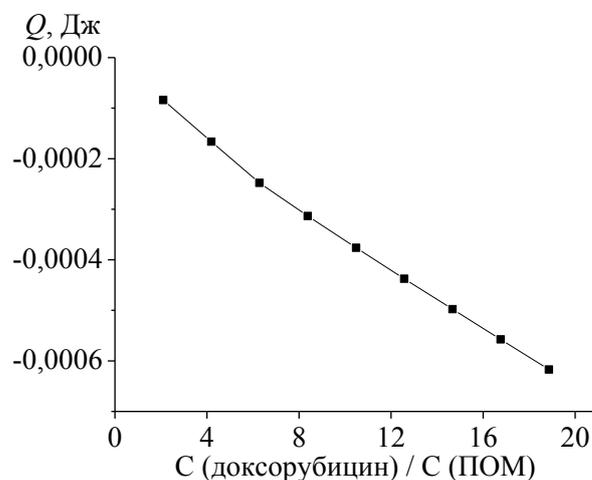


Рис. 1. Интегральная калориметрическая кривая титрования ПОМ (10^{-6} М) доксорубицином ($2,18 \times 10^{-3}$ М), объем дозы – 0,03822 мл.

Для использования $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ в качестве средства адресной доставки одним из его достоинств является постепенная деструкция в средах организма. В процессе деструкции происходит высвобождение лекарства, при этом продукты деструкции ПОМ безвредны и легко выводятся. Нами было проведено изучение кинетики процесса высвобождения доксорубина из комплекса с $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ в фосфатном буферном растворе с pH 7,4.

На зависимости интенсивности люминесценции раствора $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ – доксорубин (с молярным соотношением компонентов 1:10, концентрация доксорубина 10^{-5} моль/л) в фосфатном буфере от времени наблюдаются два этапа (см. рис. 2 а): на первом этапе до 45 минут люминесценция растет, что связано с деструкцией ПОМ в комплексе, сопровождающейся высвобождением доксорубина. Далее происходит

падение люминесценции, вызванное связыванием освобожденного доксорубицина в комплекс с продуктами деструкции кластера. Исходя из литературных данных, наиболее вероятным является связывание доксорубицина с продуктами распада содержащими железо [26-29].

Поскольку в верхней точке графика (см. рис 2 а) интенсивность люминесценции в системе практически равна люминесценции чистого доксорубицина, можно считать, что на первом этапе процесс связывания с освобожденным доксорубицином продуктов распада кластера практически не происходит (своего рода индукционный период). Возможно не достигается необходимая для этого концентрация ионов, содержащих железо.

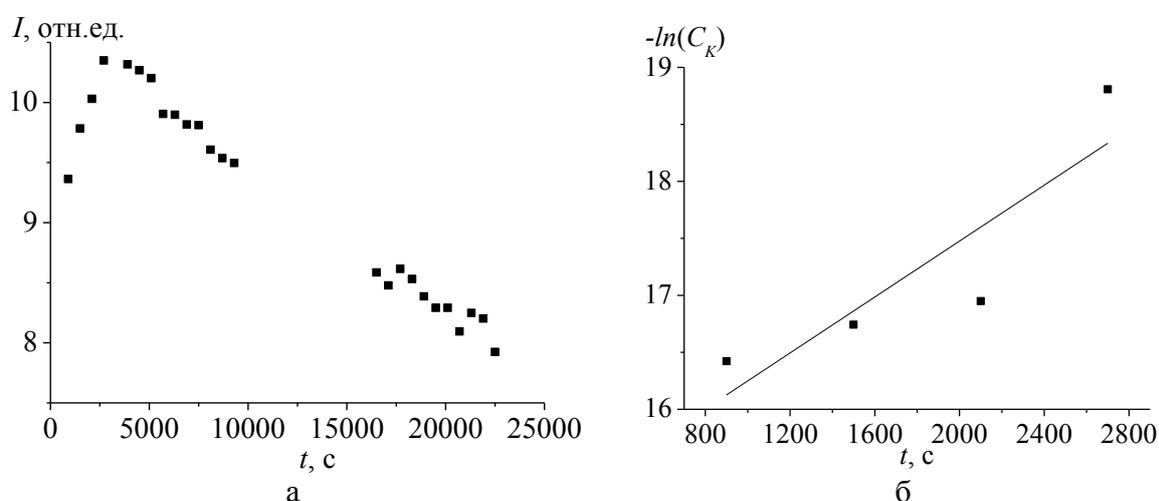


Рис. 2. а – зависимость интенсивности люминесценции в растворе $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ с доксорубицином в фосфатном буфере с pH 7,4 от времени при длине волне возбуждения 490 нм на длине волны испускания 592 нм; б – зависимость концентрации комплекса $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ -доксорубицин (соотношение компонентов 1:12) от времени в координатах описывающих реакцию первого порядка.

Расчет константы скорости процесса для первого этапа производился следующим образом. Поскольку определенное ранее соотношение компонентов в комплексе составляет 12 ионов доксорубицина на 1 $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$, то:

$$C_k = (C_{dox0} - C_{dox}) / 12, \quad (1)$$

где C_k – концентрация комплекса, C_{dox0} – исходная концентрация доксорубицина, C_{dox} – концентрация свободного доксорубицина

Исходя из предположения о полном тушении люминесценции доксорубицина в комплексе, определяемая в эксперименте интенсивность люминесценции относится к свободному доксорубицину, что позволяет определить концентрацию свободного доксорубицина в каждый момент времени.

По уравнению (1) были рассчитаны концентрации комплекса в каждый момент времени. Так как процесс деструкции относится к реакции первого порядка [30], то далее производили линеаризацию данных в полулогарифмических координатах (см. рис. 2 б) и по углу наклона прямой оценивали константу скорости процесса деструкции $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ в комплексе и высвобождения доксорубицина.

Полученная константа скорости составила $1,2 \times 10^{-3} \pm 0,4 \text{ с}^{-1}$, что даже с учетом погрешности немного меньше полученной ранее константы деструкции чистого ПОМ в аналогичных условиях ($2,2 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ в таком же буферном растворе [31]), что говорит о некоторой стабилизации ПОМ доксорубицином при комплексообразовании.

Связывание с ПОМ будет препятствовать воздействию доксорубицина на окружающие ткани при введении в организм до момента его высвобождения, что с одной стороны позволит создать возможность пролонгированного действия, с другой отсрочить высвобождение доксорубицина до момента попадания непосредственно к опухоли и, соответственно, снизить побочные эффекты препарата. В будущем возможно продлить высвобождение доксорубицина путем стабилизации $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$, в частности его ассоциацией с альбумином [31]. При этом направленный характер воздействия потенциально возможен как на макроскопическом уровне – за счёт местного введения (например, посредством электрофореза), так и на уровне клеток – за счёт привязки к ПОМ молекул-векторов.

Методом линеаризации было показано, что кинетические данные для второго этапа временной зависимости интенсивности люминесценции в растворе, относящиеся к комплексообразованию доксорубицина с продуктами распада ПОМ, описываются уравнением реакции 2-го порядка (см. рис. 3 а). Наиболее вероятно, как отмечено выше, что доксорубицин связывает ионы железа, содержащиеся в продуктах распада. В условиях разбавленных растворов и отсутствия значительного избытка ионов железа соотношение железо:доксорубицин в комплексе составляет 1:1 [26]. Следует отметить при этом, что комплексообразование доксорубицина с ионами железа не снижает его противоопухолевой активности [32]. Было составлено следующее кинетическое уравнение:

$$K \cdot t = \left(\frac{1}{C_{Fe0} - C_{dox0}} \right) \ln \left(\frac{C_{dox0} \cdot C_{Fe}}{C_{Fe0} \cdot C_{dox}} \right), \quad (2)$$

где концентрация железа в железосодержащих ионах в момент начала второго этапа $C_{Fe0} = 3 \times 10^{-5}$ моль/л, C_{Fe} концентрация железа в железосодержащих ионах вне комплекса с доксорубицином в заданный момент времени

$$C_{Fe} = C_{Fe0} - C_{dox-Fe} = C_{Fe0} - (C_{dox0} - C_{dox}), \quad (3)$$

где C_{dox-Fe} концентрация доксорубицина, связанного железосодержащими ионами.

Совмещая уравнения (2) и (3), получаем:

$$f(t) = K \cdot t = 5 \times 10^4 \ln \left(\frac{2 \times 10^{-5} + C_{dox}}{3C_{dox}} \right). \quad (4)$$

Константа скорости процесса, выраженная как тангенс угла наклона прямой (см. рис. 3 б), построенной по уравнению (4), составила $0,46 \pm 0,01$ л/(моль с).

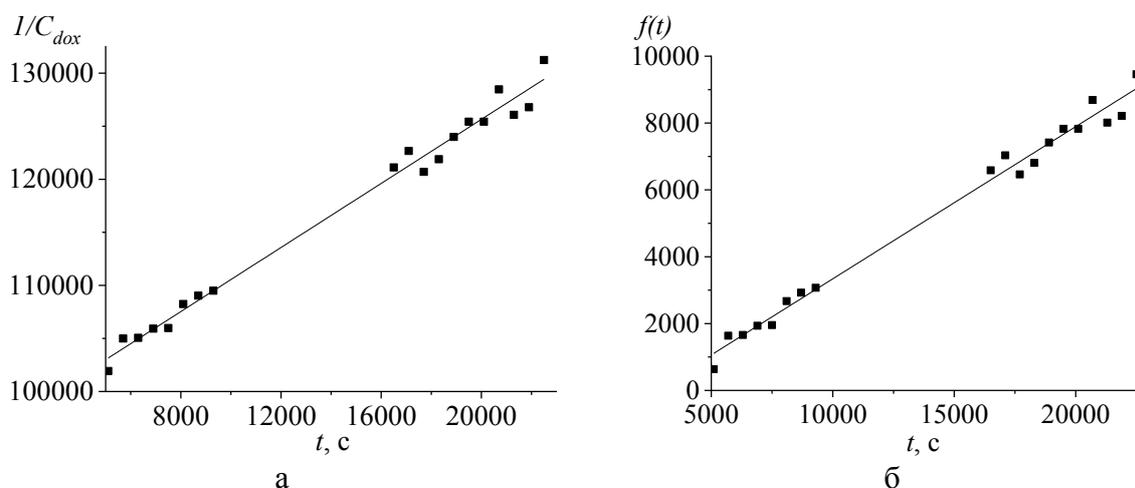


Рис. 3. а – кинетическая зависимость изменения концентрации свободного доксорубицина в координатах, описывающих реакцию второго порядка; б – кинетическая зависимость для процесса образования комплекса доксорубицина с ионами железа в координатах, описывающих реакцию второго порядка – уравнение (4) для $f(t)$.

4. Заключение

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что взаимодействие цитостатического препарата доксорубицина и нанокластерного полиоксометаллата $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ с образованием комплекса является термодинамически выгодным процессом. При помещении комплекса в раствор с pH , соответствующим pH крови, на первом этапе происходит деструкция $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$, сопровождающаяся высвобождением доксорубицина, на втором этапе свободный доксорубицин связывается с ионами железа, содержащимися в продуктах распада $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$. Полученные данные подтверждают возможность использования $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ в качестве основы для средства доставки доксорубицина. В дальнейшем возможно управление скоростью высвобождения доксорубицина путем дополнительной стабилизации

$\{Mo_7Fe_{30}\}$, например, путем его ассоциации с альбумином.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект АААА-А20-120061990010-7).

Библиографический список

1. **Müller, A.** Archimedean synthesis and magic numbers: «sizing» giant molybdenum-oxide-based molecular spheres of the keplerate type / A. Müller, S. Sarkar, S.Q.N. Shah et al. // *Angewandte Chemie International Edition*. – 1999. – V. 38. – I. 21. – P. 3238-3241. DOI: 10.1002/(SICI)1521-3773(19991102)38:21<3238::AID-ANIE3238>3.0.CO;2-6.
2. **Cui J.** Magnetic $\{Mo_7Fe_{30}\}$ -embedded hybrid nanocapsules / J. Cui, D. Fan, J. Hao // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2009. – V. 330. – I. 2. – P. 488-492. DOI: 10.1016/j.jcis.2008.10.075.
3. **Ostroushko, A.A.** The physicochemical properties and influence on living organisms of nanocluster polyoxomolybdates as prospective bioinspired substances (based on materials from the plenary lecture) / A.A. Ostroushko, I.D. Gagarin, K.V. Grzhegorzhevskii et al. // *Journal of Molecular Liquids*. – 2020. – V. 301. – Art. № 110910. – 23 p. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.110910.
4. **Fan, D.** Magnetic aligned vesicles / D. Fan, J. Hao // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2010. – V. 342. – I. 1. – P. 43-48. DOI: 10.1016/j.jcis.2009.10.013.
5. **Zhao, W.** Self-assembled magnetic viruslike particles for encapsulation and delivery of deoxyribonucleic acid / W. Zhao, H. Sun, Y. Wang et al. // *Langmuir*. – 2018. – V. 34. – I. 24. – P. 7171-7179. DOI: 10.1021/acs.langmuir.8b01445.
6. **Liu, T.** Deprotonations and charges of well-defined $\{Mo_7Fe_{30}\}$ nanoacids simply stepwise tuned by pH allow control/variation of related self-assembly processes / T. Liu, B. Imber, E. Diemann et al. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2006. – V. 128. – I. 49. – P. 15914-15920. DOI: 10.1021/ja066133n.
7. **Li, D.** Tuning the surface hydrophobicity of Keplerate $\{Mo_7Fe_{30}\}$ porous molecular capsules by surface ligand-replacement process / D. Li, J.M. Pigga, G. Liu et al. // *Journal of Cluster Science*. – 2017. – V. 28. – I. 2. – P. 745-755. DOI: 10.1007/s10876-016-1105-9.
8. **Ostroushko, A.** Association of spherical porous nanocluster keplerate-type polyoxometalate $\{Mo_7Fe_{30}\}$ with biologically active substances / A. Ostroushko, I. Gagarin, M. Tonkushina, K. Grzhegorzhevskii, O. Russkikh // *Journal of Cluster Science*. – 2018. – V. 29. – I. 1. – P. 111-120. DOI: 10.1007/s10876-017-1304-z.
9. **Остроушко, А.А.** Исследование возможности введения железо-молибденовых букиболов в организм методом электрофореза / А.А. Остроушко, И.Ф. Гетте, И.Г. Данилова и др. // *Российские нанотехнологии*. – 2014. – Т. 9. – № 9-10. – С. 101-105.
10. **Гагарин, И.Д.** Физико-химические аспекты электропереноса нанокластерных полиоксоанионов кеплератного типа в нативных мембранах / И.Д. Гагарин, Н.А. Кулеш, М.О. Тонкушина, Д.А. Власов, А.А. Остроушко // *Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов*. – 2017. – Вып. 9. – С. 147-152. DOI: 10.26456/pcascnn/2017.9.147.
11. **Пат. 2671077 Российская Федерация G09B 23/28 (2006.01); A61K 33/26 (2006.01); B82B 1/00 (2006.01)** Способ коррекции постгеморрагической анемии / Гетте И.Ф., Тонкушина М.О., Гржегоржевский К.В., Гагарин И.Д., Данилова И.Г., Остроушко А.А.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии твердого тела УрО РАН. – № 2008140563/15; заявл. 13.10.08; опубл. 20.12.10, Бюл. № 31. – 14 с.
12. **Barenholz, Y.(C.)** Doxil® – the first FDA-approved nano-drug: lessons learned / Y.(C.) Barenholz // *Journal of Controlled Release*. – 2012. – V. 160. – I. 2. – P. 117-134. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.03.020.
13. **Yang, R.** Preparation of folic acid-conjugated, doxorubicin-loaded, magnetic bovine serum albumin nanospheres and their antitumor effects in vitro and in vivo / R. Yang, Y. An, F. Miao et al. // *International Journal of Nanomedicine*. – 2014. – V. 9. – I. 1. – P. 4231-4243. DOI: 10.2147/IJN.S67210.
14. **Сяо, Х.** Hyaluronic acid-modified multiwalled carbon nanotubes for targeted delivery of doxorubicin into cancer cells / X. Cao, L. Tao, S. Wen, W. Hou, X. Shi // *Carbohydrate Research*. – 2015. – V. 405. – P. 70-77. DOI: 10.1016/j.carres.2014.06.030.
15. **Mdlovu, N.B.** Formulation and in-vitro evaluations of doxorubicin loaded polymerized magnetic nanocarriers for liver cancer cells / N.B. Mdlovu, K.-S. Lin, M.-T. Weng et al. // *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. – 2021. – V. 126. – P. 278-287. DOI: 10.1016/j.jtice.2021.06.059.
16. **Viale, M.** New doxorubicin nanocarriers based on cyclodextrins / M. Viale, V. Giglio, M. Monticone et al. //

- Investigational New Drugs. – 2017. – V. 35. – I. 5. – P. 539-544. DOI: 10.1007/s10637-017-0461-0.
17. **Fojtu, M.** Reduction of doxorubicin-induced cardiotoxicity using nanocarriers: a review / M. Fojtu, J. Gumulec, T. Stracina et al. // *Current Drug Metabolism*. – 2017. – V. 18. – I. 3. – P. 237-263. DOI: 10.2174/1389200218666170105165444.
18. **Vasconcelos, I.B.** Cytotoxicity and slow release of the anti-cancer drug doxorubicin from ZIF-8 / I.B. Vasconcelos, T.G. da Silva, G.C.G. Militão et al. // *RSC Advances* – 2012. – V. 2. – I. 25. – P. 9437. DOI: 10.1039/c2ra21087h.
19. **Ostroushko, A.A.** Physicochemical and biochemical properties of the Keplerate-Type nanocluster polyoxomolybdates as promising components for biomedical use / A.A. Ostroushko, K.V. Grzhegorzhievskii, S.Yu. Medvedeva et al. // *Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics*. – 2021. – V. 12. – Вып. 1. – P. 81-112. DOI: 10.17586/2220-8054-2021-12-1-81-112.
20. **Haghiralsadat, F.** A comprehensive mathematical model of drug release kinetics from nano-liposomes, derived from optimization studies of cationic PEGylated liposomal doxorubicin formulations for drug-gene delivery / F. Haghiralsadat, G. Amoabediny, M.N. Helder et al. // *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. – 2018. – V. 46. – I. 1. – P. 169-177. DOI: 10.1080/21691401.2017.1304403.
21. **Natarajan, J.V.** Sustained-release from nanocarriers: a review / J.V. Natarajan, C. Nugraha, X.W. Ng et al. // *Journal of Controlled Release*. – 2014. – V. 193. – P. 122-138. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.05.029.
22. **Лебедева, Н.Ш.** Дифференциальный автоматический калориметр титрования / Н.Ш. Лебедева, К.В. Михайловский, А.И. Вьюгин // *Журнал физической химии*. – 2001. – Т. 75. – № 6. – С. 1140-1142.
23. **Остроушко, А.А.** Термохимическое исследование взаимодействия нанокластерных полиоксомолибдатов с полимерами в пленочных композициях / А.А. Остроушко, А.П. Сафронов, М.О.Тонкушина // *Журнал физической химии*. – 2014. – Т. 88. – № 2. – С. 306-311. DOI: 10.7868/S0044453714020204.
24. **Остроушко, А.А.** Взаимодействие нанокластерного полиоксометаллата Mo_{132} с растворителями / А.А. Остроушко, А.П. Сафронов, М.О. Тонкушина, В.Ю. Коротаев, А.Ю. Барков // *Журнал физической химии*. – 2014. – Т. 88. – № 12. – С. 1977-1980. DOI: 10.7868/S0044453714120231.
25. **Chen, A.** Simultaneous determination of $\Delta G, \Delta H$ and ΔS by an automatic microcalorimetric titration technique. Application to protein ligand binding / A. Chen, I. Wadsö // *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*. – 1982. – V. 6. – I. 4. – P. 307-316. DOI: 10.1016/0165-022X(82)90012-4.
26. **Fiallo, M.M.L.** Solution structure of iron(III)-anthracycline complexes / M.M.L. Fiallo, H. Drechsel, A. Garnier-Suillerot, B.F. Matzanke, H. Kozłowski // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1999. – V. 42. – I. 15. – P. 2844-2851. DOI: 10.1021/jm981057n.
27. **Kiraly, R.** Metal ion binding to daunorubicin and quinizarin / R. Kiraly, R.B. Martin // *Inorganica Chimica Acta*. – 1982. – V. 67. – P. 13-18. DOI: 10.1016/S0020-1693(00)85033-1.
28. **Gosálvez, M.** Quelamycin, a new derivative of adriamycin with several possible therapeutic advantages / M. Gosálvez, M.F. Blanco, C. Vivero et al. // *European Journal of Cancer* (1965). – 1978. – V. 14. – I. 11. – P. 1185-1190. DOI: 10.1016/0014-2964(78)90224-4.
29. **Anand, R.** Host-guest interactions in *Fe*(III)-Trimesate MOF Nanoparticles Loaded with Doxorubicin / R. Anand, F. Borghi, F. Manoli et al. // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2014. – V. 118. – I. 29. – P. 8532-8539. DOI: 10.1021/jp503809w.
30. **Остроушко, А.А.** Деструкция нанокластерных полиоксометаллатов на основе молибдена в водных растворах / А.А. Остроушко, М.О. Тонкушина // *Журнал физической химии*. – 2015. – Т. 89. – № 3. – С. 440-443. DOI: 10.7868/S004445371503022X.
31. **Тонкушина, М.О.** Деструкция полиоксометаллата $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ как транспортного агента в средах, моделирующих кровь, его стабилизация альбумином / М.О. Тонкушина, И.Д. Гагарин, О.В. Русских, К.А. Белозерова, А.А. Остроушко // *Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов*. – 2020. – Вып. 12. – С. 885-892. DOI: 10.26456/pcascnn/2020.12.885.
32. **Jabłońska-Trypuć, A.** Newly synthesized doxorubicin complexes with selected metals – synthesis, structure and anti-breast cancer activity / A. Jabłońska-Trypuć, G. Świdorski, R. Krętownski, W. Lewandowski // *Molecules*. – 2017. – V. 22. – I. 7. – Art. № 1106. – 21 p. DOI: 10.3390/molecules22071106.

References:

1. Müller A., Sarkar S., Shah S.Q.N. et al. Archimedean synthesis and magic numbers: «sizing» giant molybdenum-oxide-based molecular spheres of the keplerate type, *Angewandte Chemie International Edition*, 1999, vol. 38, issue 21, pp. 3238-3241. DOI: 10.1002/(SICI)1521-3773(19991102)38:21<3238::AID-ANIE3238>3.0.CO;2-6.

2. Cui J., Fan D., Hao J. Magnetic $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ -embedded hybrid nanocapsules, *Journal of Colloid and Interface Science*, 2009, vol. 330, issue 2, pp. 488-492. DOI: 10.1016/j.jcis.2008.10.075.
3. Ostroushko A.A., Gagarin I.D., Grzhegorzhevskii K.V. et al. The physicochemical properties and influence on living organisms of nanocluster polyoxomolybdates as prospective bioinspired substances (based on materials from the plenary lecture), *Journal of Molecular Liquids*, 2020, vol. 301, art. no 110910, 23 p. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.110910.
4. Fan D., Hao J. Magnetic aligned vesicles, *Journal of Colloid and Interface Science*, 2010, vol. 342, issue 1, pp. 43-48. DOI: 10.1016/j.jcis.2009.10.013.
5. Zhao W., Sun H., Wang Y. et al. Self-assembled magnetic viruslike particles for encapsulation and delivery of deoxyribonucleic acid, *Langmuir*, 2018, vol. 34, issue 24, pp. 7171-7179. DOI: 10.1021/acs.langmuir.8b01445.
6. Liu T., Imber B, Diemann E. et al. Deprotonations and charges of well-defined $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ nanoacids simply stepwise tuned by pH allow control/variation of related self-assembly processes, *Journal of the American Chemical Society*, 2006, vol. 128, issue 49, pp. 15914-15920. DOI: 10.1021/ja066133n.
7. Li D., Pigga J.M., Liu G. et al. Tuning the surface hydrophobicity of Keplerate $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ porous molecular capsules by surface ligand-replacement process, *Journal of Cluster Science*, 2017, vol. 28, issue 2, pp. 745-755. DOI: 10.1007/s10876-016-1105-9.
8. Ostroushko A., Gagarin I., Tonkushina M., Grzhegorzhevskii K., Russkikh O. Association of spherical porous nanocluster keplerate-type polyoxometalate $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ with biologically active substances, *Journal of Cluster Science*, 2018, vol. 29, issue 1, pp. 111-120. DOI: 10.1007/s10876-017-1304-z.
9. Ostroushko A.A., Gette I.F., Danilova I.G. et al. studies on the possibility of introducing iron-molybdenum buckyballs into an organism by electrophoresis, *Nanotechnologies in Russia*, 2014, vol. 9, issue 9-10, pp. 577-582. DOI: 10.1134/S1995078014050115.
10. Gagarin I.D., Kulesh N.A., Tonkushina M.O., Vlasov D.A., Ostroushko A.A. Fiziko-khimicheskie aspekty elektroperenosa nanoklasternykh polioksoanionov kepleratnogo tipa v nativnykh membranakh [Physicochemical aspects of electrotransport of keplerate-type nanocluster polyoxoanions in native membranes], *Fiziko-khimicheskie aspekty izucheniya klasterov, nanostruktur i nanomaterialov [Physical and chemical aspects of the study of clusters, nanostructures and nanomaterials]*, 2017, issue 9, pp. 147-152. DOI: 10.26456/pcasenn/2017.9.147. (In Russian).
11. Gette I.F., Tonkushina M.O., Grzhegorzhevskii K.V., Gagarin I.D., Danilova I.G., Ostroushko A.A. *Sposob korrektsii postgemorragicheskoy anemii* [Method of correction posthemorrhagic anemia]. Patent RF, no 2671077, 2018. (In Russian).
12. Barenholz Y.(C.) Doxil® – the first FDA-approved nano-drug: lessons learned, *Journal of Controlled Release*. 2012, vol. 160, issue 2, pp. 117-134. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.03.020.
13. Yang R., An Y., Miao F. et al. Preparation of folic acid-conjugated, doxorubicin-loaded, magnetic bovine serum albumin nanospheres and their antitumor effects in vitro and in vivo, *International Journal of Nanomedicine*, 2014, vol. 9, issue 1, pp. 4231-4243. DOI: 10.2147/IJN.S67210.
14. Cao X., Tao L., Wen S., Hou W., Shi X. Hyaluronic acid-modified multiwalled carbon nanotubes for targeted delivery of doxorubicin into cancer cells, *Carbohydrate Research*, 2015, vol. 405, pp. 70-77. DOI: 10.1016/j.carres.2014.06.030.
15. Mdlovu N.B., Lin K.-S., Weng M.-T. et al. Formulation and in-vitro evaluations of doxorubicin loaded polymerized magnetic nanocarriers for liver cancer cells, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 2021, vol. 126, pp. 278-287. DOI: 10.1016/j.jtice.2021.06.059.
16. Viale M., Giglio V., Monticone M. et al. New doxorubicin nanocarriers based on cyclodextrins, *Investigational New Drugs*, 2017, vol. 35, issue 5, pp. 539-544. DOI: 10.1007/s10637-017-0461-0.
17. Fojtu M., Gumulec J., Stracina T. et al. Reduction of doxorubicin-induced cardiotoxicity using nanocarriers: a review, *Current Drug Metabolism*, 2017, vol. 18, issue 3, pp. 237-263. DOI: 10.2174/1389200218666170105165444.
18. Vasconcelos I.B., da Silva T.G., Militão G.C.G. et al. Cytotoxicity and slow release of the anti-cancer drug doxorubicin from ZIF-8, *RSC Advances*, 2012, vol. 2, issue 25, pp. 9437. DOI: 10.1039/c2ra21087h.
19. Ostroushko A.A., Grzhegorzhevskii K.V., Medvedeva S.Yu. et al. Physicochemical and biochemical properties of the Keplerate-Type nanocluster polyoxomolybdates as promising components for biomedical use, *Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics*, 2021, vol. 12, Issue 1, pp. 81-112. DOI: 10.17586/2220-8054-2021-12-1-81-112.
20. Haghirsadat F., Amoabediny G., Helder M.N. et al. A comprehensive mathematical model of drug release kinetics from nano-liposomes, derived from optimization studies of cationic PEGylated liposomal doxorubicin formulations for drug-gene delivery, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2018, vol. 46, issue 1,

pp. 169-177. DOI: 10.1080/21691401.2017.1304403.

21. Natarajan J.V., Nugraha C., Ng X.W. et al. Sustained-release from nanocarriers: a review, *Journal of Controlled Release*, 2014, vol. 193, pp. 122-138. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.05.029.

22. Lebedeva N.Sh., Mikhailovskii K.V., V'yugin A.I. A differential automatic titration calorimeter, *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 2001, vol. 75, no. 6, pp. 1031-1033.

23. Ostroushko A.A., Safronov A.P., Tonkushina M.O. Thermochemical study of interaction between nanocluster polyoxomolybdates and polymers in film compositions, *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 2014, vol. 88, issue 2, pp. 295-300. DOI: 10.1134/S0036024414020186.

24. Ostroushko A.A., Safronov A.P., Tonkushina M.O., Korotaev V.Yu., Barkov A.Yu. Interaction between Mo_{132} nanocluster polyoxometalate and solvents, *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 2014, vol. 88, issue 12, pp. 2179-2182. DOI: 10.1134/S0036024414120231.

25. Chen A., Wadsö I. Simultaneous determination of $\Delta G, \Delta H$ and ΔS by an automatic microcalorimetric titration technique. Application to protein ligand binding, *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, 1982, vol. 6, issue 4, pp. 307-316. DOI: 10.1016/0165-022X(82)90012-4.

26. Fiallo M.M.L., Drechsel H., Garnier-Suillerot A., Matzanke B.F., Kozłowski H. Solution structure of iron(III)-anthracycline complexes, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1999, vol. 42, issue 15, pp. 2844-2851. DOI: 10.1021/jm981057n.

27. Kiraly R., Martin R.B. Metal ion binding to daunorubicin and quinizarin, *Inorganica Chimica Acta*, 1982, vol. 67, pp. 13-18. DOI: 10.1016/S0020-1693(00)85033-1.

28. Gosálvez M., Blanco M.F., Vivero C. et al. Quelamycin, a new derivative of adriamycin with several possible therapeutic advantages, *European Journal of Cancer(1965)*, 1978, vol. 14, issue 11, pp. 1185-1190. DOI: 10.1016/0014-2964(78)90224-4.

29. Anand R., Borghi F., Manoli F. et al. Host-guest interactions in *Fe* (III)-Trimesate MOF Nanoparticles Loaded with Doxorubicin, *The Journal of Physical Chemistry B*, 2014, vol. 118, issue 29, pp. 8532-8539. DOI: 10.1021/jp503809w.

30. Ostroushko A.A., Tonkushina M.O. Destruction of molybdenum nanocluster polyoxometallates in aqueous solutions, *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 2015, vol. 89, issue 3, pp. 443-446. DOI: 10.1134/S003602441503022X.

31. Tonkushina M.O., Gagarin I.D., Russkikh O.V., Belozeroва K.A., Ostroushko A.A. Destruktsiya polioksometallata $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ kak transportnogo agenta v sredakh, modeliruyushchikh krov', ego stabilizatsiya al'buminom [Destruction of polyoxometalate $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ as a transport agent in blood simulating media, its stabilization by albumin], *Physical and Chemical Aspects of the Study of Clusters, Nanostructures and Nanomaterials*, 2020, issue 12, pp. 885-892. DOI: 10.26456/pcascnn/2020.12.885. (In Russian).

32. Jabłońska-Trypuć A., Świdorski G., Krętownski R., Lewandowski W. Newly synthesized doxorubicin complexes with selected metals – synthesis, structure and anti-breast cancer activity, *Molecules*, 2017, vol. 22, issue 7, art. no. 1106, 21 p. DOI: 10.3390/molecules22071106.

Original paper

INTERACTION OF IRON-CONTAINING NANOCLUSTER POLYOXOMETALATE WITH DOXORUBICIN

Yu.A. Gubarev¹, N.Sh. Lebedeva¹, M.O. Tonkushina², I.D. Gagarin², A.Ya. Golub², A.A. Ostroushko²

¹*G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, Russia*

²*Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia*

DOI: 10.26456/pcascnn/2021.13.841

Abstract: Actual problem in the field of targeted drug delivery is transport of highly toxic drugs, with undesirable side effects, in particular antitumor medicine. The thermodynamic parameters of complexation between nanocluster polyoxometalate $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$, promising as a means of targeted drug delivery, and a cytostatic agent – doxorubicin, widely used in clinical practice, were studied. The interaction of doxorubicin with $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ was accompanied by an exothermic effect, which indicates an energetically favorable formation of the complex. The kinetics of the release of doxorubicin from the complex in a buffer solution with a *pH* corresponding to the *pH* value of blood was studied by fluorescence spectroscopy. The rate constants of destruction processes in the complex, accompanied by the release of doxorubicin, and further complexation of the released doxorubicin with decay

products were determined. In the future, it is possible to slow down the release of doxorubicin by stabilizing the $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$, for example, when it is associated with albumin.

Keywords: Nanocluster polyoxometalates, doxorubicin, complexation, targeted delivery, nanoparticles, rate constant, thermodynamic parameters.

Губарев Юрий Александрович – к.х.н., научный сотрудник лаборатории Физической химии растворов макроциклических соединений ФГБУН «Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН»

Лебедева Наталья Шамильевна – д.х.н., ведущий научный сотрудник лаборатории Физической химии растворов макроциклических соединений ФГБУН «Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН»

Тонкушина Маргарита Олеговна – к.х.н., научный сотрудник отдела химического материаловедения НИИ физики и прикладной математики института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральского федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Газарин Илья Дмитриевич – младший научный сотрудник отдела химического материаловедения НИИ физики и прикладной математики института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральского федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Голуб Алексей Яковлевич – ассистент кафедры аналитической химии и химии окружающей среды Института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральского федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Остроушко Александр Александрович – д.х.н., профессор, профессор кафедры физической и неорганической химии института естественных наук и математики, главный научный сотрудник, заведующий отделом химического материаловедения НИИ физики и прикладной математики, института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральского федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Yuri A. Gubarev – Ph. D., Researcher, Laboratory of Physical Chemistry of Macrocyclic Solutions, G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences

Natalia Sh. Lebedeva – Dr. Sc., Leading Researcher, Laboratory of Physical Chemistry of Macrocyclic Solutions, G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences

Margarita O. Tonkushina – Ph. D., Researcher, Department of Chemical Materials Science in Scientific Research Institute of Physics and Applied Mathematics, Institute of Natural Sciences and Mathematics of Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin

Ilya D. Gagarin – Junior Researcher, Department of Chemical Materials Science in Scientific Research Institute of Physics and Applied Mathematics, Institute of Natural Sciences and Mathematics of Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin

Alexey Ya. Golub – Assistant, Department of Analytical Chemistry and Environmental Chemistry, Institute of Natural Sciences and Mathematics of Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin

Alexander A. Ostroushko – Dr. Sc., Professor, Physical and Inorganic Chemistry Department, Institute of Natural Sciences and Mathematics of Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Chief Researcher and Head of Department of Chemical Materials Science in Scientific Research Institute of Physics and Applied Mathematics, Institute of Natural Sciences and Mathematics of Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin

Поступила в редакцию/received: 06.09.2021; после рецензирования/ revised: 10.10.2021; принята/accepted 12.10.2021.