

МИНОБРНАУКИ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра общей и неорганической химии  
наименование кафедры

**Влияние доксорубина на фотолюминесцентные свойства квантовых  
точек AgInS/ZnS**

**АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ**

студентки 4 курса 411 группы

направления 04.03.01 «Химия»

код и наименование направления

Института химии

наименование факультета

Душаньковой Арины Вадмовна

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

Старший преподаватель

должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

дата, подпись

Д.Д. Дрозд

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой:

д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

дата, подпись

И.Ю. Горячева

инициалы, фамилия

Саратов 2023

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** По актуальным статистическим данным Всемирной Организации Здравоохранения злокачественные опухоли являются одной из распространенных причин смерти: в мире ежегодно умирают 8,8 миллионов человек от онкологических заболеваний. В рамках лечения подобных заболеваний применяются антибиотики антрациклинового ряда: блеомицин, дактиномицин, митомицин, а также доксорубицин (Докс), который широко используется в клинической медицине для лечения рака молочных желез, лимфомы, гемобластозы, рака легкого и др. опухолевых заболеваний.

Как правило лечение рака включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию и/или системную терапию, в рамках которой применяются антибиотики антрациклинового ряда. Представленный ряд препаратов обладает выраженными побочными эффектами, которые обусловлены их низкой избирательностью, эмбриотоксическими, мутагенными и тератогенными свойствами. Мутагенность данных препаратов обусловлена способностью повреждать ДНК не только в опухолевых, но и в здоровых клетках, тем самым приводя к возникновению побочных эффектов в результате их применения. В связи с этим необходима разработка методов мониторинга концентрации Докс в биожидкостях в режиме реального времени.

**Целью работы** является анализ влияния доксорубицина на фотолюминесцентные (ФЛ) свойства фракций квантовых точек (КТ)  $\text{AgInS/ZnS}$ , покрытых меркаптопропионовой кислотой (МПК) для их потенциального применения в химическом анализе.

**Задачи** исследования включали: синтез и характеристика фракции КТ состава  $\text{AgInS/ZnS}$ , покрытых меркаптопропионовой кислотой (МПК); проверка влияния вспомогательных компонентов матрицы фармацевтического препарата, использующегося в качестве источника Докс на интенсивность ФЛ фракций КТ; оценка влияния Докс на ФЛ свойства фракций КТ.

**Материалы и методы исследования.** В качестве источника Докс использовали фармацевтический лекарственный препарат «Синдроксоцин», который, кроме 50 мг гидрохлорида доксорубина, в качестве матрицы содержит 250 мг безводной лактозы (в виде лактозы моногидрата - 263.15 мг).

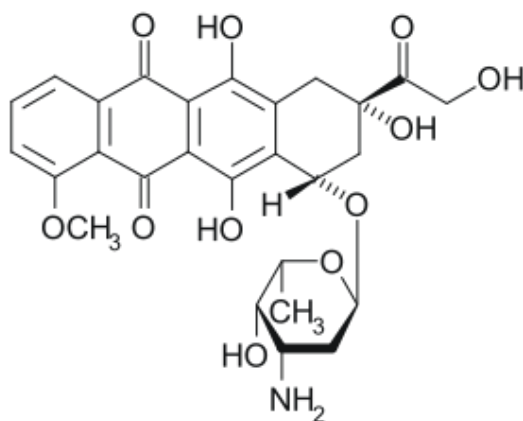


Рисунок 1 – Структурная формула Докс

С целью оценки влияния матричного компонента использовали моногидрат лактозы.

Основным чувствительным элементом аналитической системы по определению Докс являются фракции КТ.

**Структура и объем работы.** Выпускная квалификационная работа (ВКР) состоит из раздела обозначений и сокращений, введения, трех глав («Литературный обзор», «Экспериментальная часть», «Результаты и обсуждения»), выводов и списка использованных источников. В тексте работы содержатся таблицы, уравнения и графические иллюстрации. Общий объем ВКР составляет 45 страниц, включая 24 рисунка и 5 таблиц.

### **Основное содержание работы.**

В главе 1 представлен обзор литературы, в котором обсуждаются противоопухолевые препараты, доксорубин его оптические и фармакологические свойства, аналитические способы определения Докс, коллоидные квантовые точки (КТ) и методы их получения, а также механизмы тушения фотолюминесценции.

В главе 2 описаны материалы и методы, используемые в работе.

В главе 3 обсуждаются экспериментальные и теоретические спектральные характеристики КТ и смеси КТ с Докс, проведена оценка констант Штерна – Фольмера, связывания и расчет минимально определяемой концентрации Докс в используемой системе.

### **Противоопухолевые антибиотики.**

Противоопухолевые средства, в частности АНТ – это фармакологическая группа антибиотиков с противоопухолевым действием. В настоящее время из противоопухолевых антибиотиков наибольшее практическое применение имеют антрациклины (антрахиноновые соединения), блеомицин, относящийся к флеомицинам, дактиномицин, являющийся актиномицином, и митомицин — антибиотик с алкилирующим механизмом действия [1].

Докс является эффективным химиотерапевтическим средством из группы АНТ. Он широко используется при лечении солидных опухолей, которые имеют вид разрастания в виде уплотнений или утолщений. Докс назначают в сочетании с другими химиопрепаратами, которые обладают иными механизмами действия, он действует как синергист циклофосфида, циклоплатина и производных нитрозомочевины и в комбинации вызывает более положительную ремиссию и менее токсические эффекты чем при монотерапии [2]. Для пациентов, проходящих непрерывную химиотерапию, с целью повышения терапевтической эффективности препарата и снижения его токсичного влияния на организм, необходим терапевтический мониторинг дозировки доксорубина, путем определения его остаточной концентрации в биологических жидкостях.

Среди всего многообразия доступных аналитических методов, применяемых для определения концентрации Докса, флуоресцентная спектроскопия выгодно отличается от других методов, благодаря высокой чувствительности и специфичности.

В качестве компонентов сенсоров можно использовать КТ представляющие собой полупроводниковые ФЛ нанокристаллы, чьи

спектральные и структурные характеристики можно регулировать с помощью изменения размера.

### **Квантовые точки.**

Термин «квантовая точка» впервые был введен американским ученым Марком Ридом в 1988 году. Он одновременно отражает очень малые размеры частицы и квантовую природу изменения её энергетического спектра [3]. КТ представляет собой монокристалл полупроводника с электронной волновой функцией, квантово-ограниченной во всех трех измерениях [4].

Тройные КТ I-III-VI, которые представляют собой полупроводники с многокомпонентной структурой, состоящей из трех различных элементов: металл IB группы (Cu или Ag) IIIB (обычно In, Sn, Al или Ga), халькогениды группы VIA (S, Se или Te) и лиганд для стабилизации структуры в водной среде. Высокая фотостабильность, настраиваемая эмиссия от зеленого до ближнего ИК-диапазона и наличие активных групп на поверхности КТ облегчает их использование и делает их перспективными нанообъектами для применения в качестве компонентов химических сенсоров.

Они также имеют длительное время жизни ФЛ и большой Стоксов сдвиг, который уменьшает эффект самопоглощения в светоизлучающих и биовизуальных приложениях. С другой стороны, интенсивность и стабильность излучаемого света можно увеличить за счет использования подходящего слоя оболочки с более широкой запрещенной зоной по сравнению с существующими ядрами КТ [5].

Размеры получаемых частиц регулируются временем отбора частиц из реакционной среды относительно момента созревания мономера из исходных прекурсоров ведущее к образованию зародышей кристалла (нуклеации) – таким образом в ходе одного технологического процесса можно получить серию образцов с различной длиной волны излучения за счет отбора частиц с различным диаметром и как следствие различным энергетическим спектром.

Таким образом, варьируя основные параметры синтеза (мольное соотношение прекурсоров, температуру и время синтеза) можно получать серии

КТ с нужными характеристиками, в зависимости от цели исследования и области их потенциального применения.

Тройные КТ получали по ранее оптимизированной в нашей лаборатории методике, которая основана на химической реакции между меркаптокомплексами катионов серебра и индия с сульфидом натрия в присутствии гидроксида аммония при температуре близкой к температуре кипения растворителя и интенсивном перемешивании (96°C непосредственно в воде). Для селективного разделения по размеру и дополнительной очистки синтезированные КТ AIS/ZnS фракционировали методом многократного переосаждения и центрифугирования путем добавления 2-пропанола.

В результате данной процедуры селективного разделения были получены 6 фракций КТ в диапазоне свечения от красного до зеленого цвета, с максимумом интенсивности фотолюминесценции (ФЛ) в диапазоне длин волн в районе от ~ 560 до ~ 630 нм и размерами наночастиц до 5 нм. Квантовый выход (КВ) ФЛ для КТ составлял до 40%.

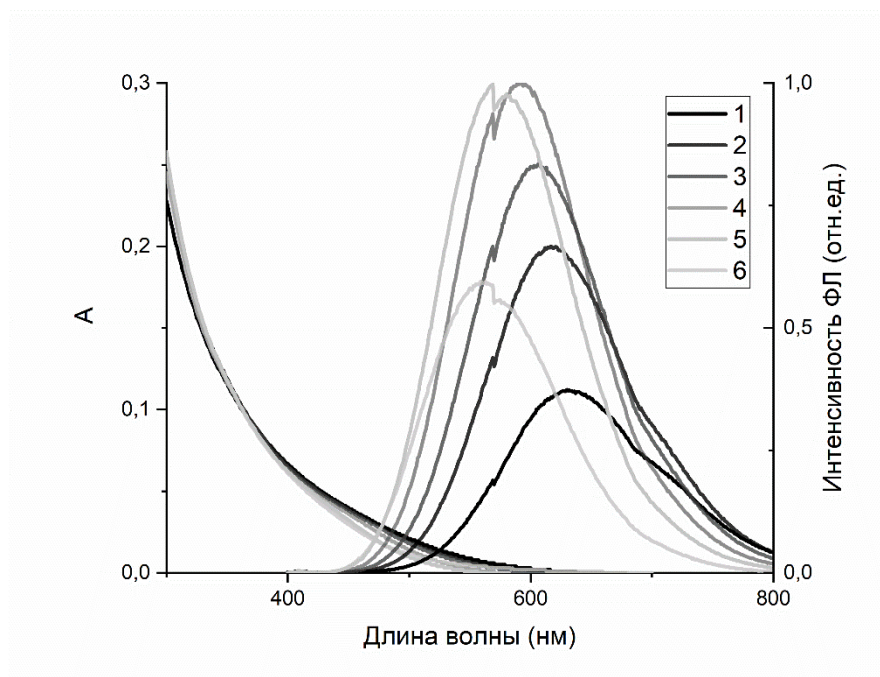


Рисунок 2 – Спектры поглощения и ФЛ ( $A=0,1$ ,  $\lambda_{\text{возб.}}=360$  нм) КТ AgInS/ZnS, стабилизированных МПК;

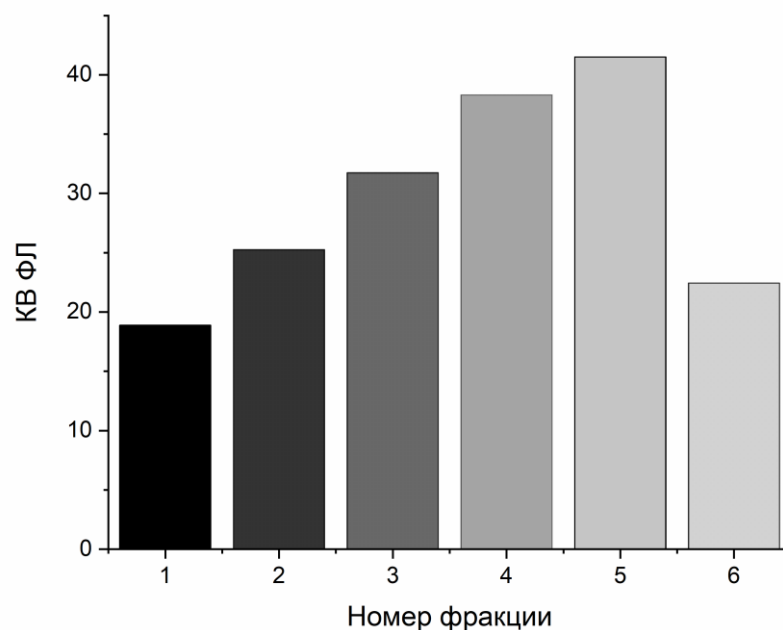


Рисунок 3 – КВ ФЛ фракций КТ состава AgInS/ZnS

Перед исследованием влияния Докс на оптические свойства фракций КТ проводили оценку влияния вспомогательного компонента (лактозы), входящего в состав матрицы фармацевтического препарата «Синдроксодин». При оценке учитывали пятикратный избыток лактозы. Показано, что снижение фотолюминесценции незначительно, следовательно, влиянием лактозы можно пренебречь (рисунок 4).

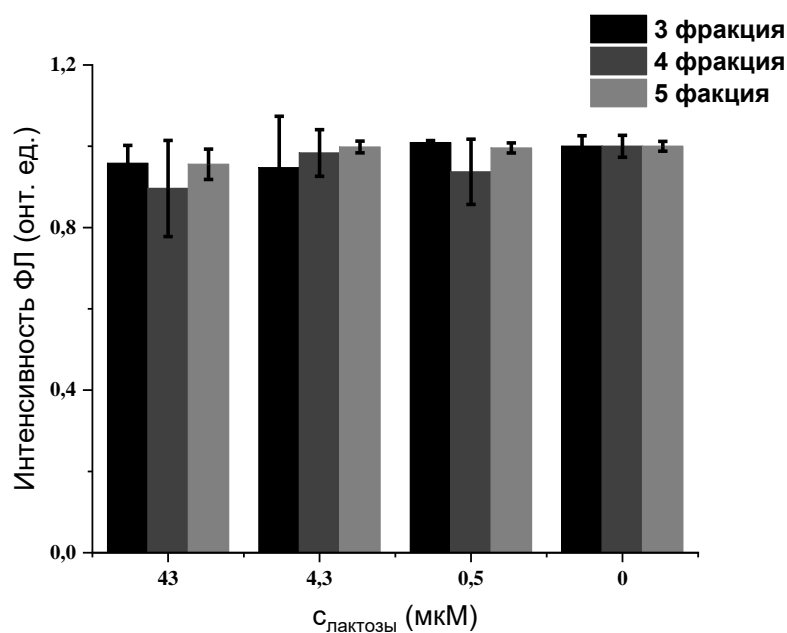


Рисунок 4 – Гистограмма оценки влияния лактозы на ФЛ КТ AgInS/ZnS

Увеличение концентрации Докс в диапазоне от 0,2 мкМ до 8,6 мкМ вызывало постепенное снижение интенсивности ФЛ для КТ размером ~2,5 нм (рисунок 5). При этом изменений в форме спектров и длины волны максимума ФЛ не наблюдалось. Это позволяет предположить, что структура нанокристалла не изменяется.

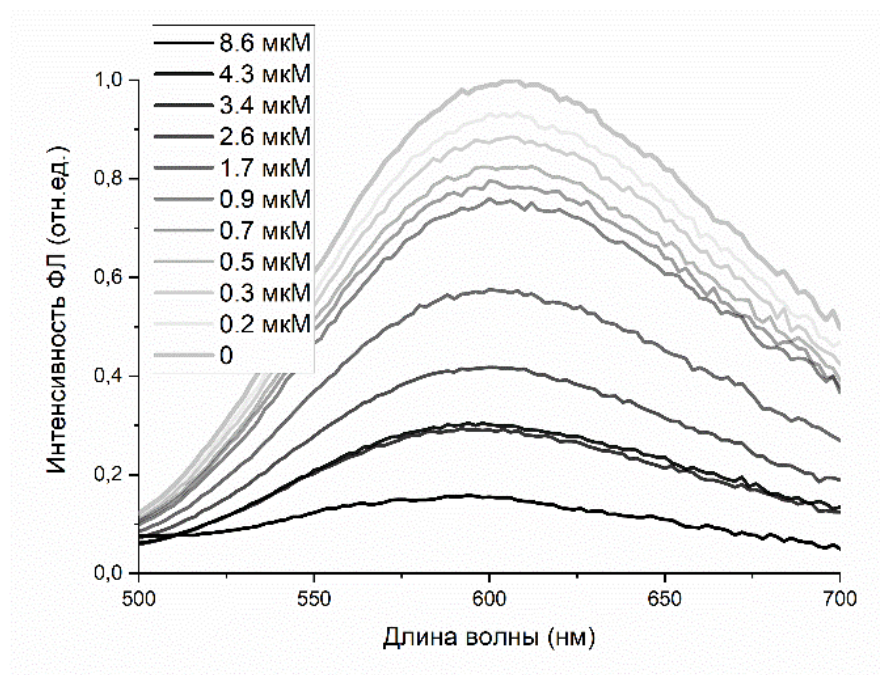


Рисунок 5 – Спектры ФЛ влияния Докс на интенсивность ФЛ фракций КТ AgInS/ZnS



Количественную оценку изменения интенсивности ФЛ КТ в зависимости от концентрации Докс оценивали с помощью уравнения и расчета константы Штерна-Фольмера. Величина константы Штерна-Фольмера порядка  $10^6$  свидетельствует о том, что Докс является эффективным тушителем ФЛ для КТ данного состава и структуры (таблица 1).

С целью оценки связывания КТ с Докс были рассчитаны константы связывания, используя метод расчета для биомолекулярных систем. Коэффициенты корреляции превышали 0,9 в выбранном диапазоне концентраций Докс, что подтверждает линейную зависимость. Значения констант связывания для фракций AgInS/ZnS КТ показали достаточно высокие значения, на основе которых мы можем предположить о преобладании статического механизма процесса тушения в данной системе.

Таблица 1 – Значения констант Штерна – Фольмера, связывания и предел обнаружения для 4 фракции КТ AgInS/ZnS.

	Значение	$R^2$
$K_{SV}, M^{-1}$	$0,41 \cdot 10^6$	0,99
$K_b, M^{-1}$	$0,74 \cdot 10^6$	0,99
$c_{мин}, мкМ$	0,31	0,99

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Получены фракции КТ AgInS/ZnS, покрытые меркаптопропионовой кислотой в качестве стабилизатора поверхности, с максимумами излучения в диапазоне от 560 до 630 нм и максимальным КВ ФЛ ~ 40% (фракция 5).
2. Проведена оценка влияния компонента матрицы (лактозы) фармацевтического препарата «Синдроксоцина» на интенсивность ФЛ фракции КТ. Установлено, что лактоза не оказывала значительного влияния на интенсивность ФЛ для всех фракций КТ.
3. Рассчитаны значения константы Штерна-Фольмера тушения ФЛ фракции ( $\lambda_{\text{ФЛ}}=590$  нм) КТ AgInS/ZnS, которые составил  $0,41 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ , соответственно. Предел обнаружения доксорубина в воде составил 0,31 мкМ.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Y. Pashaei, A review on various analytical methods for determination of anthracyclines and their metabolites as anti-cancer chemotherapy drugs in different matrices over the last four decades/ M. Mehrabi, M. Shekarchi // *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2020. Т. 130. С. 115991.
2. Противоопухолевые антибиотики: фармакологическая группа // РЛС®. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rlsnet.ru/pharm-groups/protivoopuxolevye-antibiotiki-78> (дата обращения: 31.05.2023).
3. Александрова О. А. и др. Наночастицы, наносистемы и их применение. Ч. 1 Коллоидные квантовые точки/под ред. ВА Мошникова, ОА. Уфа: Аэтерна, 2015. - С. 236.
4. Electronic Processes within Quantum Dot-Molecule Complexes/ R.D. Harris [et al.] // *Chem. Rev.* 2016. Т. 116, № 21. С. 12865–12919.
5. Colloidal synthesis of tunably luminescent AgInS-based/ZnS core/shell quantum dots as biocompatible nano-probe for high-contrast fluorescence bioimaging/ E. Soheyli [et al.] // *Materials Science and Engineering: C*. 2020. Т. 111. С. 110807.