

КВАНТОВОХІМІЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ВЗАЄМОДІЇ ЕПІРУБІЦИНУ З ФУЛЕРЕНОМ ТА ВУГЛЕЦЕВОЮ ГРАФЕНОПОДІБНОЮ ПЛОЩИНОЮ

Є.М. Дем'яненко¹, О.В. Хора¹, Б.М. Горєлов¹, Ю.І. Семенцов^{1,2}, М.І. Терець¹,
Н.А. Гаврилюк¹, А.Г. Гребенюк¹, В.В. Лобанов¹

¹Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України
вул. Генерала Наумова, 17, Київ, 03164, Україна, E-mail: demianenko_en@ukr.net

²Китайсько-український інститут промислових технологій нових матеріалів
буд. Кечуанг, 777, Жонгуан роад, Нінбо, 315211, Китай

Створення нових препаратів «адресної доставки» є одним із пріоритетних напрямків фармакології. Особливо це актуально при лікуванні онкологічних захворювань. Лікарські речовини, зокрема антибіотики антрациклінового ряду, іммобілізовані на поверхні нанорозмірних носіїв для адресної доставки ліків до цільових органів або тканин-мішеней, дозволяють створити оптимальну концентрацію лікарського препарату в зоні реалізації терапевтичного ефекту. Такий метод введення лікарських препаратів істотно знижує їхню системну токсичність за рахунок зменшення загальної дози і більш тривалого утримання діючої речовини в осередку ураження, а також сприяє підвищенню розчинності та біодоступності ліків. Одними із перспективних допоміжних речовин (носіїв) є нанорозмірні вуглецеві матеріали, зокрема, фулерени та графени.

На сьогодні особливості взаємодії епірубіцину з графеноподібною площиною (ГП) та фулеренами на атомарному рівні залишаються маловивченими. Тому ми дослідили методами квантової хімії енергетичні параметри взаємодії ГП і фулерену (C₆₀) з епірубіцином в різних протолітичних формах, які існують при різних значеннях рН водного середовища.

Розрахунки виконували за допомогою програми MORAC2016, використовуючи метод RM6-D3H4X, в якому, крім врахування водневих зв'язків, беруться до уваги також дисперсійні взаємодії.

На основі аналізу результатів квантовохімічних досліджень передбачається термодинамічна ймовірність перебігу процесу адсорбції епірубіцину на ГП та фулерені в усьому інтервалі рН водного середовища, про що свідчать від'ємні значення ентальпії взаємодії в усіх чотирьох випадках. Встановлено, що найвищою буде теплота адсорбції епірубіцину (протонованої форми) як на графеновій площині (-209.1 кДж/моль), так і при взаємодії з молекулою фулерену (-121.3 кДж/моль).

Ключові слова: епірубіцин, фулерен, графеноподібна площина, кластерне наближення, напівемпіричні методи дослідження

Вступ

Протипухлинні лікарські препарати антрациклінового ряду, такі як доксорубіцин та епірубіцин, пригнічують процеси росту та розмноження клітин. Клітини злоякісних новоутворень, які швидко діляться, особливо чутливі до дії таких препаратів. Але при цьому пригнічується і функціональність нормальних клітин цілої низки систем організму. Зокрема, поширеними побічними ефектами є випадання волосся (алопеція), блювота, пригнічення функції кісткового мозку, запалення внутрішньої частини ротової

порожнини, відмирання епітеліальних тканин у місці ін'єкцій, а також висока кардіотоксичність [1–5].

Кардіотоксична дія антрациклінів часто є основним обмежувальним фактором проведення високоєфективної цитостатичної хіміотерапії [6] і буває вагомою підставою, що вимагає припинення лікування ще до отримання чіткого протипухлинного ефекту. Небезпека ушкоджень серця полягає у високій частоті їх розвитку, труднощах діагностики, їхнього тривалому латентному перебігу, можливості виникнення не лише в період проведення, але і через багато років після закінчення протипухлинної хіміотерапії [7]. Ушкодження клітин міокарду ведуть до порушень ультраструктури та функціональної недостатності серцевого м'язу. Метаболічні ураження кардіоміоцитів, обумовлені впливом токсичних антрациклінів, спричиняють розвиток оксидативного стресу [8], який призводить до апоптозу (загибелі) клітин та некрозу тканин серця.

Наразі токсичне ураження міокарду антрациклінами і його попередження за допомогою фармакологічних агентів залишається невирішеною проблемою в онкології [9]. Тому, пошук лікарських речовин природного та синтетичного походження з оптимальними фармакодинамічними та фармакокінетичними параметрами для профілактики та корекції структурно-функціональних порушень в тканині міокарду, за умов хронічної інтоксикації протипухлинними препаратами, може вирішити одну з актуальних задач сучасної медицини.

Однак лікарські речовини, іммобілізовані на поверхні нанорозмірних носіїв для адресної доставки ліків до цільових органів або тканин-мішеней, дозволяють створити оптимальну концентрацію лікарської речовини в зоні реалізації терапевтичного ефекту [10, 11]. Це істотно зменшує системну токсичність за рахунок зниження загальної дози і більш тривалого утримання діючої речовини в осередку ураження. В ідеалі, носії також підвищують їхню розчинність та біодоступність [12, 13]. Таким чином, створення нових препаратів «адресної доставки» є одним із пріоритетних напрямків фармакології і, зокрема, онкології [14, 15].

Одними із перспективних допоміжних речовин є нановуглецеві матеріали, зокрема, фулерен (C_{60}) та вихідний і модифікований графен [16–18]. У роботі [19] проаналізовано можливість використання фулеренів C_{60} та C_{70} як нейтрального засобу доставки лікарського препарату в зону ураження. Встановлено, що фулерени, маючи низьку токсичність, зберігають унікальну здатність до хімічного модифікування, а саме, приєднання функціональних груп із подвійними зв'язками, впровадження атомів і цілих кластерів у вуглецеву сферу, а також утворення нових сполук заміною одного атома Карбону на атом іншого хімічного елемента [20]. Висока реакційність поверхні фулеренів сприяє закріпленню антрациклінів, основною структурою яких є тетрациклічна молекула з антрахіноновим каркасом, з'єднаним із цукровим фрагментом глікозидним зв'язком. Оскільки просторові розміри модифікованих молекул знаходяться у нанометровому діапазоні, то при введенні у кров людини вони можуть проходити капілярами системи кровообігу. Висока проникність робить фулерени перспективними носіями лікарських форм адресної доставки [21]. У роботі [22] методами квантової хімії передбачено властивості онкопрепаратів на основі нанокмпозитів доксорубіцину з графеном і його оксидом.

Наразі, поряд з доксорубіцином, в медичній практиці використовують його енантіомер – епірубіцин, який має ідентичну фармакологічну активність, проте проявляє значно менші побічні кардіотоксичні ефекти [24, 25]. Для епірубіцину характерні наступні константи дисоціації: $pK_{a1}=8.5$; $pK_{a2}=10.75$; $pK_{a3}=11.33$ [26]. Тому у водному розчині, в залежності від рН, епірубіцин може перебувати в протонованій (H_3A^+), незарядженій (H_2A) та депротонованих (HA^- , A^{2-}) формах, які дещо відрізняються за будовою і, як наслідок, мають різну здатність до взаємодії з графеном і фулереном.

На сьогодні, особливості взаємодії епірубіцину з фулереном та з графеноподібною площиною (ГП) на атомарному рівні залишаються маловивченими. Тому методами квантової хімії були змодельовані міжмолекулярні комплекси взаємодії ГП і C_{60} з епірубіцином в різних протолітичних формах, які існують при різних значеннях рН водного середовища і розраховані їхні енергетичні параметри.

Об'єкти і методи розрахунку

Як свідчать експериментальні та теоретичні дані [27–29], молекула епірубіцину має п'ять ймовірно протодонорних гідроксильних груп в тетрациклічній структурі антрахінонового каркасу, який з'єднаний глікозидним зв'язком із одним протонакцепторним аміноцукровим фрагментом (рис.1, *a*). Тому протонувана форма епірубіцину утворюється внаслідок протонування аміногрупи (рис. 1, *б*).



Рис. 1. Незаряджена (*a*) і протонувана (*б*) форми епірубіцину

Для того, щоб встановити, яка із п'яти гідроксильних груп молекули епірубіцину має найвищу протодонорну здатність, було оптимізовано п'ять аніонів епірубіцину, кожен з яких мав одну депротонувану гідроксильну групу (рис. 2). Слід зазначити, що при спробі локалізувати аніон шляхом відриву протона від гідроксильної групи аміноцукрового фрагмента, при оптимізації переміщується протон від найближчої до неї сусідньої гідроксильної групи (рис. 2, *з*). Це свідчить про те, що протодонорна здатність гідроксильної групи аміноцукрового фрагменту є найнижчою.

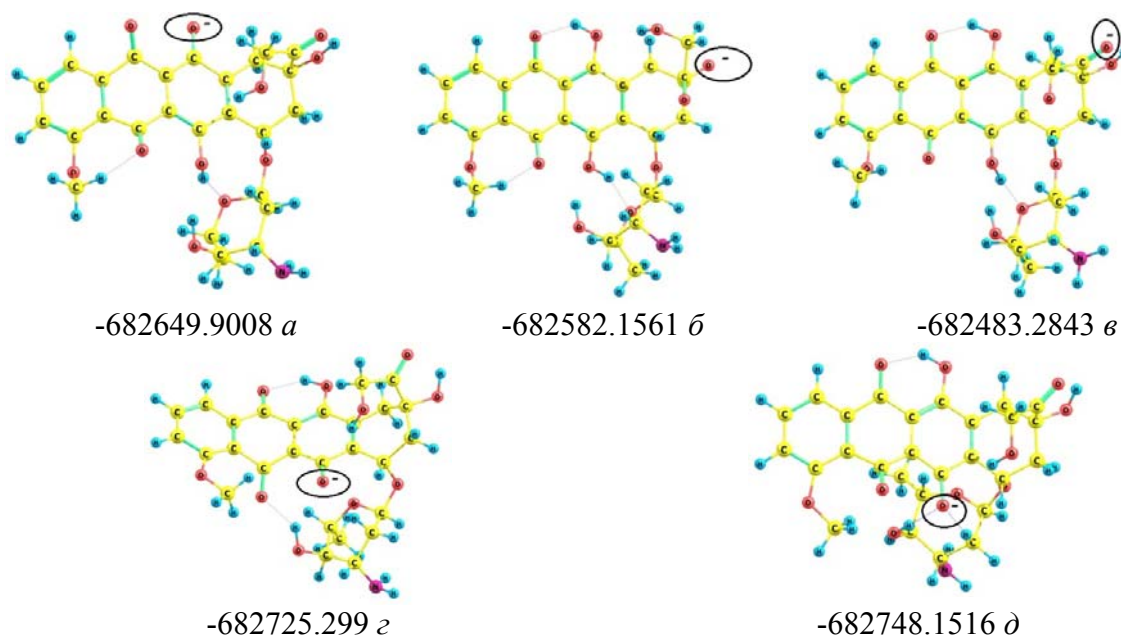


Рис. 2. Можливі рівноважні структури однократно зарядженого аніон епірубіцину і їхні повні енергії (тут і надалі значення повної енергії подано в кДж/моль)

При порівнянні повних енергій моноаніонів епірубіцину, з'ясували, що найнижче значення повної енергії має аніон, зображений на (рис. 2, *д*), у якого депротонована гідроксильна група знаходиться у антрахіноновому фрагменті. Це свідчить про те, що протонодонорна здатність даної гідроксильної групи є найвищою і у водному розчині епірубіцин першою буде дисоціювати саме вона. Тому, в подальшому, як модель аніона HA^- будемо використати структуру епірубіцину, зображену на рис. 2, *д*.

Для встановлення будови двічі депротонованого аніона було оптимізовано чотири можливі структури (рис. 3) шляхом почергового вилучення протона від решти чотирьох гідроксильних груп у моноаніоні, який зображений на рис. 2, *д*. За результатами аналізу повних енергій даних діаніонів, з'ясовано, що найменше її значення, а значить найбільш ймовірним є діаніон, зображений на рис 3, *а*.

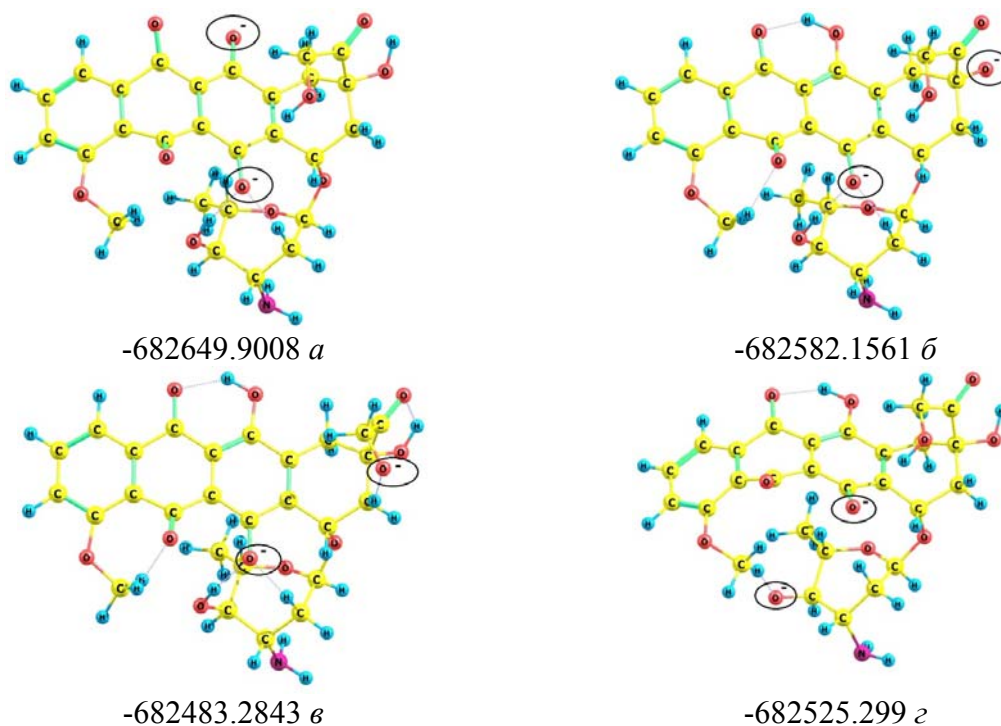
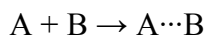


Рис. 3. Рівноважні структури двічі заряджених аніонів епірубіцину та їхні повні енергії

За модель фулерену обрано найменшу молекулу C_{60} , що являє собою кулю діаметром 7.13 Å (рис. 4, *а*), яка містить 60 рівноцінних атомів Карбону, кожен з яких поєднаний із трьома іншими ковалентними зв'язками, утворюючи п'ятикутники та шестикутники на поверхнях. Довжини зв'язків $\text{C}=\text{C}$ становлять 1.38 Å, а $\text{C}-\text{C}$ 1.46 Å відповідно, що підтверджено експериментальними і теоретичними дослідженнями, описаними в літературі, оскільки, будова фулерену точно встановлена експериментальними методами і докладно досліджена теоретичними методами [30, 31].

За модель графену обрано графеноподібну площину, співрозмірну до молекули епірубіцину (довжина максимальна 12.2 Å, ширина – 10.8 Å). Її брутто-склад становить $\text{C}_{54}\text{H}_{18}$ та містить в своєму складі 19 конденсованих бензольних ядер [32]. Графеноподібна площина має симетричну будову (рис. 4, *б*), протяжністю 14.2 Å.

Розрахунки виконували за допомогою програми MOPAC2016 [33] з використанням методу RM6-D3H4X [34–36], в якому враховують вплив водневих зв'язків та дисперсійні взаємодії. Ентальпію адсорбції розглядали як тепловий ефект (ΔH_{298}) реакції взаємодії молекули епірубіцину (A) і ГП або C_{60} (B) з утворенням міжмолекулярного комплексу ($\text{A}\cdots\text{B}$) і згідно реакції



та розраховували за формулою:

$$\Delta H_{298} = H_{298}(A \cdots B) - [H_{298}(A) + H_{298}(B)],$$

де $H_{298}(A \cdots B)$ – розрахована ентальпія утворення міжмолекулярного комплексу, $H_{298}(A)$ – епірубіцину, $H_{298}(B)$ – ГП чи C_{60} відповідно.

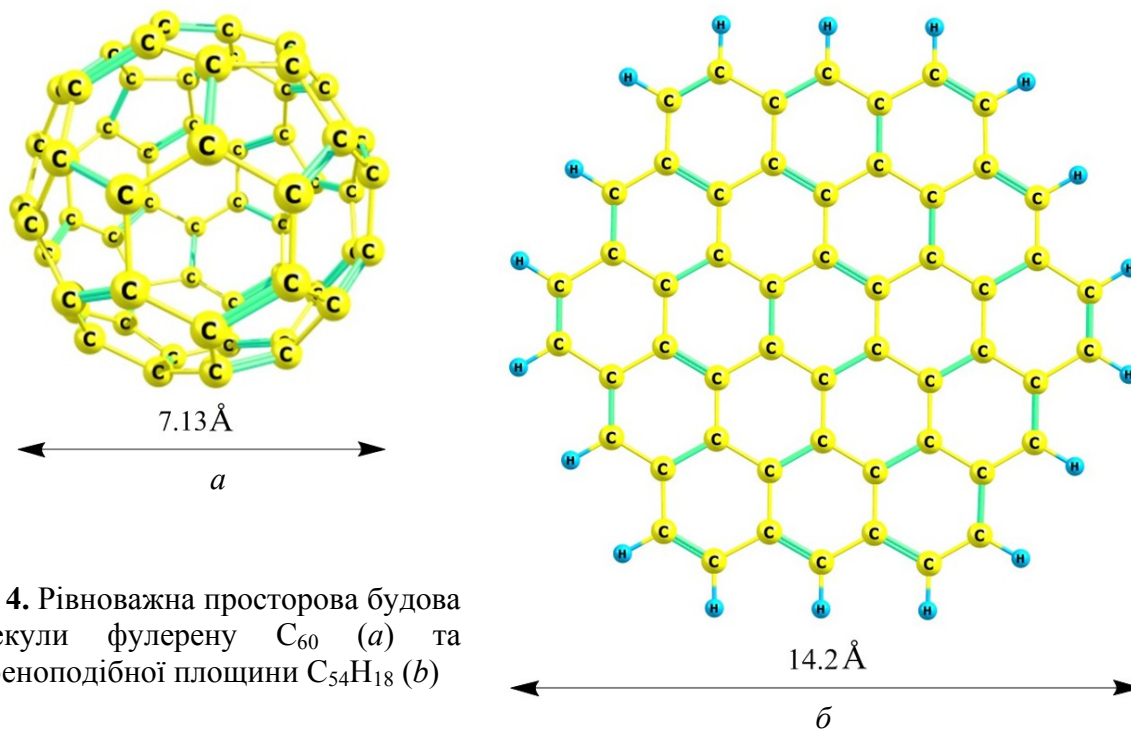


Рис. 4. Рівноважна просторова будова молекули фулерену C_{60} (а) та графеноподібної площини $C_{54}H_{18}$ (б)

Результати та їхнє обговорення

Для початку було досліджено взаємодію епірубіцину з молекулою фулерену. Знайдено рівноважні структури найбільш ймовірних міжмолекулярних комплексів C_{60} з епірубіцином в різних протолітичних формах (рис. 5), будова яких наведена вище (рис. 2, 3). Зокрема, на рис. 5, а зображено міжмолекулярний комплекс молекули фулерену з протонованою формою епірубіцину. Видно, що актрахіноновий каркас катіона епірубіцину значно деформований, в порівнянні з вихідним (рис. 1, б) внаслідок взаємодії з фулереном. При цьому, його протонована аміногрупа орієнтована до молекули фулерену. Ентальпія даної взаємодії має негативне значення і становить -121.3 кДж/моль, що свідчить про термодинамічну ймовірність цього процесу.

Далі розглянуто взаємодію фулерену з нейтральною молекулою епірубіцину. Як видно з рис. 5, б, молекула епірубіцину внаслідок взаємодії з фулереном є менш деформованою порівняно з її протонованою формою. ΔH_{298} взаємодії значно менша порівняно з аналогічною величиною попереднього випадку і становить лише -38.5 кДж/моль (див. табл.).

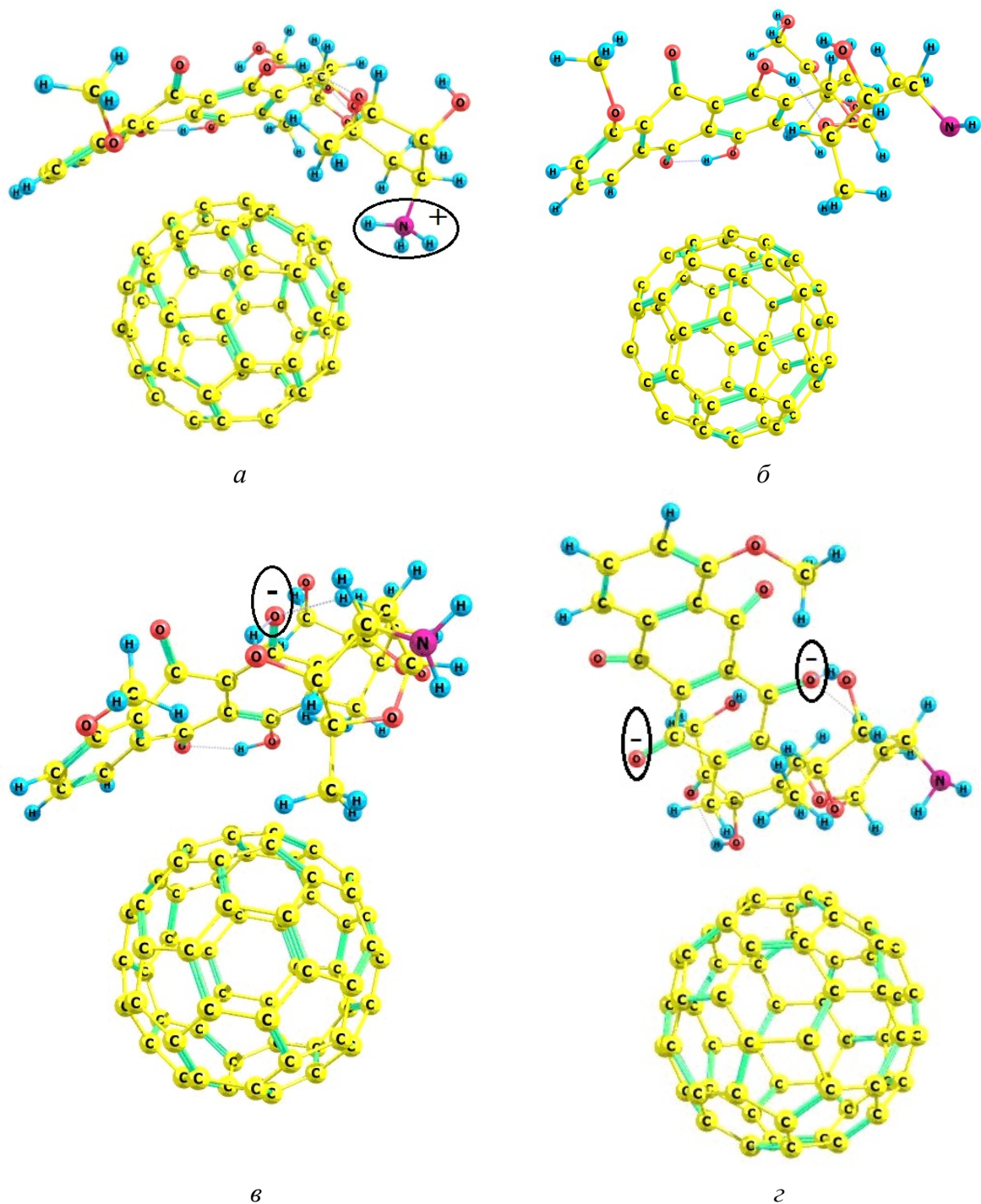


Рис. 5. Рівноважна геометрія міжмолекулярних комплексів молекули фулерену з протолітичними формами епірубіцину: протонованою (*a*), нейтральною молекулою епірубіцину (*б*), монодепротонованою (*в*) та дидепротонованою (*г*).

Як видно із рис. 5, *в*, будова даного міжмолекулярного комплексу моноаніона епірубіцину з молекулою фулерену подібна до комплексу з нейтральною молекулою епірубіцину. Зокрема, в обох комплексах метильна група аміноцукрового фрагмента епірубіцину орієнтується до молекули фулерену, а аміногрупа при цьому орієнтована від молекули C_{60} . Ентальпія взаємодії дещо більша для випадку з моноаніоном епірубіцину в порівнянні з нейтральною молекулою (див. табл.) і становить -48.7 кДж/моль.

Подальше збільшення заряду аніона від одного до двох приводить до зміни будови міжмолекулярного комплексу діаніона епірубіцину з фулереном (рис. 5, *г*), в порівнянні з міжмолекулярним комплексом моноаніона епірубіцину з фулереном (рис. 4, *в*) і, як наслідок, до зміни ентальпії взаємодії від -48.7 до -69.4 кДж/моль (див. табл.).

Наступною задачею було дослідити взаємодію графеноподібної площини з молекулою епірубіцину в різних протолітичних формах. На рис. 6, *а*, зображено міжмолекулярний комплекс графеноподібної площини з протонованою формою епірубіцину. Як видно з цього рисунку, катіон епірубіцину розміщується на графеновому листі майже паралельно до нього. В даному комплексі дисперсійна взаємодія відбувається з більшою кількістю атомів структурних одиниць в порівнянні з міжмолекулярним комплексом фулерен-катіон (рис. 5, *а*). При цьому, як і очікувалось, розрахована ентальпія міжмолекулярної взаємодії значно більша (-209.1 кДж/моль) порівняно з аналогічною величиною для комплексу фулерен – протонована форма епірубіцину (-121.3 кДж/моль) (див. табл.).

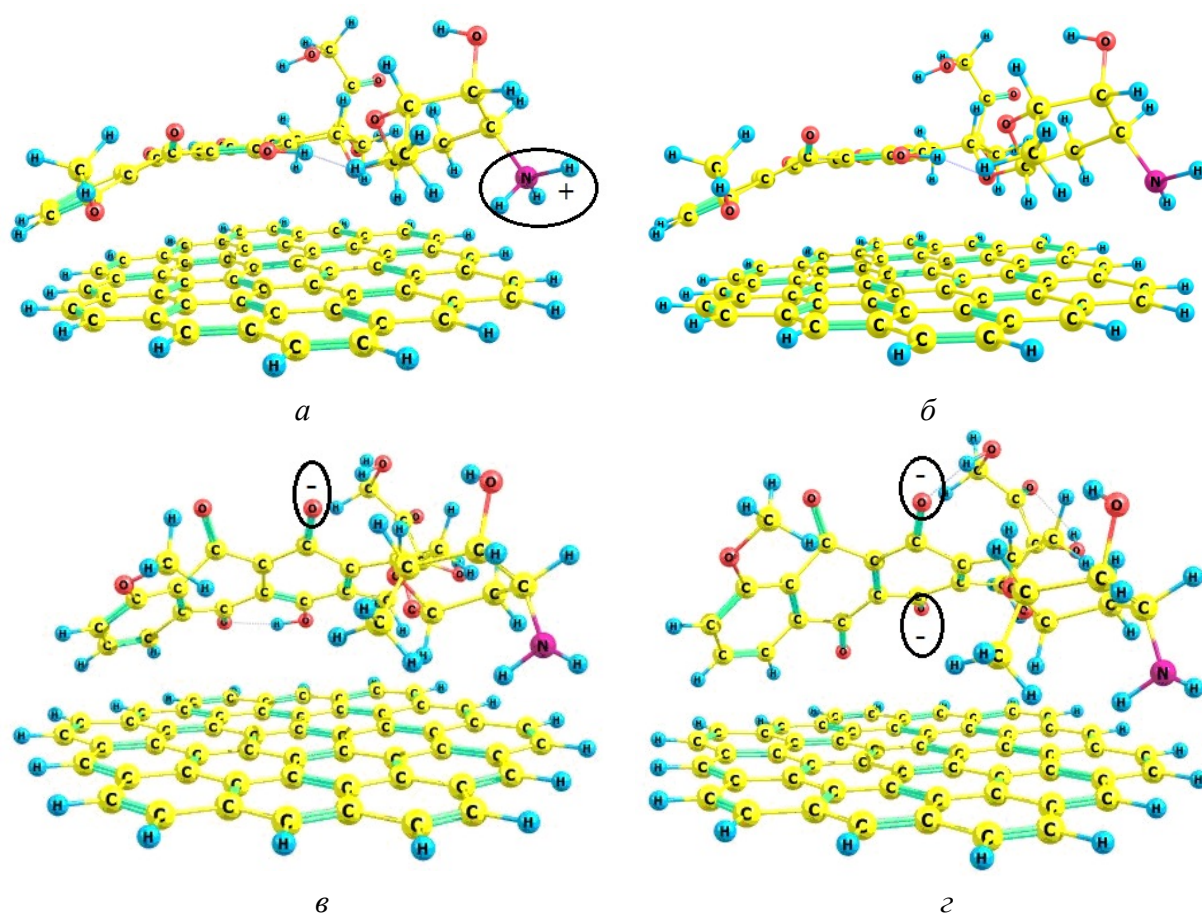


Рис. 6. Рівноважна геометрія міжмолекулярних комплексів графеноподібної площини з протолітичними формами епірубіцину: протонованою (*а*), нейтральною молекулою епірубіцину (*б*), монодепротонованою (*в*) та дидепротонованою (*г*).

Міжмолекулярний комплекс, одержаний внаслідок взаємодії графеноподібної площини з нейтральною молекулою епірубіцину (рис. 6, *б*), за будовою подібний до комплексу з катіоном епірубіцину (рис. 6, *а*). Для обох цих міжмолекулярних комплексів характерне паралельне розміщення антрахінонового ароматичного каркаса відносно до графеноподібної площини. Як наслідок, ентальпія міжмолекулярної взаємодії також має досить високе значення, яке становить -138.8 кДж/моль.

При взаємодії моно- і діаніона епірубіцину з графеноподібною площиною утворюються подібні між собою міжмолекулярні комплекси (рис. 6, *в* і *г*). Для них на відміну від двох попередніх (рис. 6, *а* і *б*), характерна, непаралельна орієнтація антрахінонового ароматичного каркаса до графеноподібної площини. У зв'язку з цим, менше атомів реагуючих молекул взаємодіють між собою за рахунок дисперсійних сил. Тому, ентальпії міжмолекулярної взаємодії для аніонів (HA^- , A^{2-}) епірубіцину є значно меншими, у порівнянні з аналогічними величинами для протонованої і молекулярної форм епірубіцину. Зокрема, ентальпія взаємодії для комплексу моноаніон епірубіцин – графеноподібна площина становить -18.7 кДж/моль, а для комплексу діаніон епірубіцин – графеноподібна площина ця величина на 17.2 кДж/моль більша і має значення -35.9 кДж/моль.

З таблиці видно, що всі значення ентальпії міжмолекулярної взаємодії є від'ємними величинами, що свідчить про термодинамічну ймовірність перебігу адсорбції для всіх розглянутих протолітичних форм епірубіцину як для фулерену так і для графеноподібної площини. Аналіз результатів квантовохімічних розрахунків свідчить (див. табл.), що найбільше значення ΔH_{298} при взаємодії як з фулереном так і з графеноподібною площиною характерне для протонованої форми (H_3A^+) епірубіцину та становить -121.3 кДж/моль (у випадку фулерену) й -209.1 кДж/моль (у випадку графеноподібної площини).

Таблиця. Енергетичні ефекти (ΔH_{298}) реакції взаємодії епірубіцину з фулереном та графеноподібною площинами (в кДж/моль)

Протолітична форма епірубіцину	Адсорбент	
	C_{60}	$\text{C}_{54}\text{H}_{18}$
H_3A^+	-121.3	-209.1
H_2A	-38.5	-138.8
HA^-	-48.7	-18.7
A^{2-}	-69.4	-35.9

Найменше значення ентальпії міжмолекулярної взаємодії з фулереном виявляється для нейтральної молекули епірубіцину, яке становить -38.5 кДж/моль, а для взаємодії з графеноподібною площиною – монодепротонувана форма епірубіцину (HA^-) (-18.7 кДж/моль).

Висновки

На основі аналізу результатів квантовохімічних розрахунків з'ясовано, що найбільш протонодонорні гідроксильні групи молекули епірубіцину знаходяться на її антрахіноновому фрагменті.

Передбачається термодинамічна ймовірність перебігу адсорбції епірубіцину на ГП в усьому інтервалі рН водного середовища, про що свідчать від'ємні значення ентальпій взаємодії в усіх чотирьох випадках.

Встановлено, що найбільшою буде адсорбція епірубіцину (протонованої форми) як на графеновій площині (-209.1 кДж/моль), так і при взаємодії з молекулою фулерену (-121.3 кДж/моль).

Найменше значення ентальпії міжмолекулярної взаємодії при взаємодії з фулереном характерне для нейтральної молекули епірубіцину (-38.5 кДж/моль), а при взаємодії з графеноподібною площиною – для моноаніона епірубіцину (-18.7 кДж/моль).

Опираючись на одержані результати розрахунків можна прогнозувати, що адсорбція епірубіцину на поверхні нановуглецевих частинок найкраще буде відбуватися у водному середовищі з $pH < 7$.

Література

1. *Menna P., Paz O.G., Chello M., Covino E., Salvatorelli E., Minotti G.* Anthracycline cardiotoxicity // *Expert Opin Drug Saf.* – 2012. – V. 11. – P. S21-S36.
2. *Becker M.M.C., Arruda G.F.A., Berenguer D.R.F., Buril R.O., Cardinale D., Brandão S.C.S.* Anthracycline cardiotoxicity: current methods of diagnosis and possible role of 18F-FDG PET/CT as a new biomarker // *Cardio-Oncology.* – 2023. – V. 9. – P. 17/1-17/13.
3. *Huang J., Wu R., Chen L., Yang Z., Yan D., Li M.* Understanding anthracycline cardiotoxicity from mitochondrial aspect // *Front. Pharmacol.* – 2022. – V. 13. – P. 811406/1-811406/15.
4. *Russo M., Della Sala A., Tocchetti C.G., Porporato P. E., Ghigo A.* Metabolic Aspects of anthracycline cardiotoxicity. // *Curr. Treat. Options in Oncol.* – 2021. – V. 22. – P. 18/1-18/22.
5. *Sawicki K.T., Sala V., Prever L., Hirsch E., Ardehali H., Ghigo A.* Preventing and treating anthracycline cardiotoxicity: New Insights // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology.* – 2021. – V. 61. – P. 309-332.
6. *Cappetta D., Rossi F., Piegari E. et al.* Doxorubicin targets multiple players: a new view of an old problem // *Pharmacol. Res.* – 2017. – V. 127. – P. 4-14.
7. *McGowan J., Chung R., Maulik A. et al.* Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2017. – N 31. – P. 63-75.
8. *Zhu H., Sarkar S., Scott L., Danelisen I. et al.* Doxorubicin redox biology: redox cycling, topoisomerase inhibition, and oxidative stress // *Reactive oxygen species.* – 2016. – V. 1. – P. 189-198.
9. *Valcovici M., Andrica F., Serban C. et al.* Cardiotoxicity of anthracycline therapy: current perspectives // *Archives of Medical Science.* – 2016. – V. 12. – P. 428-435.
10. *Pourmadadi M., Farokh A., Rahmani E. et al.* Polyacrylic acid mediated targeted drug delivery nano-systems: A review // *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* – 2023. – V. 80. – P. 104169/1-104169/6.
11. *Yi L., Yi S., Qian W., Xin S. et al.* An overview of drug delivery nanosystems for sepsis-related liver injury treatment // *International Journal of Nanomedicine.* – 2023. – V. 18. – P. 765-779.
12. *Iravani S., Varma R.S.* advanced drug delivery micro- and nanosystems for cardiovascular diseases // *Molecules.* – 2022. – V. 27, 5843/1–5843/15.
13. *Cho K., Wang X., Nie S., Chen Z.G., Shin D.M.* Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer // *Clin Cancer Res.* – 2008. – V. 14, N5. – P. 1310-1316.
14. *Liu R., Luo C., Pang Z. et al.* Advances of nanoparticles as drug delivery systems for disease diagnosis and treatment // *Chinese Chemical Letters.* – 2023. – V. 34, N 2. – P. 107518/1-107518/8.
15. *Fabozzi A., Sala F.D., di Gennaro M. et al.* Design of functional nanoparticles by microfluidic platforms as advanced drug delivery systems for cancer therapy // *Lab Chip.* – 2023. – V. 23. – P. 1389–1409.
16. *Hosseini S.M., Mohammadnejad J., Najafi-Taher R. et al.* Multifunctional carbon-based nanoparticles: theranostic applications in cancer therapy and diagnosis // *ACS Appl. Bio Mater.* – 2023. – V. 6, N 4. – P. 1323-1338.
17. *Lili C., Wenzhong H., Siliang D. et al.* Graphene quantum dots mediated magnetic chitosan drug delivery nanosystems for targeting synergistic photothermal-chemotherapy of hepatocellular carcinoma // *Cancer Biology & Therapy.* – 2022. – V. 23, N 1. – P. 281-293.

18. *Jampilek J., Kralova K.* Advances in drug delivery nanosystems using graphene-based materials and carbon nanotubes // *Materials*. – 2021. – V. 14. – P. 1059/1-1059/39.
19. *Anilkumar P., Lu F., Cao L. et al.* Fullerenes for applications in biology and medicine // *Curr Med Chem*. – 2011. – V. 18, N 14. – P. 2045-2059.
20. *Axet M.R., Dechy-Cabaret O., Duran J, et al.* Coordination chemistry on carbon surfaces // *Coord. Chem. Rev.* – 2016. – V. 308. – P. 236-345.
21. *Grebinyk A., Prylutska S., Chepurna O. et al.* Synergy of chemo- and photodynamic therapies with C60 fullerene-doxorubicin nanocomplex // *Nanomaterials*. – 2019. V. 9. – P. 1540/1-1540/19.
22. *Vovusha H., Banerjee D., Yadav M.K., et al.* Binding Characteristics of Anticancer Drug Doxorubicin with Two-Dimensional Graphene and Graphene Oxide: Insights from Density Functional Theory Calculations and Fluorescence Spectroscopy // *J. Phys. Chem. C*. – 2018. – V. 122, N 36. – P. 21031-21038.
23. *Petit K., Suwalsky M., Colina J.R., et al.* Toxic effects of the anticancer drug epirubicin in vitro assayed in human erythrocytes // *Toxicology in Vitro*. – 2020. – V. 68. – P. 104964-104972.
24. *Luiz M.T., Dutra J.A.P., Di Filippo L.D. et al.* Epirubicin: biological properties, analytical methods, and drug delivery nanosystems // *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. – 2023. – V. 53, N 5. – P. 1080-1093.
25. *Launchbury A.P., Habboubi N.* Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity // *Cancer Treatment Reviews*. – 1993. – V. 19, N 3. – P. 197-228.
26. *Anilnert B., Ozdemir F.A., Erdinc N., Pekin M.* Potentiometric determination of the dissociation constants of epirubicin HCl and irinotecan HCl // *Mendeleev Commun.* – 2006. – V. 16, N 2. – P. 97-98.
27. *Zhu S., Yan L., X. Ji, Lu W.* Conformational diversity of anthracycline anticancer antibiotics: A density functional theory calculation // *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. – 2010. – V. 951, N 1–3. – P. 60-68.
28. *Samide A., Tutunaru B., Varut R.-M. et al.* Interactions of some chemotherapeutic agents as epirubicin, gemcitabine and paclitaxel in multicomponent systems based on orange essential oil // *Pharmaceuticals*. – 2021. – V. 14. – P. 619/1-619/27.
29. *Lombardi P., Animati F., Cipollone A. et al.* Synthesis and conformational preference of novel 8-fluoroanthracyclines // *Acta Biochimica Polonica*. – 1995. – V. 42 N 4. – P. 433-444.
30. *Kratschmer W., Lamb L.D., Fostiropoulos K., Huffman D.R.* Solid C60: a new form of carbon // *Nature*. – 1990. – V. 347, N 6291. – P. 354-358.
31. *Chan B., Kawashima Y., Katouda M., Nakajima T., Hirao K.* From C60 to infinity: large-scale quantum chemistry calculations of the heats of formation of higher fullerenes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – V. 138, N 4. – P. 1420-1429.
32. *Cherniuk O.A., Demianenko E.M., Terets M.I. et al.* Study of the mechanism of influence of carbon nanotubes surface chemistry on the mechanical properties of fiberglass // *Applied Nanoscience*. – 2020. – V. 10. – P. 4797-4807.
33. *Stewart J.J.P.* MOPAC2016. Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net) (2016).
34. *Stewart J.J.P.* Optimization of parameters for semiempirical methods V: modification of NDDO approximations and application to 70 elements // *Journal of Molecular Modeling*. – 2007. – V. 13, N 12. – P. 1173-1213.
35. *Řezáč J., Hobza P.* Advanced corrections of hydrogen bonding and dispersion for semiempirical quantum mechanical methods // *Journal of Chemical Theory and Computation*. – 2012. – V. 8, N 1. – P. 141-151.

36. Řezáč J., Riley K.E., Hobza P. Benchmark calculations of noncovalent interactions of halogenated molecules // *Journal of Chemical Theory and Computation*. – 2012. – V. 8, N 11. – P. 4285-4292.

References

1. Menna P., Paz O.G., Chello M., Covino E., Salvatorelli E., Minotti G. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2012. **11**: S21.
2. Becker M.M.C., Arruda G.F.A., Berenguer D.R.F., Buriel R.O., Cardinale D., Brandão S.C.S. Anthracycline cardiotoxicity: current methods of diagnosis and possible role of 18F-FDG PET/CT as a new biomarker. *Cardio-Oncology*. 2023. **9**: 17.
3. Huang J., Wu R., Chen L., Yang Z., Yan D., Li M. Understanding anthracycline cardiotoxicity from mitochondrial aspect. *Front. Pharmacol.* 2022. **13**: 811406.
4. Russo M., Della Sala A., Tocchetti C.G., Porporato P.E., Ghigo A. Metabolic aspects of anthracycline cardiotoxicity. *Curr. Treat. Options in Oncol.* 2021. **22**: 18.
5. Sawicki K.T., Sala V., Prever L., Hirsch E., Ardehali H., Ghigo A. Preventing and treating anthracycline cardiotoxicity: new insights. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2021. **61**: 309.
6. Cappetta D., Rossi F., Piegari E., Quaini F., Berrino L., Urbanek K., De Angelis A. Doxorubicin targets multiple players: a new view of an old problem. *Pharmacol. Res.* 2017. **127**: 4.
7. McGowan J., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J. M., Yellon D.M. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017. **31**: 63.
8. Zhu H., Sarkar S., Scott L., Danelisen I., Danelisen I., Trush M.A., Jia Zh., Li Y.R. Doxorubicin redox biology: redox cycling, topoisomerase inhibition, and oxidative stress. *Reactive oxygen species*. 2016. **1**: 189.
9. Valcovici M., Andrica F., Serban C., Dragan S. Cardiotoxicity of anthracycline therapy: current perspectives. *Archives of Medical Science*. 2016. **12**: 428.
10. Pourmadadi M., Farokh A., Rahmani E., Eshaghi M.M., Aslani A., Rahdar A., Ferreira L.F.R. Polyacrylic acid mediated targeted drug delivery nano-systems: A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2023. **80**: 104169.
11. Yi L., Yi S., Qian W., Xin S., Wei-Zhen Z., Xiao-Ling X., Wei C. An Overview of Drug Delivery Nanosystems for Sepsis-Related Liver Injury Treatment. *International Journal of Nanomedicine*. 2023 **18**: 765.
12. Irvani S., Varma R.S. Advanced drug delivery micro- and nanosystems for cardiovascular diseases. *Molecules*. 2022. **27**: 5843.
13. Cho K., Wang X., Nie S., Chen Z.G., Shin D.M. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clin Cancer Res.* 2008. **14**(5): 1310.
14. Liu R., Luo C., Pang Z., Zhang J., Ruan S., Wu M., Wang L., Sun T., Li N., Han L., Shi J., Huang Y., Guo W., Peng S., Zhou W., Gao H. Advances of nanoparticles as drug delivery systems for disease diagnosis and treatment. *Chinese Chemical Letters*. 2023. **34**(2): 107518.
15. Fabozzi A., Sala F.D., di Gennaro M., Barretta M., Longobardo G., Solimando N., Pagliucab M., Borzacchiello A. Design of functional nanoparticles by microfluidic platforms as advanced drug delivery systems for cancer therapy. *Lab. Chip*. 2023. **23**: 1389.
16. Hosseini S.M., Mohammadnejad J., Najafi-Taher R., Zadeh Z.B., Tanhaei M., Ramakrishna S. Multifunctional carbon-based nanoparticles: theranostic applications in cancer therapy and diagnosis. *ACS Appl. Bio Mater.* 2023. **6**(4): 1323.
17. Lili C., Wenzhong H., Siliang D., Yiping L., Jian W., Jianmeng Z. Graphene quantum dots mediated magnetic chitosan drug delivery nanosystems for targeting synergistic photothermal-chemotherapy of hepatocellular carcinoma. *Cancer Biology & Therapy*. 2022. **23**(1): 281.

18. Jampilek J., Kralova K. Advances in Drug Delivery Nanosystems Using Graphene-Based Materials and Carbon Nanotubes. *Materials*. 2021. **14**: 1059.
19. Anilkumar P., Lu F., Cao L., Luo P.G., Liu J-H., Sahu S., Tackett K.N, Wang Y., Sun Y-P. Fullerenes for applications in biology and medicine. *Curr Med Chem*. 2011. **18**(14): 2045.
20. Axet M.R, Dechy-Cabaret O, Duran J, Gouygou M., Serp P. Coordination chemistry on carbon surfaces. *Coord. Chem. Rev.* 2016. **308**: 236.
21. Grebinyk A., Prylutska S., Chepurna O., Grebinyk S., Prylutsky Yu., Ritter U., Ohulchansky T.Y., Matyshevska O., Dandekar T., Frohme M. Synergy of chemo- and photodynamic therapies with C60 fullerene-doxorubicin nanocomplex. *Nanomaterials*. 2019. **9**: 1540.
22. Vovusha H., Banerjee D., Yadav M. K., Perrozzi F., Ottaviano L., Sanyal S., Sanyal B. Binding Characteristics of Anticancer Drug Doxorubicin with Two-Dimensional Graphene and Graphene Oxide: Insights from Density Functional Theory Calculations and Fluorescence Spectroscopy. *J. Phys. Chem. C*. 2018. **122**(36): 21031.
23. Petit K., Suwalsky M., Colina J. R., Contreras D., Aguilar L.F., Jemiola-Rzeminska M., Strzalka K. Toxic effects of the anticancer drug epirubicin in vitro assayed in human erythrocytes. *Toxicology in Vitro*. 2020. **68**: 104964.
24. Luiz M.T., Dutra J.A.P., Di Filippo L.D., Tavares Ju. A.G., Bueno Tofani L., Maldonado Marchetti J., Chorilli M. Epirubicin: biological properties, analytical methods, and drug delivery nanosystems. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. 2023. **53**(5): 1080.
25. Launchbury A.P., Habboubi N. Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity. *Cancer Treatment Reviews*. 1993. **19**(3): 197.
26. Anilanmert B., Ozdemir F.A., Erdinc N., Pekin M. Potentiometric determination of the dissociation constants of epirubicin HCl and irinotecan HCl. *Mendeleev Commun.* 2006. **16**(2): 97.
27. Zhu S., Yan L., Ji X., Lu W. Conformational diversity of anthracycline anticancer antibiotics: A density functional theory calculation. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 2010. **951**(1–3): 60.
28. Samide A., Tutunaru B., Varut R.-M., Oprea B., Iordache S. Interactions of some chemotherapeutic agents as epirubicin, gemcitabine and paclitaxel in multicomponent systems based on orange essential oil. *Pharmaceuticals*. 2021. **14**: 619.
29. Lombardi P., Animati F., Cipollone A., Giannini G., Monteagudo E., Arcamone. F. Synthesis and conformational preference of novel 8-fluoroanthracyclines // *Acta Biochimica Polonica*. 1995. **42**(4): 433.
30. Kratschmer W., Lamb L.D., Fostiropoulos K., Huffman D.R. Solid C60: a new form of carbon. *Nature*. 1990. **347**(6291): 354.
31. Chan B., Kawashima Y., Katouda M., Nakajima T., Hirao K. From C60 to Infinity: large-scale quantum chemistry calculations of the heats of formation of higher fullerenes. *J. Am. Chem. Soc.* 2016. **138**(4): 1420.
32. Cherniuk O.A., Demianenko E.M., Terets M.I., Zhuravskiy S.V., Makhno S.M., Lobanov V.V., Kartel M.T., Sementsov Yu.I. Study of the mechanism of influence of carbon nanotubes surface chemistry on the mechanical properties of fiberglass. *Applied Nanoscience*. – 2020. **10**: 4797.
33. Stewart J.J.P. MOPAC2016. Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net) (2016).
34. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *Journal of Molecular Modeling*. 2007, **13**(12): 1173.

35. Řezáč J., Hobza P. Advanced corrections of hydrogen bonding and dispersion for semiempirical quantum mechanical methods. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2012. **8**(1): 141.
36. Řezáč J., Riley K.E., Hobza P. Benchmark calculations of noncovalent interactions of halogenated molecules. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2012. **8**(11): 4285.

QUANTUM CHEMICAL SIMULATION OF THE INTERACTION OF EPIRUBICIN WITH A FULLERENE AND A CARBON GRAPHENE-LIKE PLANE

E.M. Demianenko¹, O.V. Khora¹, B.M. Gorelov¹, Yu. I. Sementsov^{1,2}, M.I. Terets¹, N.A. Havryliuk¹, A.G. Grebenyuk¹, V.V. Lobanov¹

¹*Chuiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine
17 General Naumov Str., Kyiv, 03164, Ukraine, E-mail: demianenko_en@ukr.net*

²*Ningbo Sino-Ukrainian New Materials Industrial Technologies Institute, Kechuang
Building, N777 Zhongguan road, Ningbo, 315211, China*

Creation of new "targeted delivery" drugs is one of the priority areas of pharmacology. This is especially true for oncology. Medicinal substances, in particular of the anthracycline series, immobilized on the surface of nanosized carriers for the targeted delivery of drugs to target organs or target tissues, allow creating an optimal concentration of the drug in the area of therapeutic effect. The latter significantly reduces systemic toxicity by reducing the total dose and longer retention in the lesion, as well as increasing the solubility and bioavailability of drugs.

One of the promising excipients are nanocarbon materials, in particular, fullerene (C60) and original and modified graphene.

To date, the specifics of the interaction of epirubicin with a graphene-like plane (GP) and fullerene at the atomic level remain poorly understood. Therefore, the energy parameters of the interaction of HP and C60 with epirubicin in various protolytic forms, which exist at different pH values of the aqueous medium, were investigated using quantum chemistry methods.

Calculations were performed using the MOPAC2016 program using the PM6-D3H4X method, in which, in addition to taking into account hydrogen bonds, dispersion interactions are also taken into account.

Based on the analysis of the results of quantum chemical studies, the thermodynamic probability of the epirubicin adsorption process on GP is predicted in the entire pH range of the aqueous medium, as evidenced by the negative values of interaction enthalpies in all four cases. It has been found that epirubicin (protonated form) will have the greatest adsorption both on the graphene plane (-209.1 kJ/mol) and upon interaction with the fullerene molecule (-121.3 kJ/mol).

Keywords: *epirubicin, fullerene, graphene-like plane, cluster approximation, semi-empirical research methods*