

На правах рукописи



Бокарев Андрей Николаевич

**МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ  
АЛМАЗОПОДОБНЫХ НАНОЧАСТИЦ С  
ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И  
БИОМОЛЕКУЛАМИ**

Специальность: 1.3.6. Оптика

**Автореферат**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата физико-математических наук

Саратов - 2023

Работа выполнена на кафедре оптики и биофотоники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского».

Научный руководитель:

**Пластун Инна Львовна**, доктор физико-математических наук, доцент, профессор кафедры «Информационная безопасность автоматизированных систем» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.»

Официальные оппоненты:

**Хренова Мария Григорьевна**, д. ф.-м. н., профессор РАН, профессор кафедры физической химии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва;

**Горин Дмитрий Александрович**, д. х. н., профессор, профессор Центра фотоники и квантовых материалов автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий», г. Москва;

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет» (ИГХТУ), г. Иваново.

Защита состоится «26» октября 2023 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.392.06 при ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корпус 11, ауд. 515.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке имени В.А. Артисевич ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» и на сайте: <https://www.sgu.ru/research/dissertation-council/24-2-392-06/kandidatskaya-dissertaciya-bokareva-andreya>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
24.2.392.06  
д.ф.-м.н.



Генина Элина Алексеевна

## Общая характеристика работы

**Актуальность темы.** В настоящее время наноалмазы являются перспективным материалом с широким спектром возможного практического применения, что вызвано их особыми оптическими, химическими и механическими свойствами [1]. Высокая степень биосовместимости [2] предоставляет возможность использования наноалмазов в различных медицинских направлениях [3,4,5]. Например, в виде сорбентов для разделения веществ в хроматографии или в виде основы для различных биосенсоров с целью повышения эффективности детектирования соединений и бактерий [1]. Помимо этого, изучается возможность использования наноалмазов в качестве флуоресцентных зондов и меток для визуализации динамики биологических систем [1,3,4]. Наноалмазы, содержащие в своей структуре оптические центры на основе азото-замещённых вакансий, способны к сильной люминесценции в дальней красной области спектра, что позволяет работать вне области собственной флуоресценции клеток [1,3,4].

Одним из наиболее активно развивающихся медицинских направлений применения наноалмазов является использование их для адресной доставки лекарственных препаратов с целью улучшения терапевтического действия [3-8]. В основе данной методики лежит использование лекарственных препаратов в комплексе с наноалмазами путём иммобилизации на их поверхность. Простота модификации поверхности наноалмазов предоставляет большие возможности для взаимодействия с различными молекулами [1]. Для создания межмолекулярных комплексов используются наноалмазы, обогащённые различными функциональными группами, которые способствуют усилению межмолекулярного взаимодействия. Наиболее часто используемым механизмом иммобилизации веществ на поверхность наноалмазов является адсорбционный метод по причине своей простоты и получения рН-зависимости десорбционного высвобождения веществ с поверхности [9]. В результате использования данного метода образуются супрамолекулярные комплексы, в которых активное вещество удерживается на поверхности наноалмаза за счет различных нековалентных взаимодействий, например, в результате образования межмолекулярных водородных связей [10].

К настоящему моменту проведено множество экспериментальных исследований применения наноалмазов для доставки различных противоопухолевых препаратов [3-8], в результате которых установлено существенное повышение терапевтической эффективности лечения опухолей. Например, интерес для изучения и анализа их взаимодействия с наноалмазами представляют антибиотики доксорубицин и митоксантрон, широко применяемые для лечения онкологических заболеваний. Данные препараты токсичны, поэтому при лечении приходится ограничивать вводимую дозу, поскольку лечение может вызвать серьезные побочные эффекты. Проведённые экспериментальные исследования комплексов наноалмаз-доксорубицин [11] и наноалмаз-митоксантрон [12] показали повышение терапевтической эффективности противоопухолевых препаратов.

В данных исследованиях, как и во многих других экспериментальных работах (см., например, обзоры [3-8]), механизм комплексообразования был основан на прикреплении молекул лекарственного вещества на поверхность карбоксилированных наноалмазов в результате адсорбции в растворах при определённом уровне рН. Для подтверждения образования молекулярных комплексов, т.е. для детектирования прикрепления лекарственного вещества на поверхность наноалмазов, авторами работ [11,12] были получены экспериментальные ИК спектры порошков наноалмазов, лекарственных препаратов, а также их двухкомпонентных смесей. На основе присутствия на полученных ИК спектрах двухкомпонентных смесей характеристических пиков, относящихся к колебаниям связей каждой из компонент смеси, авторами был сделан вывод об успешности комплексообразования. Однако, как в работах [11,12], так и в других опубликованных экспериментальных работах по исследованию комплексов наноалмазов с лекарственными препаратами, подробно не анализируются спектральные проявления, сопровождающие процесс комплексообразования. К таким проявлениям обычно относят сдвиги колебательных частот и те или иные изменения интенсивности полос поглощения [13]. Сдвиги частот валентных колебаний ковалентных связей на ИК спектре комплекса по сравнению с ИК спектрами отдельных компонент, входящих в комплекс, могут свидетельствовать об образовании водородной связи. При этом сама величина частотного сдвига связана с энергией образовавшейся водородной связи через различные корреляционные соотношения [13,15]. Определение параметров образующихся межмолекулярных водородных связей на основе анализа спектральных проявлений могло бы более подробно прояснить процесс образования комплекса и его устойчивость.

В настоящее время помимо экспериментальных методов исследования активно применяются и различные программные комплексы, позволяющие произвести квантово-механические расчёты равновесных геометрических конфигураций и колебательных спектров отдельных молекул и молекулярных комплексов. Подробных теоретических исследований спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия наноалмазов с лекарственными препаратами с последующим определением параметров образующихся водородных связей ранее не проводилось. Таким образом, подобные теоретические исследования могли бы прояснить механизм образования комплексов наноалмазов с лекарственными препаратами для возможности реализации адресной доставки, что является весьма актуальным и составляет содержание представленной работы.

**Целью диссертационной работы** является исследование спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия алмазоподобных наночастиц с противоопухолевыми препаратами на примере антибиотиков доксорубицина и митоксантрона и с азотистыми основаниями ДНК на основе моделирования ИК спектров методами теории функционала плотности с последующим определением параметров образующихся

водородных связей для оценки степени устойчивости молекулярных комплексов.

Для достижения этой цели требуется выполнить следующие **основные задачи**:

1) выработка нового подхода к построению начальных молекулярных моделей комплексов наноалмазов с различными веществами, основанного на использовании в качестве модельного объекта более мелких алмазоподобных структур на основе адамантана с целью существенного уменьшения времени расчёта равновесных геометрических конфигураций и ИК спектров;

2) построение начальных молекулярных моделей и определение равновесных геометрических конфигураций алмазоподобных наночастиц и их комплексов с азотистыми основаниями ДНК, а также с противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном, в кристаллической фазе и в водном окружении с использованием методов теории функционала плотности;

3) моделирование ИК спектров алмазоподобных наночастиц и их комплексов с азотистыми основаниями ДНК в кристаллической фазе и в водном окружении с использованием методов теории функционала плотности;

4) моделирование ИК спектров алмазоподобных наночастиц и их комплексов с противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном в кристаллической фазе и в водном окружении с использованием методов теории функционала плотности;

5) сравнительный анализ рассчитанных и экспериментально зарегистрированных ИК спектров алмазоподобных наночастиц и их комплексов с противоопухолевыми препаратами;

6) определение качества и свойств супрамолекулярного взаимодействия алмазоподобных наночастиц с азотистыми основаниями ДНК и противоопухолевыми препаратами доксорубицином и митоксантроном на основе анализа параметров образующихся межмолекулярных водородных связей в кристаллической фазе и в водном окружении.

**Научная новизна результатов диссертации** состоит как в обнаружении спектральных проявлений комплексообразования на основе водородного связывания в двухкомпонентных смесях и молекулярных системах, так и в использовании новых объектов для модельных представлений и аппроксимационных приёмов, позволяющих реализовать компьютерное моделирование соединений:

1. Для определения равновесных геометрических конфигураций и расчёта ИК спектров наноалмазов и их комплексов с противоопухолевыми лекарственными препаратами и биомолекулами предложен новый подход, основанный на использовании в качестве модели карбоксилированного наноалмаза молекулы 1,3,5,7-адамантантетракарбоновой кислоты.

2. Методами теории функционала плотности впервые определены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры

молекулярных комплексов карбоксилированных наноалмазов с биомолекулами на примере азотистых оснований ДНК в кристаллической фазе и водном окружении. На основе анализа ИК спектров определены параметры образующихся водородных связей. Проведена сравнительная оценка силы межмолекулярного взаимодействия карбоксилированных наноалмазов с различными азотистыми основаниями ДНК.

3. Методами теории функционала плотности впервые определены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры молекулярных комплексов карбоксилированных наноалмазов с противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном в кристаллической фазе и водном окружении. На основе анализа параметров образующихся межмолекулярных водородных связей установлено, что между рассмотренными препаратами и карбоксилированными наноалмазами происходит достаточно сильное супрамолекулярное взаимодействие.

4. На основе сравнительного анализа спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия в кристаллической фазе и водном окружении установлено влияние водного окружения на параметры водородных связей в молекулярных комплексах карбоксилированных наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК и противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном.

5. С использованием методов теории функционала плотности впервые определены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры наноалмазов с различными поверхностными функциональными группами в водном окружении. На основе анализа спектральных проявлений взаимодействия молекул воды с поверхностными функциональными группами установлены параметры образующихся в водном растворе водородных связей в зависимости от типа функционализации поверхности.

**Методология и методы исследования.** Решение задач, поставленных в диссертационной работе, проводилось на основе численного молекулярного моделирования методами теории функционала плотности с использованием функционала B3LYP с базисным набором 6-31G(d), и сравнения ИК спектров, рассчитанных и полученных экспериментально.

Для проведения молекулярного моделирования использовался программный комплекс Gaussian 09. Все начальные молекулярные модели рассматриваемых в работе комплексов создавались с использованием программ Avogadro и GaussView.

#### **Практическая значимость:**

1. Выявленное в ходе диссертационного исследования влияние водородного связывания на ИК спектры двухкомпонентных смесей функционализированных наноалмазов с биомолекулами и лекарственными препаратами в кристаллической фазе и водном окружении позволит более точно интерпретировать экспериментальные ИК спектры данных молекулярных комплексов.

2. Полученные в диссертации результаты дают теоретическое обоснование механизмов образования комплексов карбоксилированных наноалмазов с противоопухолевыми лекарственными препаратами, используемых для адресной доставки и способствующих повышению терапевтической эффективности.

3. Механизмы супрамолекулярного взаимодействия между азотистыми основаниями ДНК и углеродными наноструктурами, обнаруженные в ходе диссертационного исследования, могут служить основой для численного моделирования процессов секвенирования ДНК.

4. Предложенные и апробированные в диссертации новые подходы к построению начальных молекулярных моделей комплексов функционализированных наноалмазов с различными веществами могут быть успешно применены при моделировании равновесных геометрических конфигураций и ИК спектров других алмазоподобных соединений.

**Степень достоверности полученных результатов** обеспечивается использованием ранее апробированных во множестве исследований методов молекулярного моделирования на основе теории функционала плотности, реализованных в широко применяемом программном комплексе Gaussian. Совпадение расчетных и экспериментальных данных для рассматриваемых в диссертации молекулярных комплексов подтверждает достоверность методов исследования.

**На защиту выносятся следующие положения и выводы:**

1. В основе механизма образования комплексов карбоксилированных наноалмазов в процессе адсорбции на их поверхность антибиотиков доксорубицина и митоксантрона лежит возникновение многочисленных межмолекулярных водородных связей.

2. Установленные в результате анализа рассчитанных ИК спектров величины частотных сдвигов позволяют представить динамику взаимодействия карбоксилированных наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК в виде последовательности по степени убывания силы межмолекулярного взаимодействия: цитозин -> аденин -> тимин -> гуанин.

3. Выявленные в результате анализа рассчитанных ИК спектров величины частотных сдвигов позволяют сделать вывод, что при взаимодействии молекул воды и функционализированных наноалмазов наиболее сильные водородные связи образуются с участием карбоксильных (-COOH) и амино- (-NH<sub>2</sub>) групп. Таким образом, в водных растворах тип поверхностных функциональных групп детонационных наноалмазов влияет на количество и параметры образующихся водородных связей.

4. Удовлетворительные результаты моделирования ИК спектров карбоксилированных наноалмазов и их комплексов с азотистыми основаниями ДНК и противоопухолевыми препаратами доксорубицином и митоксантроном могут быть получены на основе подхода с использованием молекулы 1,3,5,7-адамantanтетракарбоновой кислоты в качестве объекта, моделирующего крупномасштабные молекулы карбоксилированного наноалмаза.

**Апробация работы.** Результаты работы докладывались и обсуждались на: 8th International Conference on Advanced Optoelectronics and Lasers – CAOL (Sozopol, Bulgaria, 2019), международных симпозиумах и международных молодежных научных школах Saratov Fall Meeting (Саратов, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020), International conference Advanced Carbon Nanostructures (Saint Petersburg, 2017, 2019), международном XXV съезде по спектроскопии и молодёжной научной школе по оптике и спектроскопии (Троицк, 2016), международном XVIII симпозиуме по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул (Ярославль, 2016), 16th International Conference “Laser Optics 2014” (Saint Petersburg, 2014), международных научных конференциях «Математические методы в технике и технологиях - ММТТ» (Тамбов, 2014; Саратов, 2015, 2016), 6th International "Nanoparticles, Nanostructured Coatings and Microcontainers: Technology, Properties, Applications" workshop (Saratov, 2015), международной научно-технической конференции «Актуальные проблемы электронного приборостроения (АПЭП)» (Саратов, 2014), всероссийской молодежной школе-конференции «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул» (Иваново, 2018), всероссийских молодежных научно-инновационных школах «Математика и математическое моделирование» (Саров, 2016, 2017, 2018, 2019), всероссийских научных школах-семинарах «Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами» (Саратов, 2017, 2018), всероссийской школе-семинаре «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине» (Саратов, 2016), всероссийском семинаре памяти профессора Ю.П. Волкова (Саратов, 2015), всероссийской научной конференции молодых ученых «Нанoeлектроника, нанoфотоника и нелинейная физика» (Саратов, 2014).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 32 печатных работы (из них 1 монография, 11 статей в изданиях из перечня ВАК РФ и изданиях, входящих в базу цитирования Scopus), а также получены 2 авторских свидетельства Роспатента о государственной регистрации программы для ЭВМ.

**Личный вклад автора.** Все начальные молекулярные модели рассматриваемых в работе комплексов создавались лично автором. Все процедуры численного молекулярного моделирования, предварительная обработка и визуализация результатов расчётов проводились лично автором. В рамках диссертационного исследования автором были разработаны вспомогательные программы для визуализации и анализа результатов численного моделирования.

Постановка задач и анализ полученных результатов проводились совместно с научным руководителем.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы.



## Содержание работы

Во **введении** сформулированы цели и задачи диссертационной работы, проведено обоснование актуальности темы, аргументирована научная новизна, представлены выносимые на защиту научные положения и выводы.

В **главе 1** проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященный описанию различных видов углеродных наночастиц, их структурам, свойствам и сферам применения. Рассмотрены экспериментальные и теоретические методы исследования углеродных наноструктур и их комплексов.

В **главе 2** на примере расчёта средней поляризуемости углеродных нанотрубок различной длины и фуллеренов разного размера изучается возможность экстраполяции средней поляризуемости нанотрубок и фуллеренов большого размера на основе использования функций линейной и кубической регрессии. В результате анализа погрешности аппроксимации делается вывод о возможности качественной оценки параметров углеродных наноструктур большого размера на основе полученных данных для углеродных наноструктур меньших размеров.

На основе полученных результатов для поляризуемости изучается возможность применения фрагментарного подхода для построения равновесных геометрических конфигураций и расчёта ИК спектров карбоксилированных наноалмазов большого размера и их комплексов с биомолекулами на основе 1,3,5,7-адамтантетракарбоновой кислоты (АТКК) (рисунок 1б) в качестве аппроксимирующей модели с целью уменьшения вычислительного времени. АТКК представляет собой реально синтезированное вещество на основе наименьшего представителя алмазоподобных наночастиц – адамантана (рисунок 1а).

Оценка возможности использования АТКК в качестве аппроксимирующего объекта производится путём сравнения рассчитанных ИК спектров алмазоподобных соединений различного размера с экспериментальным ИК спектром порошка карбоксилированных наноалмазов, полученным совместно с коллегами из лаборатории лазерной спектроскопии растворов супрамолекулярных соединений и наноструктур (руководитель Т. А. Доленко) физического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

В качестве алмазоподобных наночастиц разного размера рассматривались следующие объекты: модель адамантана с полным замещением всех атомов водорода в структуре на карбоксильные группы -  $C_{26}H_{16}O_{32}$ , модели членов гомологического ряда низших диамантоидов с замещением четырёх атомов водорода при узловых атомах углерода на 4 карбоксильные группы по аналогии с молекулой АТКК – диамантана  $C_{18}H_{20}O_8$ , двух структурных изомеров тетрамантана  $C_{26}H_{28}O_8$ , т.н. анти-тетрамантана и изо-тетрамантана, а также модель наноалмаза октаэдрической формы  $C_{88}H_{64}O_8$  размером 1 нм, содержащего атомы водорода и 4 карбоксильные группы на своей поверхности (рисунок 1).

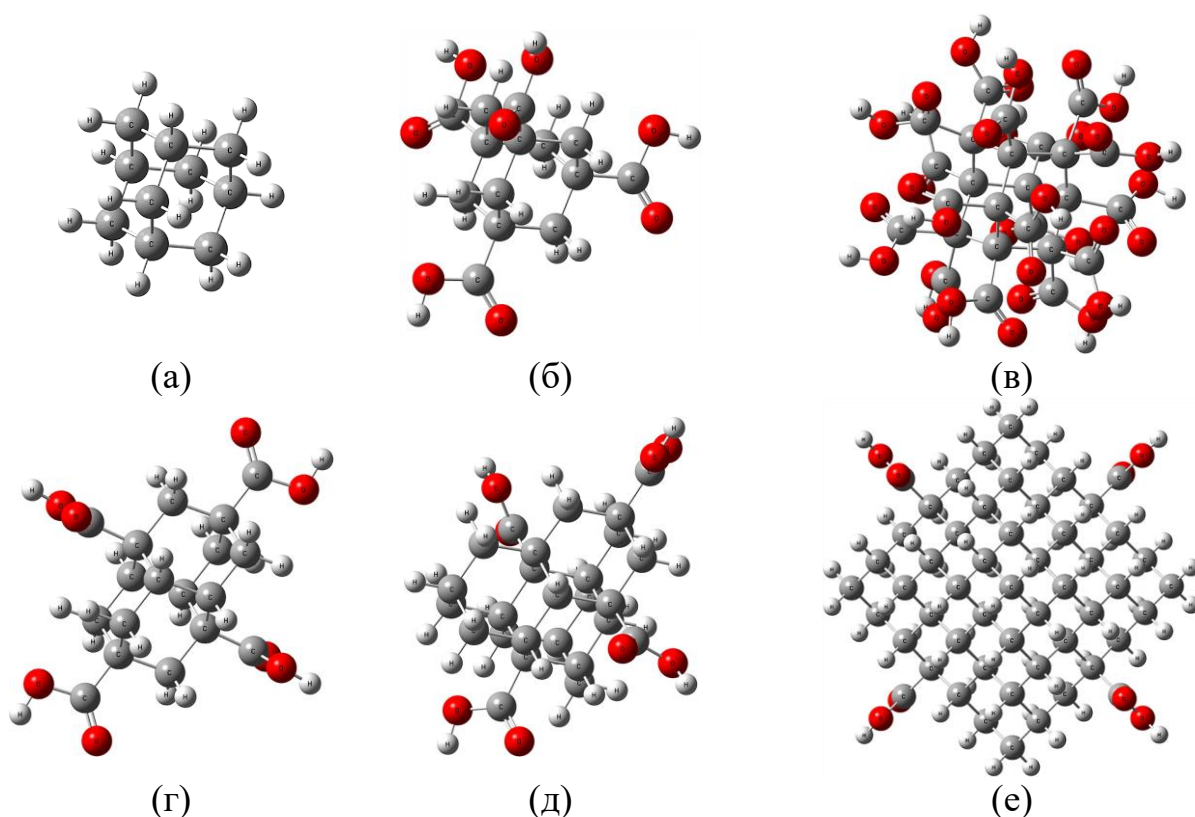


Рисунок 1. Структура молекул адамантана (а), АТКК (б), адамантана с 16 карбоксильными группами  $C_{26}H_{16}O_{32}$  (в), диамантана  $C_{18}H_{20}O_8$  (г), изо-тетрамантана  $C_{26}H_{28}O_8$  (д) и наноалмаза  $C_{88}H_{64}O_8$  (е), содержащих на своей поверхности 4 карбоксильные группы

Для каждого из указанных соединений были определены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры (рисунок 2).

Для учёта ангармонизма во взаимодействии и, соответственно, снижения степени расхождения между экспериментальными и вычисленными данными нами были использованы масштабирующие множители для всех рассчитанных в данной работе частот: 0,8742 (диапазон 0 — 1000  $cm^{-1}$ ); 0,9306 (диапазон 1000 — 2000  $cm^{-1}$ ); 0,956 (диапазон выше 2000  $cm^{-1}$ ).

В рассчитанных ИК спектрах для анализа выделяются три области (рисунок 2): область в районе 1700  $cm^{-1}$  соответствует валентным колебаниям связей  $C=O$  в карбоксильных группах; область от 2900 до 3000  $cm^{-1}$  связана с валентными симметричными и антисимметричными колебаниями связей  $C-H$ , в данной области происходит расширение пиков и повышение их интенсивности с увеличением размера частицы; область в районе 3523  $cm^{-1}$  соответствует валентным колебаниям связей  $O-H$  в карбоксильных группах. Стоит отметить хорошее согласие во всех выделенных областях между большинством из представленных спектров.

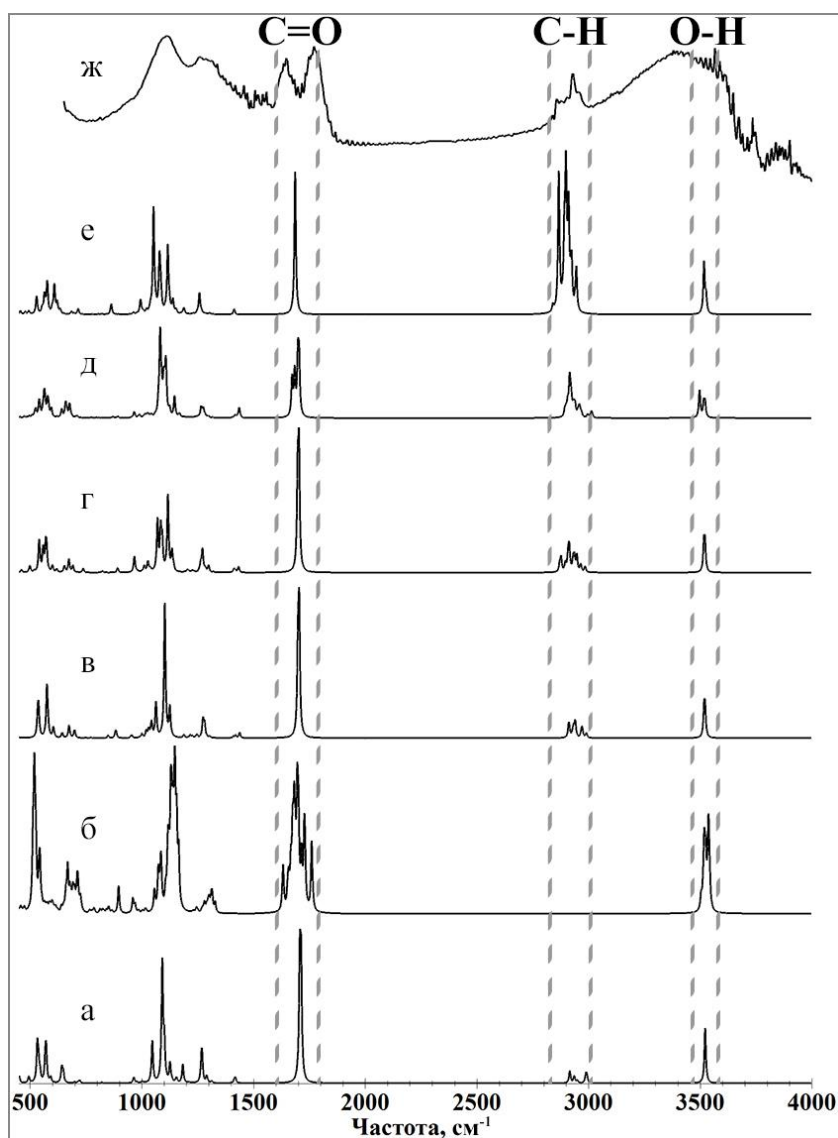


Рисунок 2. Рассчитанные ИК спектры АТКК (а), адамантана с 16 карбоксильными группами на поверхности (б), диамантана (в), антитетрамантана (г), изотетрамантана (д) и наноалмаза диаметром 1 нм (е), обогащённых 4 карбоксильными группами, и экспериментальный ИК спектр порошка карбоксилированного наноалмаза (ж)

Для изучения влияния образующихся водородных связей на ИК спектры молекул алмазоподобных наночастиц также были построены начальные молекулярные модели комплексов из двух и пяти молекул АТКК, определены их равновесные геометрические конфигурации и ИК спектры.

Раздвоение пика, соответствующего валентным колебаниям связей  $C=O$ , и увеличение ширины области валентных колебаний связей  $O-H$  в карбоксильных группах наноалмазов в экспериментальном ИК спектре вызвано образованием водородных связей между кристаллами наноалмаза в исследуемом образце, что подтверждается сравнением с рассчитанными ИК спектрами комплексов из двух (рисунок 3б) и пяти (рисунок 3в) молекул АТКК, между которыми образуются водородные связи с участием атомов кислорода, входящих в связи  $C=O$ , и ковалентных связей  $O-H$  в карбоксильных группах.

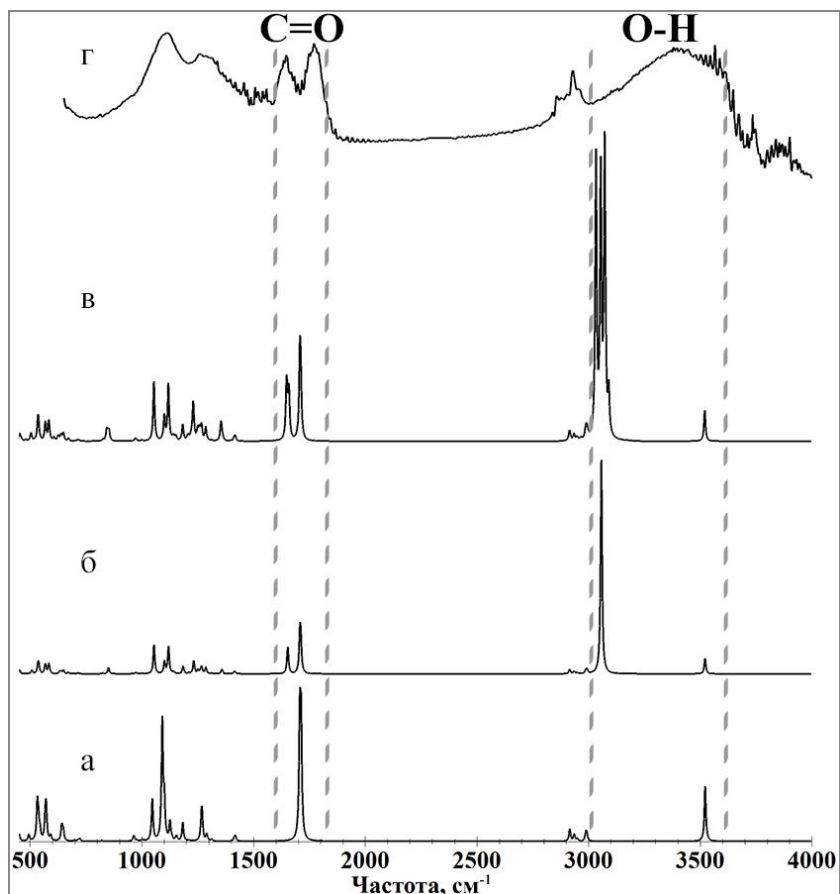


Рисунок 3. Рассчитанные ИК спектры одной молекулы АТКК (а), комплексов из двух (б) и пяти (в) молекул АТКК, экспериментальный ИК спектр порошка карбоксилированного наноалмаза (г)

Таким образом, хорошее согласие с экспериментом и меньшее количество требуемого вычислительного времени дают возможность рассматривать АТКК в качестве объекта, аппроксимирующего карбоксилированные наноалмазы большого размера в процессе моделирования.

Для изучения взаимодействия наноалмазов с азотистыми основаниями были определены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры одиночных молекул аденина, тимина, цитозина и гуанина (рисунок 4), а также их комплексов с АТКК.

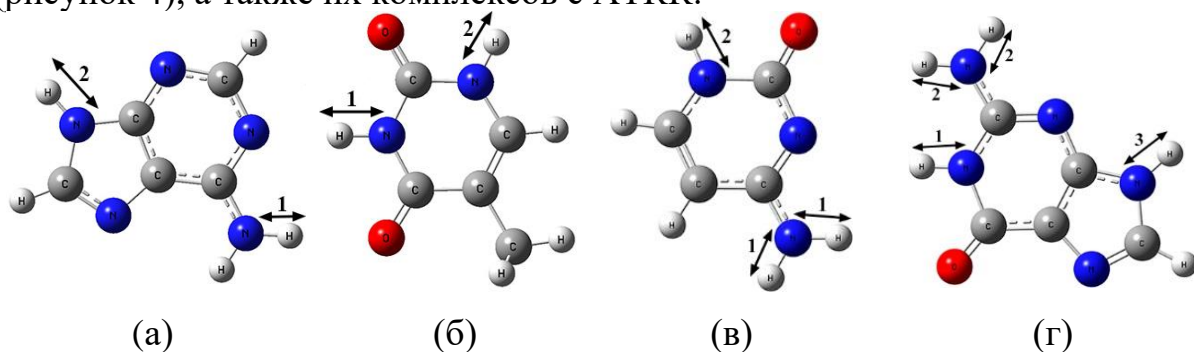


Рисунок 4. Структура азотистых оснований: аденина (а), тимина (б), цитозина (в) и гуанина (г) с отмеченными ковалентными связями, возможными участниками водородного связывания

Указанные на рассчитанных ИК спектрах пики (рисунок 5) соответствуют валентным колебаниям ковалентных связей, которые могут принимать участие в водородном связывании. После проведения процедуры масштабирования частот наблюдается хорошее совпадение рассчитанных спектров с экспериментальными данными, взятыми из работы [14].

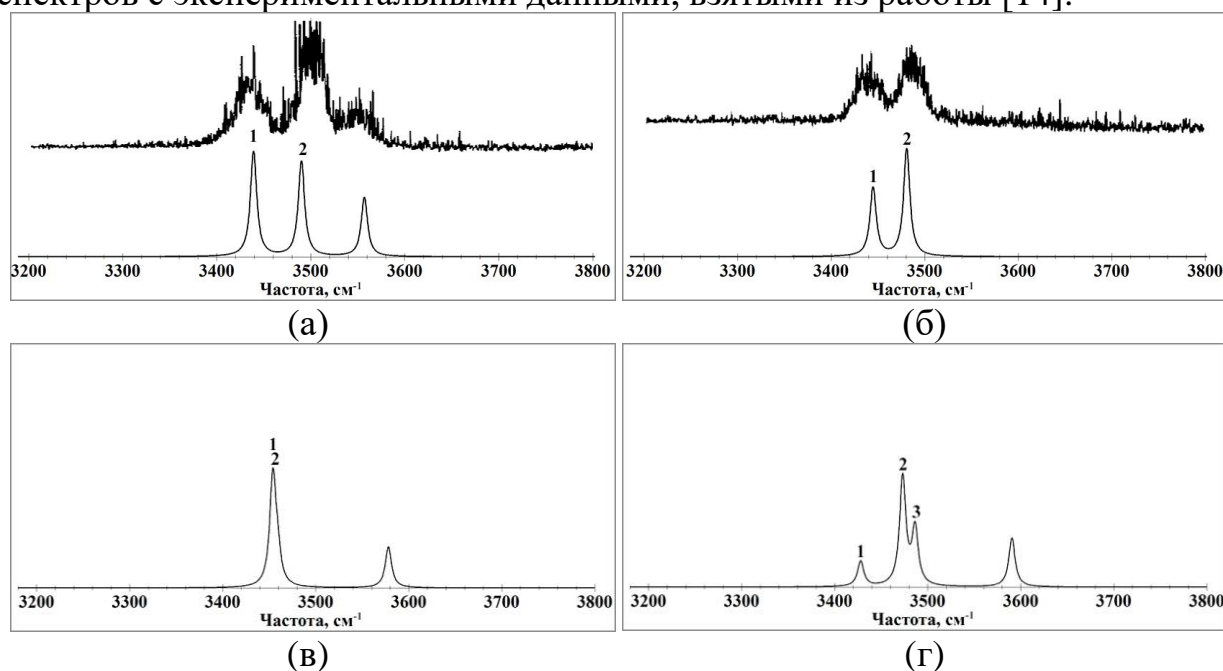


Рисунок 5. Рассчитанные (внизу) и экспериментальные [14] (вверху) ИК спектры аденина (а), тимина (б), рассчитанные ИК спектры цитозина (в) и гуанина (г)

По результатам построения равновесных геометрических конфигураций и расчёта ИК спектров комплексов АТКК с азотистыми основаниями было установлено, что в каждом варианте комплекса образуется 2 водородные связи. В качестве примера на рис. 6 показаны структура и рассчитанный ИК спектр молекулярного комплекса АТКК с цитозином.

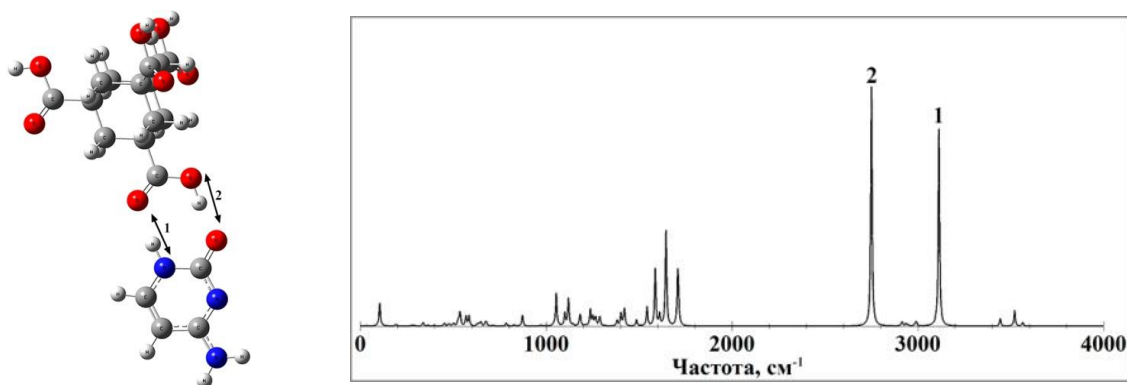
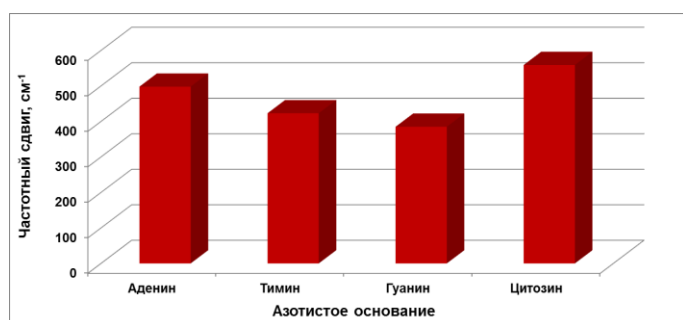


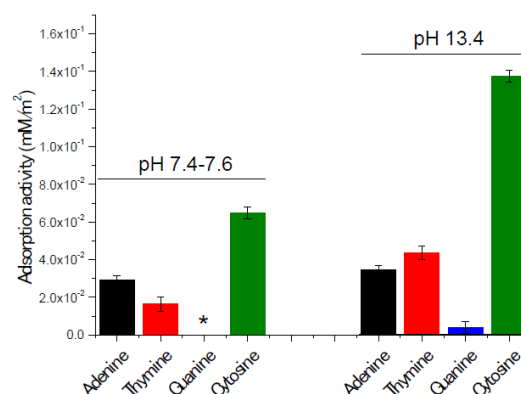
Рисунок 6. Структура (слева) и рассчитанный ИК спектр (справа) молекулярного комплекса АТКК с цитозином

На основе сравнения полученных ИК спектров молекулярных комплексов со спектрами одиночных молекул были получены величины частотных сдвигов валентных колебаний ковалентных связей.

По диаграмме сравнения средних значений частотных сдвигов (рис. 7а) видно, что наиболее сильное супрамолекулярное взаимодействие происходит между АТКК и цитозином. Степень межмолекулярного взаимодействия АТКК с азотистыми основаниями ДНК можно представить в виде последовательности: цитозин  $\rightarrow$  аденин  $\rightarrow$  тимин  $\rightarrow$  гуанин, которая расположена по степени убывания. Рассчитанные параметры хорошо согласуются с полученными нашими коллегами из лаборатории лазерной спектроскопии растворов супрамолекулярных соединений и наноструктур физического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова экспериментальными результатами по адсорбции азотистых оснований на поверхность карбоксилированных наноалмазов (рис. 7б).



(а)



(б)

Рисунок 7. Средние значения частотных сдвигов в ИК спектрах комплексов АТКК с азотистыми основаниями (а) и экспериментальные данные по адсорбции азотистых оснований на поверхность наноалмазов (б)

Для возможности сравнения параметров межмолекулярных водородных связей, а именно частотных сдвигов, которые их характеризуют, были смоделированы структуры комплексов ранее рассмотренных алмазоподобных наночастиц разного размера с аденином и тимином, а также рассчитаны их ИК спектры.

Полученные значения частотных сдвигов в ИК спектрах, характеризующих образовавшиеся межмолекулярные связи в комплексах с аденином и тимином, являются практически идентичными для всех рассмотренных карбоксилированных алмазоподобных наночастиц разного размера, что подтверждает возможность использования АТКК в качестве объекта, аппроксимирующего карбоксилированные наноалмазы большого размера.

В главе 3 исследуется супрамолекулярное взаимодействие карбоксилированных наноалмазов с доксорубицином и митоксантроном, осуществляемое за счёт водородных связей.

В высокочастотной области рассчитанного ИК спектра хорошо заметны пики (1-5 на рисунке 8б), соответствующие валентным колебаниям связей О-Н (1-5 на рисунке 8а), которые могут участвовать в водородном связывании.

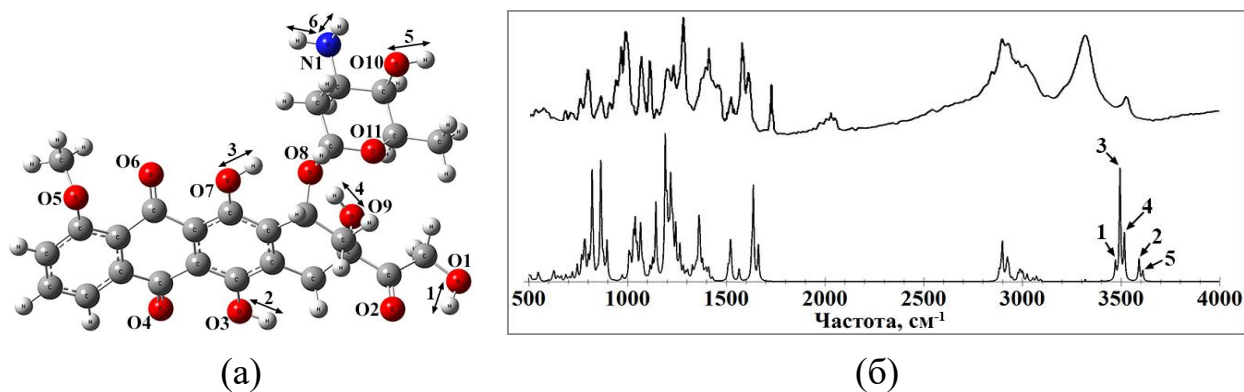


Рисунок 8. Структура (а), рассчитанный ИК спектр (б) (внизу) и экспериментальный ИК спектр [11] (б) (вверху) доксорубина

В высокочастотной области рассчитанного ИК спектра митоксантрона стоит отметить пики 1-4 и 5-8 (рисунок 9б), соответствующие валентным колебаниям связей О-Н (1-4 на рисунке 9а) и N-H (5-8 на рисунке 9а).

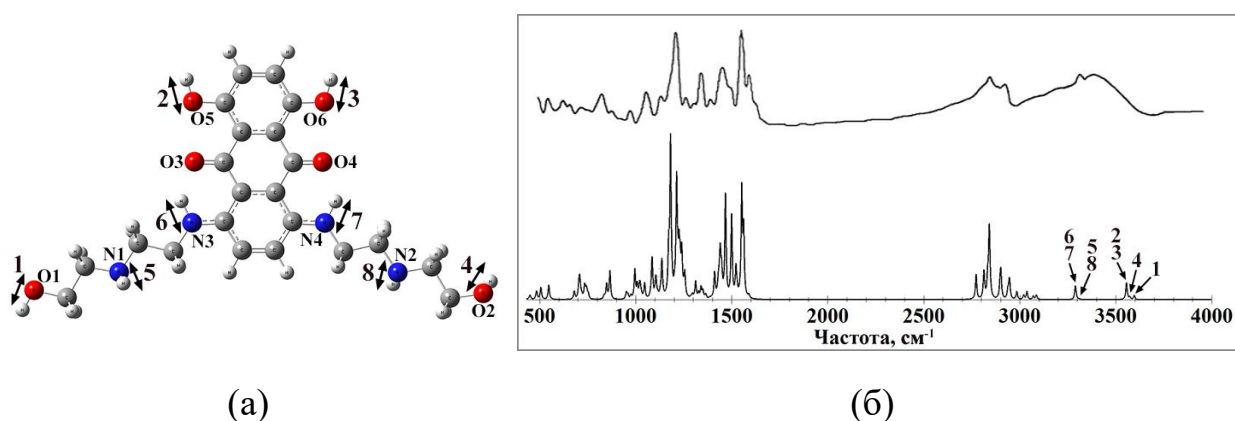


Рисунок 9. Структура (а), рассчитанный ИК спектр (б) (внизу) и экспериментальный ИК спектр [12] (б) (вверху) митоксантрона

Все выделенные пики хорошо согласуются с экспериментальными данными, взятыми из работ [11,12].

Поскольку в составе молекул доксорубина и митоксантрона имеется большое количество атомов, которые могут участвовать в образовании водородных связей в качестве донора или акцептора, то весьма вероятна ситуация, при которой водородное связывание молекул препаратов с поверхностью наноалмазов будет происходить с участием разных атомов.

Данное предположение требует численной проверки на основе анализа структуры образующегося комплекса и силы межмолекулярных водородных связей, предполагающей рассмотрение различных вариантов комплексообразования.

В исследованиях рассматривались различные варианты взаимного расположения АТКК и доксорубина, АТКК и митоксантрона с целью проверки возможности образования водородных связей между атомами карбоксильной группы АТКК и всеми атомами молекул препаратов, которые

могут выступать в роли донора или акцептора. По результатам проведённых процедур построения равновесных геометрических конфигураций и расчёта ИК спектров было получено по десять вариантов комплексов АТКК-доксорубицин и АТКК-митоксантрон, в которых образуется минимум одна водородная связь.

Сила образовавшихся водородных связей оценивалась на основе классификации [10], т.е. по сдвигу частоты валентных колебаний связей О-Н в ИК спектрах молекулярных комплексов относительно ИК спектров отдельных молекул, длине водородного мостика, а также по энергии связи, которая рассчитывалась по эмпирической формуле Йогансена [15]:

$$-\Delta H = 0,3 \cdot \sqrt{\Delta\nu - 40}, \quad (1)$$

где  $\Delta\nu$  - величина частотного сдвига для валентных колебаний О-Н связей ( $\Delta H$  в ккал/моль,  $\Delta\nu$  в  $\text{см}^{-1}$ ).

Всего в десяти комплексах АТКК-доксорубицин образуется 13 водородных связей, 6 из которых по совокупности параметров можно отнести к средним по силе водородным связям, а 7 к слабым. Наиболее сильной является связь, образовавшаяся с участием атома азота молекулы доксорубицина (N1 на рисунке 8а) и ковалентной связи О-Н в карбоксильной группе АТКК, что выражается наибольшим частотным сдвигом валентных колебаний данной связи на  $726 \text{ см}^{-1}$  в длинноволновую область. Среднее значение энергии связи для тринадцати водородных связей составляет 4,7 ккал/моль.

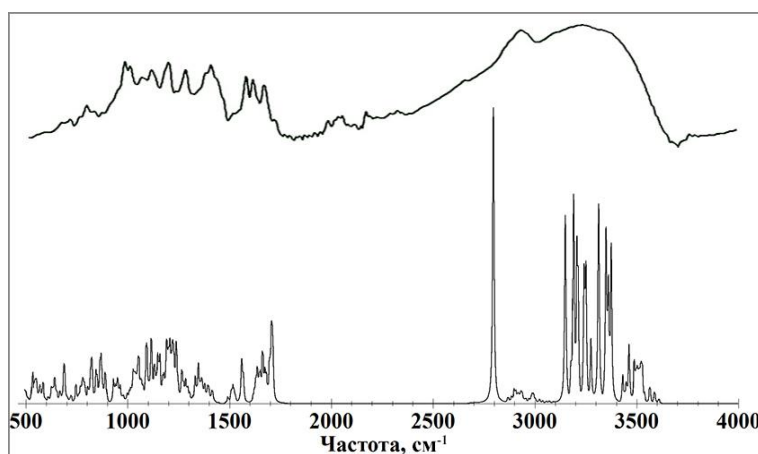


Рисунок 10. Экспериментальный ИК спектр комплекса наноалмаз-доксорубицин [11] (вверху) и комбинированный ИК спектр для десяти рассчитанных вариантов молекулярных комплексов АТКК-доксорубицин (внизу)

Результаты расчётов, представляющие собой суперпозицию ИК спектров десяти комплексов АТКК-доксорубицин, на рисунке 10 сравниваются с экспериментальным ИК спектром порошка комплекса наноалмаз-доксорубицин, взятым из работы [11]. Рассчитанный и экспериментальный ИК спектры хорошо согласуются друг с другом, в частности, область валентных колебаний связей С-Н ( $2900$  до  $3000 \text{ см}^{-1}$ ), широкая область валентных колебаний связей О-Н ( $3150$  до  $3600 \text{ см}^{-1}$ ), а



также пик на частоте  $2797\text{ см}^{-1}$ , соответствующий валентным колебаниям связи О-Н мостика О-Н...N в комплексе АТКК-доксорубин.

В десяти комплексах АТКК-митоксантрон всего образуется 12 связей, 8 из которых по совокупности параметров можно отнести к средним по силе водородным связям, а 4 к слабым. Наиболее сильной является связь, образовавшаяся с участием атома азота молекулы митоксантрона (N2 на рисунке 9а) и ковалентной связи О-Н в карбоксильной группе АТКК, что выражается наибольшим частотным сдвигом валентных колебаний данной связи на  $600\text{ см}^{-1}$  в длинноволновую область. Среднее значение энергии связи для двенадцати водородных связей составляет  $5,3\text{ ккал/моль}$ .

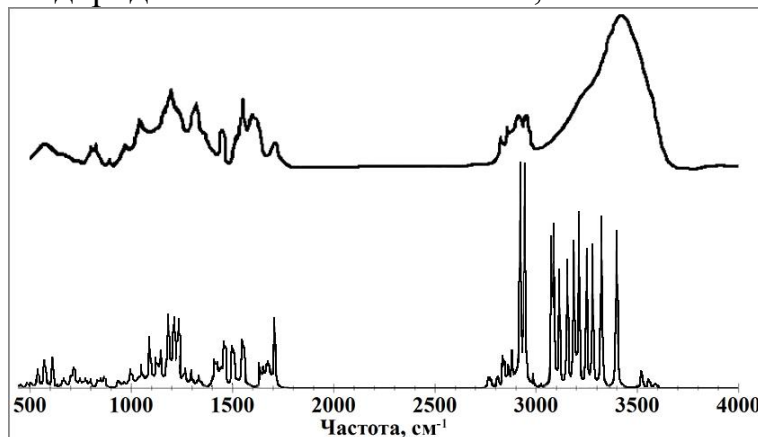


Рисунок 11. Экспериментальный ИК спектр комплекса наноалмаз-митоксантрон [12] (вверху) и комбинированный ИК спектр для десяти рассчитанных вариантов молекулярных комплексов АТКК-митоксантрон (внизу)

На рисунке 11 суперпозиция рассчитанных ИК спектров десяти комплексов АТКК - митоксантрон сравнивается с экспериментальным ИК спектром порошка комплекса наноалмаз-митоксантрон, взятым из работы [12]. Стоит отметить хорошее согласие между рассчитанным и измеренным ИК спектрами, в частности, в области валентных колебаний связей С-Н ( $2800$  до  $3000\text{ см}^{-1}$ ), широкой области валентных колебаний связей О-Н ( $3100$  до  $3600\text{ см}^{-1}$ ), пиках на частотах  $2923\text{ см}^{-1}$  и  $2944\text{ см}^{-1}$ , соответствующих валентным колебаниям связи О-Н мостиков О-Н...N.

Широкие границы области валентных колебаний связей О-Н в рассмотренных экспериментальных ИК спектрах комплексов наноалмазов с лекарственными препаратами могут быть обусловлены наличием большого количества водородных связей в полученных образцах, содержащих различные по структуре комплексы наноалмазов с доксорубицином и митоксантроном, в том числе и полученные в результате моделирования варианты.

В главе 4 исследуется влияние различной функционализации поверхности наноалмазов на способности комплексообразования в водном растворе, а также влияние водного окружения на параметры водородных связей в молекулярных комплексах карбоксилированных наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК и лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном.

Для оценки влияния различной функционализации поверхности nanoалмаза на параметры водородных связей, образующихся в водных растворах, в главе рассматривались производные адамантана - молекулы 1,3,5,7-адамантантетракарбоновой кислоты (АТКК), 1,3,5,7-адамантантетрола (АТ) (рисунок 12а) и 1,3,5,7-тетрааминоадамантана (ТАА) (рисунок 12б), используемые в качестве аппроксимирующих моделей карбоксилированных, гидроксильных и аминированных nanoалмазов соответственно, помещённые в кластеры из 100 молекул воды.

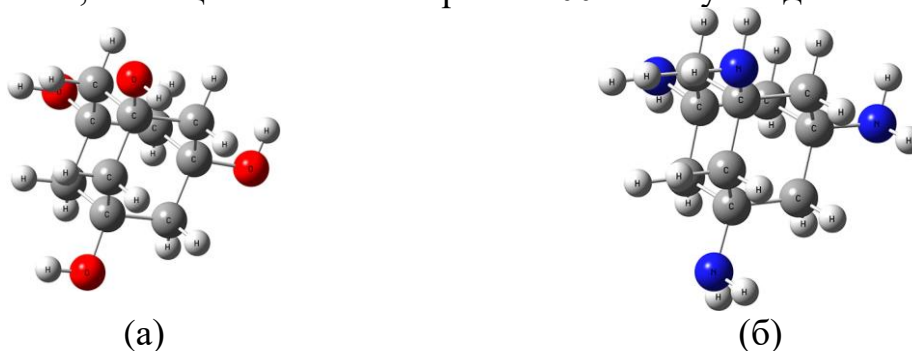


Рисунок 12. Структура молекул АТ (а) и ТАА (б)

Для возможности расчёта частотных сдвигов валентных симметричных колебаний ОН-связей в водных кластерах, определяющих силу водородных связей, был рассчитан ИК спектр одной молекулы воды, на основе которого была определена частота валентных симметричных колебаний ОН-связей в одной молекуле воды -  $3565 \text{ см}^{-1}$ . Модель водного кластера составлялась на основе существующего представления о молекулярной сетке воды, согласно которому каждая из молекул связывается водородными связями с 4 другими молекулами воды. Для каждого варианта водного кластера была получена его оптимизированная структура (рисунок 13) и рассчитан ИК спектр (рисунок 14а-в).

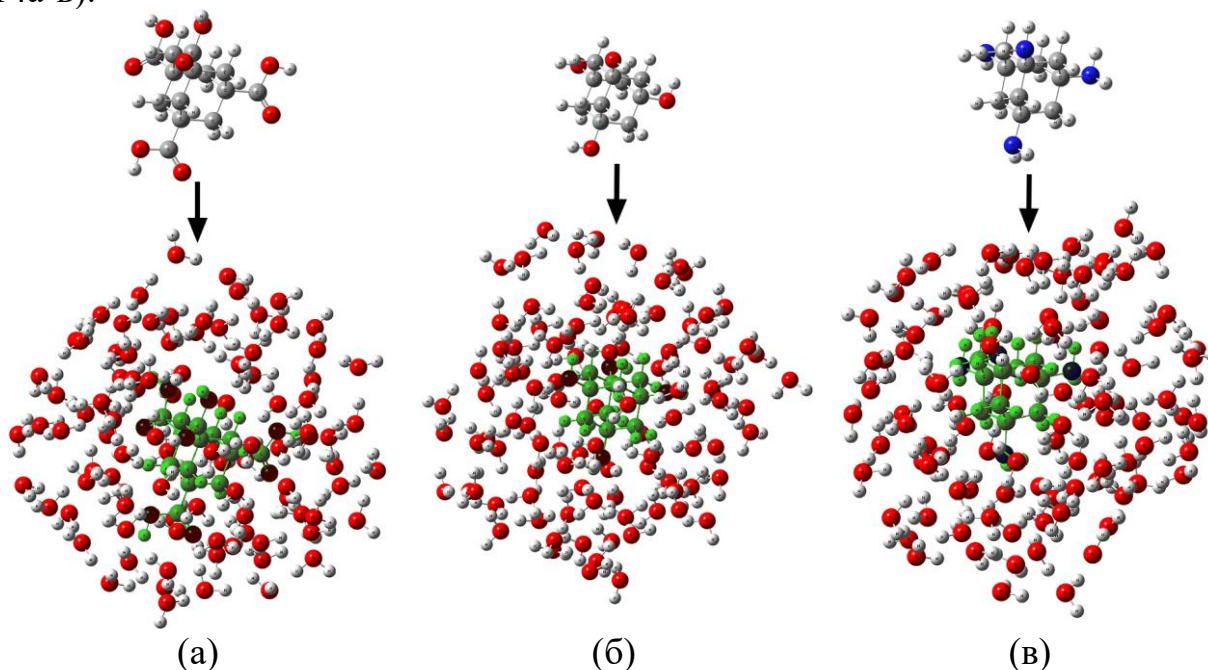


Рисунок 13. Структуры водных кластеров из 100 молекул воды, содержащих молекулу АТКК (а), АТ (б) и ТАА (в)

В результате анализа полученных структур и ИК спектров водных кластеров, содержащих алмазоподобные наночастицы с различной модификацией поверхности было установлено, что между карбоксильными и гидроксильными группами и молекулами воды образуются водородные связи двух типов, а между аминогруппами и молекулами воды только одного типа.

В образовании связей первого типа участвуют ковалентные связи О-Н карбоксильных или гидроксильных групп алмазоподобных частиц и атомы кислорода в молекулах воды, а в образовании связей второго типа участвуют ковалентные связи О-Н молекул воды и атомы кислорода в случае карбоксильных и гидроксильных групп, а также атомы азота в случае аминогрупп.

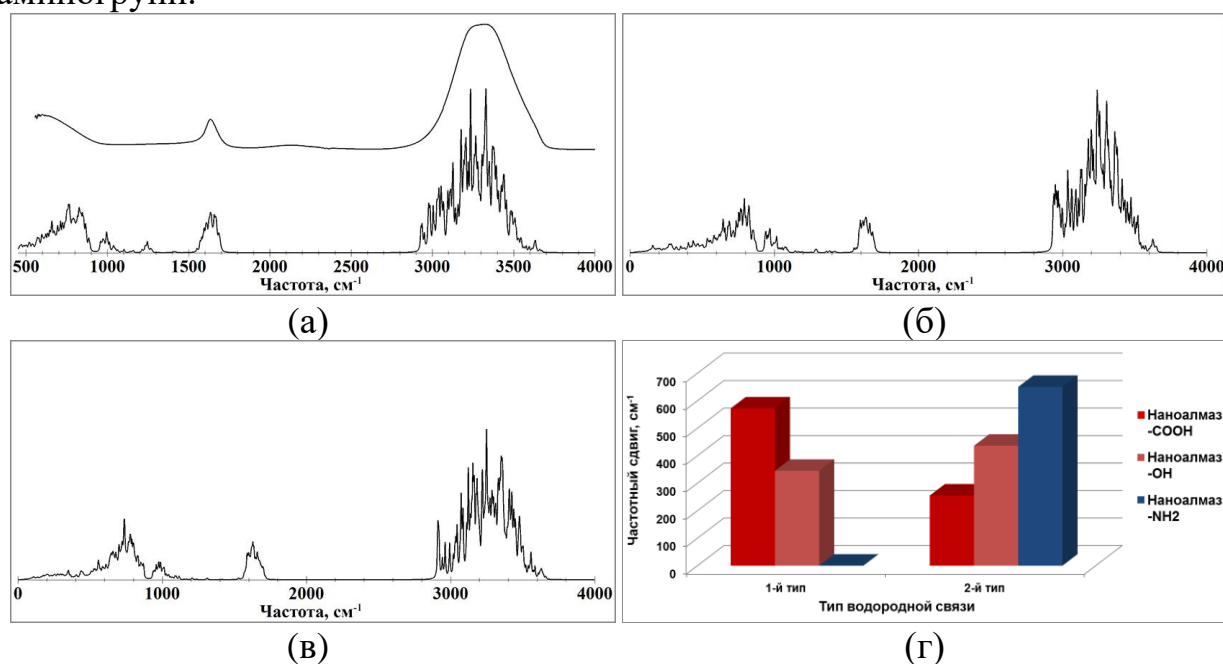


Рисунок 14. Рассчитанный ИК спектр водного кластера из 100 молекул воды, содержащего АТКК (а внизу), и экспериментальный ИК спектр водного раствора карбоксилированных наноалмазов (а вверху), рассчитанные ИК спектры водного кластера из 100 молекул воды, содержащего АТ (б), ТАА (в), средние значения частотных сдвигов, характеризующих образующиеся водородные связи двух типов, в рассчитанных ИК спектрах водных кластеров (г)

На основе сравнения частотных сдвигов в рассчитанных ИК спектрах водных кластеров (рисунок 14г) было выявлено, что наиболее сильные водородные связи первого типа образуются с участием карбоксильных групп, что отражается наибольшим средним частотным сдвигом (572 см<sup>-1</sup>), а связи второго типа являются наиболее сильными в аминогруппах, что также выражается в наибольшей величине среднего частотного сдвига (650 см<sup>-1</sup>).

Для оценки влияния молекул воды на водородные связи, образующиеся в комплексах биомолекул и противоопухолевых лекарственных средств с наноалмазами, были рассмотрены комплексы АТКК с аденином и тиминном, а также варианты комплексов АТКК с доксорубицином и митоксантроном с наиболее сильными водородными связями.

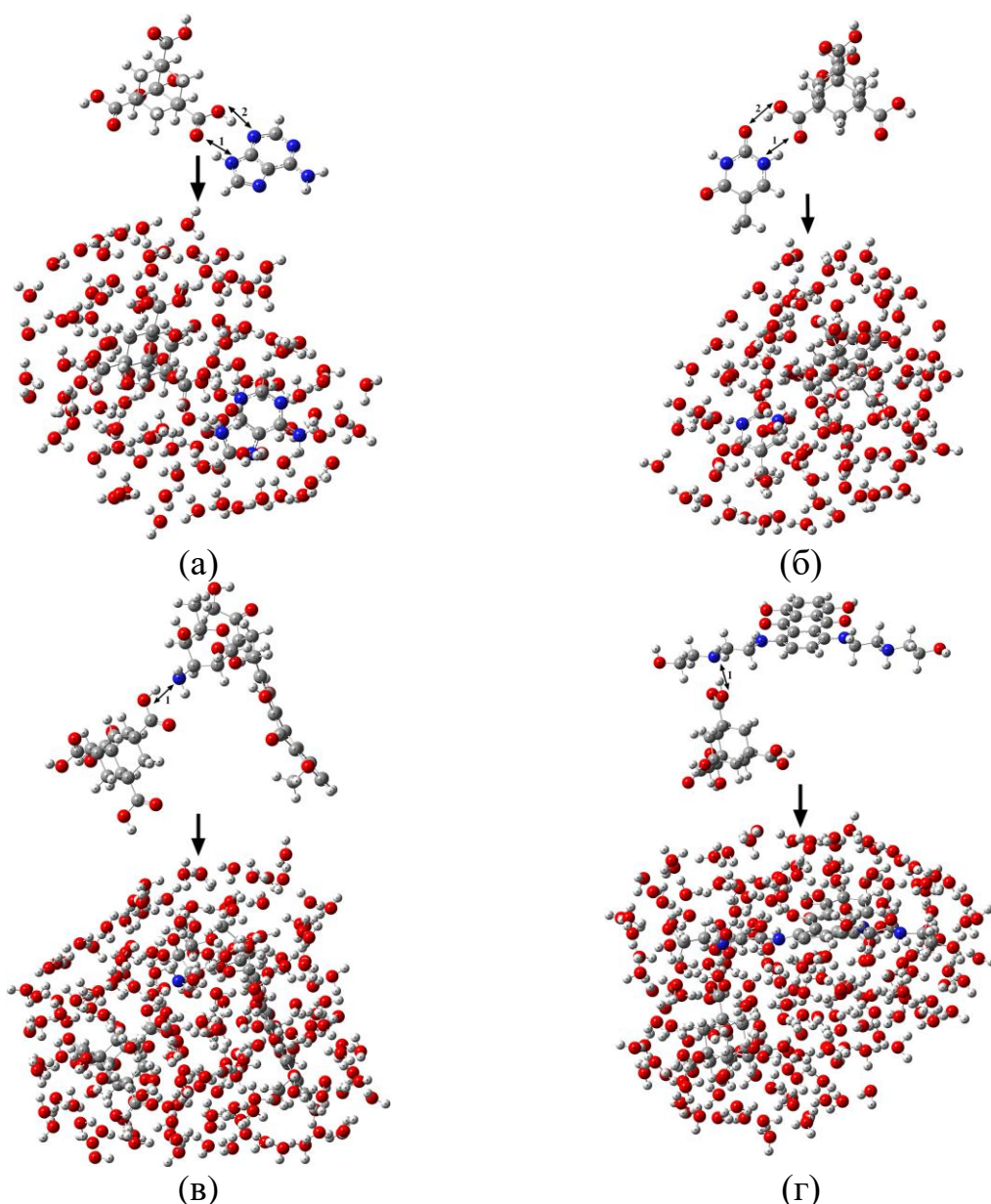


Рисунок 15. Структуры водных кластеров из 105 молекул воды, содержащих комплекс АТКК с аденином (а), с тимином (б), водных кластеров из 180 молекул воды, содержащих комплекс АТКК с доксорубицином (в), с митоксантроном (г)

При создании моделей водных кластеров, содержащих вышеуказанные комплексы, использовался принцип, чтобы входящие в комплексы молекулы АТКК, аденина или тимина, доксорубицина или митоксантрона были окружены хотя бы одним слоем из молекул воды. Таким образом, на основе данного правила были построены начальные молекулярные модели водных кластеров для комплексов наноалмазов с биомолекулами, состоящих из 105 молекул воды (рисунок 15а-б), а также для комплексов наноалмазов с лекарственными препаратами, состоящих из 180 молекул воды (рисунок 15в-г).

Для каждого варианта водного кластера были определены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры. На основе сравнительного анализа частотных сдвигов в водных кластерах с кристаллической фазой, рассчитанной ранее, наблюдается уменьшение

частотных сдвигов валентных колебаний в величинах от 13 до 80% для разных связей. При этом стоит отметить, что ни одна из водородных связей не разрывается, а её тип по классификации силы водородной связи остаётся неизменным.

### Основные результаты и выводы

1. Выработан новый подход к построению начальных молекулярных моделей комплексов наноалмазов с различными веществами, основанный на использовании в качестве объекта, моделирующего карбоксилированный наноалмаз, молекулы 1,3,5,7-адамантантетракарбоновой кислоты (АТКК) с целью существенного уменьшения времени расчёта равновесных геометрических конфигураций и ИК спектров. Проведена верификация предложенного подхода на основе сравнения с экспериментальными данными.

2. Методами теории функционала плотности построены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры молекулярных комплексов карбоксилированных наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК и противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном в кристаллической фазе и водном окружении.

3. На основе анализа спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия определены параметры образующихся межмолекулярных водородных связей в комплексах карбоксилированных наноалмазов и азотистых оснований ДНК. Установлена последовательность по степени убывания силы межмолекулярного взаимодействия между карбоксилированными наноалмазами и азотистыми основаниями ДНК: цитозин -> аденин -> тимин -> гуанин, которая хорошо согласуется с полученными экспериментальными результатами по адсорбции азотистых оснований на поверхность карбоксилированных наноалмазов.

4. На основе анализа спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия определены параметры образующихся межмолекулярных водородных связей в комплексах карбоксилированных наноалмазов и противоопухолевых препаратов доксорубицином и митоксантроном. Установлено, что в данных комплексах происходит достаточно сильное супрамолекулярное взаимодействие, что проявляется в возникновении большого количества водородных связей средней силы, обеспечивающих высокую устойчивость соединений.

5. Методами теории функционала плотности рассчитаны равновесные геометрические конфигурации и ИК спектры наноалмазов с различными поверхностными функциональными группами (-COOH, -OH, -H, -NH<sub>2</sub>) в водном окружении. Установлено, что H-группы на поверхности наноалмаза не образуют водородных связей с молекулами воды, все карбоксильные (-COOH) и гидроксильные (-OH) группы образуют по две водородные связи с молекулами воды, а аминогруппы (-NH<sub>2</sub>) по одной. При

этом наиболее сильные водородные связи образуются с участием карбоксильных (-COOH) и амино- (-NH<sub>2</sub>) групп.

6. Установлено, что в водном окружении происходит ослабление всех водородных связей в рассмотренных комплексах карбоксилированных наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК и противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном по сравнению с кристаллической фазой, но при этом ни одна водородная связь не разрывается, а классификация по силе остаётся неизменной.

### Список литературы

1. Vul' A.Ya., Shenderova O.A., Eds. Detonation Nanodiamonds: Science and Applications / CRC Press, 2014. -346 p.
2. Raja I.S., Song S.-J., Kang M.S., Lee Y.B., Kim B., Hong S.W., Jeong S.J., Lee J.-C., Han D.-W. Toxicity of Zero- and One-Dimensional Carbon Nanomaterials // *Nanomaterials*. – 2019. - V. 9, №9. - P. 1214. DOI: 10.3390/nano9091214.
3. Bondon N., Raehm L., Charnay C., Boukherroub R., Durand J.-O. Nanodiamonds for bioapplications, recent developments // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2020. – V. 8, №48. – P. 10878-10896. DOI: 10.1039/D0TB02221G.
4. Panwar N., Soehartono A. M., Chan K. K., Zeng S., Xu G., Qu J., Coquet P., Yong K.-T., Chen X. Nanocarbons for Biology and Medicine: Sensing, Imaging, and Drug Delivery // *Chemical Reviews*. – 2019. - V. 119, №16. - P. 9559–9656. DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00099.
5. Qin J.-X., Yang X.G., Lv C.-F., Li Y.-Z., Liu K.-K., Zang J.-H., Yang X., Dong L., Shan C.-X. Nanodiamonds: Synthesis, properties, and applications in nanomedicine // *Materials & Design*. – 2021. – V. 210. – P. 110091. DOI: 10.1016/j.matdes.2021.110091.
6. Augustine S., Singh J., Srivastava M., Sharma M., Dasa A., Malhotra D.B. Recent advances in carbon based nanosystems for cancer theranostics // *Biomaterials Science*. – 2017. - V. 5. - P. 901–952. DOI: 10.1039/c7bm00008a.
7. Yakovlev R.Y., Mingalev P.G., Leonidov N.B. et al. Detonation Nanodiamonds as Promising Drug Carriers // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2020. - V. 54, №4. - P. 389–403. DOI: 10.1007/s11094-020-02210-1.
8. Perevedentseva E., Lin Y.-C., Cheng C.L. A review of recent advances in nanodiamond-mediated drug delivery in cancer // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2021. – V. 18, №3. – P. 369-382. DOI: 10.1080/17425247.2021.1832988.
9. Shenderova O.A., McGuire G.E. Science and engineering of nanodiamond particle surfaces for biological applications (Review) // *Biointerphases*. – 2015. - V. 10, №3. - P. 030802. DOI: 10.1116/1.4927679.
10. Сид Дж. В., Этвуд Дж. Л. Супрамолекулярная химия. В двух томах. М.: Академкнига, 2007. Том 1. — 480 с. Том 2. — 416 с.
11. Salaam A.D., Hwang P.T.J., Poonawalla A., Green H.N., Jun H-w., Dean D. Nanodiamonds enhance therapeutic efficacy of doxorubicin in treating metastatic hormone-refractory prostate cancer // *Nanotechnology*. – 2014. - V. 25, №42. – P. 425103. DOI: 10.1088/0957-4484/25/42/425103.
12. Toh T.B., Lee D.-K., Hou W., Abdullah L.N., Nguyen J., Ho D., Chow E. K.-H. Nanodiamond–Mitoxantrone Complexes Enhance Drug Retention in Chemoresistant Breast Cancer Cells // *Molecular Pharmaceutics*. – 2014. - V. 11, №8. - P. 2683–2691. DOI: 10.1021/mp5001108.

13. Тохадзе К. Г., Асфин Р. Е., Тохадзе И.К. Спектроскопия молекулярных комплексов. СПб.: Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2019. — 188 с.
14. Colarusso P., Zhang K.-Q., Guo B., Bernath P.F. The infrared spectra of uracil, thymine, and adenine in the gas phase // *Chemical Physics Letters*. – 1997. - V. 269. - P. 39-48. DOI: 10.1016/S0009-2614(97)00245-5.
15. Иогансен А. В. Инфракрасная спектроскопия и спектральное определение энергии водородной связи // *Водородная связь* / отв. ред. Н. Д. Соколов. М.: Наука, 1981. С. 112-155.

### Монография по теме диссертации

1. **Бокарев А.Н.** Межмолекулярное взаимодействие алмазоподобных наночастиц с лекарственными препаратами и биомолекулами: монография / А.Н. Бокарев, И.Л. Пластун. Саратов: Сарат. гос. техн. ун-т, 2020. - 151 с.

### Публикации по теме диссертации в изданиях из перечня ВАК РФ и изданиях, входящих в базу цитирования Scopus

2. Plastun I.L., **Bokarev A.N.**, Zakharov A.A., Naumov A.A. Supramolecular interaction of modified nanodiamonds, biomolecules and drugs: molecular modeling // *Fullerenes Nanotubes and Carbon Nanostructures*. – 2020. - V. 28, №3. - P. 183-190. DOI: 10.1080/1536383X.2019.1686618.
3. Laptinskiy K.A., **Bokarev A.N.**, Dolenko S.A., Plastun I.L., Sarmanova O.E., Shenderova O.A., Dolenko T.A. The energy of hydrogen bonds in aqueous suspensions of nanodiamonds with different surface functionalization // *Journal of Raman Spectroscopy*. – 2019. - V. 50, №3. - P. 387-395. DOI: 10.1002/jrs.5524.
4. **Bokarev A.N.**, Plastun I.L. Possibility of drug delivery due to hydrogen bonds formation in nanodiamonds and doxorubicin: Molecular modeling // *Nanosystems: physics, chemistry, mathematics*. – 2018. - V. 9, №3. - P. 370–377. DOI: 10.17586/2220-8054-2018-9-3-370-377.
5. Laptinskiy K.A., Vervalde E.N., **Bokarev A.N.**, Burikov S.A., Torelli M.D., Shenderova O.A., Plastun I.L., Dolenko T.A. Adsorption of DNA Nitrogenous Bases on Nanodiamond Particles: Theory and Experiment // *Journal of Physical Chemistry C*. – 2018. - V. 122, №20. - P. 11066–11075. DOI: 10.1021/acs.jpcc.7b12618.
6. **Бокарев А.Н.**, Пластун И.Л. Межмолекулярное взаимодействие в двухкомпонентных смесях наноалмазов и доксорубина // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика*. - 2018. - Т. 18, №. 3. - С. 177-188.
7. **Бокарев А.Н.**, Пластун И.Л., Агандеева К.Е. Влияние водородной связи на ИК-спектры и структуру молекулярного комплекса алмазоподобных наночастиц и азотистых оснований ДНК // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика*. - 2016. - Т. 16, №4. - С. 218–227.
8. Plastun I.L., **Bokarev A.N.** Biomedical application of modified nanodiamonds: targeted drug delivery and enhancement of therapeutic effect due to supramolecular mechanisms // *IEEE Xplore. Proceedings of the International Conference on Advanced Optoelectronics and Lasers, CAOL, 2019*. – 2019. - P. 93-98, 9019471. DOI: 10.1109/CAOL46282.2019.9019471.
9. **Bokarev A.N.**, Plastun I.L. Extrapolation method to calculate the total polarizability of long-chain compounds on the example of single-wall carbon nanotubes // *Proceedings of SPIE*. - 2016. - V. 9917. - P. 991734. DOI: 10.1117/12.2229742.

10. **Bokarev A.N.**, Plastun I.L. Numerical analysis of open-ended single-wall carbon nanotubes optical properties // Proceedings of SPIE. - 2015. - V. 9448. - P. 944823. DOI: 10.1117/12.2179620.
11. Plastun I.L., **Bokarev A.N.** Calculation of polarizability tensor for different types of single-wall carbon nanotubes // IEEEExplore. Actual Problems of Electron Devices Engineering (APEDE), 2014 International Conference. – 2014. – P. 45-47. DOI: 10.1109 /APEDE.2014.6958711.
12. Plastun I.L., Zimnyakov D.A., **Bokarev A.N.**, Yuvchenko S.A. Nonlinear optical properties of open-ended armchair single-wall carbon nanotubes (SW-CNT) // IEEEExplore. International Conference Laser Optics, St. Petersburg, 2014. DOI:10.1109/LO.2014.6886381.

### **Публикации по теме диссертации в других изданиях**

13. **Бокарев А.Н.**, Пластун И.Л. Расчёт поляризуемости фуллеренов методами молекулярного моделирования // Вестник СГТУ. – 2020. - №4(87). - С. 5-15.
14. Пластун И.Л., **Бокарев А.Н.** Возможности повышения терапевтической активности лекарственных препаратов за счет супрамолекулярного взаимодействия с модифицированными наноалмазами // Квантово-химические расчёты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул. IX Всероссийская молодежная школа-конференция. Сборник научных статей. –Иваново: Иван. гос. ун-т. - 2018. - С.170-173.
15. Пластун И.Л., **Бокарев А.Н.** Повышение терапевтической активности лекарственных средств за счёт наноалмазов: молекулярное моделирование /Математика и математическое моделирование. Сборник материалов XII Всероссийской молодежной научно-инновационной школы. –Саров: Интерконтакт. - 2018. - С.241-243.
16. **Бокарев А.Н.**, Пластун И.Л. Моделирование взаимодействия биомолекул и функционализированных наноалмазов с водными кластерами /Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами. Сборник статей пятой Всероссийской научной школы-семинара – Саратов: Саратовский источник. - 2018. - С. 74-77.
17. Plastun I.L., **Bokarev A.N.**, Agandeeva K.E., Sivozhelezov M.S. Molecular modeling of targeted drug delivery by diamond-like nanoparticles // Book of Abstracts 13th International conference Advanced Carbon Nanostructures (ACNS'2017). — St. Petersburg, Russia. - 2017. - P. 125.
18. Пластун И.Л., **Бокарев А.Н.**, Агандеева К.Е., Сивожелезов М.С. Использование наноалмазов для адресной доставки высокотоксичных лекарственных средств: молекулярное моделирование // Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами: Материалы четвертой Всероссийской научной школы-семинара – Саратов: Саратовский источник. - 2017. - С. 56-59.
19. Пластун И.Л., **Бокарев А.Н.**, Агандеева К.Е., Сивожелезов М.С. Моделирование межмолекулярного взаимодействия алмазоподобных наночастиц, доксорубицина и азотистых оснований ДНК // Математика и математическое моделирование. Сборник материалов XI Всероссийской



- молодежной научно-инновационной школы. -Саров: Интерконтакт. - 2017. - С. 199-201.
20. Пластун И.Л., **Бокарев А.Н.**, Агандеева К.Е., Кошельков В.В. Образование водородных связей в молекулярном комплексе адамантантетракарбоновой кислоты и азотистых оснований ДНК // Проблемы оптической физики и биофотоники. Материалы Международного симпозиума и Международной молодежной научной школы Saratov Fall Meeting 2016 – Саратов : Новый ветер. - 2016. - С. 102-106.
  21. Агандеева К.Е., Пластун И.Л., **Бокарев А.Н.**, Зенкин Н.С. Исследование межмолекулярного взаимодействия адамантана с азотистыми основаниями ДНК // Тезисы докладов, представленных на XVIII Симпозиуме по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул 20–24 июня 2016 года Ярославль. -Москва: Химический факультет МГУ им..М.В. Ломоносова. - 2016. - С. 10-12.
  22. Агандеева К.Е., Пластун И.Л., **Бокарев А.Н.** Образование водородной связи и её влияние на ИК-спектры и структуру молекулярного комплекса аденин-тимин-адамантан // XXV Съезд по спектроскопии: Сборник тезисов. Троицк, Москва. 3 – 7 октября 2016 г. –Москва: МПГУ. - 2016. – С. 165-166.
  23. **Бокарев А.Н.**, Пластун И.Л., Зенкин Н.С. Взаимодействие наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК: оптические свойства и структура соединений // Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами: материалы Всерос. научной школы-семинара– Саратов: Изд-во «Саратовский источник». - 2016. – С. 89-92.
  24. Агандеева К.Е., Пластун И.Л., **Бокарев А.Н.**, Зенкин Н.С. Математическое моделирование ИК-спектров молекулярных соединений наноалмазов и азотистых оснований ДНК // Математические методы в технике и технологиях – ММТТ-29: сб. трудов XXIX Междунар. науч. конф.: в 12 т. Т.8. – Саратов: Саратов. гос. техн. ун-т; Санкт-Петербург: СПбГТИ(ТУ), СПбПУ, СПИИРАН; Самара: Самарск. гос. техн. ун-т. - 2016. – С. 134-137.
  25. **Бокарев А.Н.**, Пластун И.Л. Молекулярное моделирование и анализ оптических характеристик углеродных наночастиц и азотистых оснований ДНК // Математика и математическое моделирование. Сборник материалов X Всероссийской молодежной научно-инновационной школы. Саров: Интерконтакт. - 2016. – С. 139-140.
  26. **Бокарев А.Н.**, Пластун И.Л. Поляризационные параметры наноструктур: новые подходы к вычислениям // Современные проблемы биофизики, генетики, электроники и приборостроения: материалы II Всероссийского семинара памяти профессора Ю.П. Волкова. – Саратов: Изд. СГТУ. - 2015. – С. 11-15.
  27. **Бокарев А.Н.**, Пластун И.Л. Поляризационные параметры ансамблей одностенных углеродных нанотрубок: новые подходы к вычислениям // Проблемы оптической физики и биофотоники. SFM-2015: материалы Международного симпозиума и Международной молодежной научной школы Saratov Fall Meeting – Саратов : Новый ветер. - 2015. – С. 91-95.
  28. **Бокарев А.Н.**, Пластун И.Л. Методика экстраполяции полной поляризуемости длинноцепочечных молекулярных структур на примере одностенных углеродных нанотрубок различной конфигурации // Проблемы оптической физики и биофотоники. SFM-2015: материалы Международного симпозиума и

- Международной молодежной научной школы Saratov Fall Meeting 2015–Саратов : Новый ветер. - 2015. – С. 96-100.
29. **Бокарев А.Н.**, Пластун И.Л. Расчёт тензора поляризуемости одностенных углеродных нанотрубок различной длины и диаметра // Математические методы в технике и технологиях – ММТТ-28: сб. трудов XXVIII Междунар. науч. конф.: в 12 т. Т.7.– Саратов: Саратов. гос. техн. ун-т, 2015; Ярославль: Ярослав. гос. техн. ун-т; Рязань: Рязанск. гос. радиотехн. ун-т. - 2015. – С. 62-64.
30. **Бокарев А.Н.**, Пластун И.Л. Численный анализ оптических параметров открытых одностенных углеродных нанотрубок // Проблемы оптической физики и биофотоники. SFM-2014: материалы Международного симпозиума Saratov Fall Meeting 2014 «Оптика и биофотоника» – Саратов: Новый ветер. - 2014. – С. 118-123.
31. **Бокарев А.Н.**, Пластун И.Л. Исследование оптических параметров одностенных углеродных нанотрубок // «Наноэлектроника, нанофотоника и нелинейная физика»: тез. докл. IX Всерос. конф. молодых ученых. – Саратов : Изд-во Сарат. ун-та, 2014. – С. 23-24.
32. **Бокарев А.Н.**, Пластун И.Л. Численное исследование параметров одностенных углеродных нанотрубок // Математические методы в технике и технологиях – ММТТ-27: сб. трудов XXVII Междунар. науч. конф.: в 12 т. Т.8. Секция 3 – Тамбов: Тамбовск. гос. техн. ун-т. - 2014. – С. 110-113.

#### **Свидетельства на программные продукты**

33. **Бокарев А.Н.**, Пластун И.Л. Программа графической визуализации результатов численного моделирования на основе методов квантовой механики // Свидетельство Роспатента о государственной регистрации программы для ЭВМ №2015616290 от 5.06.2015.
34. **Бокарев А.Н.**, Пластун И.Л. Программа экстраполяции элементов тензора поляризуемости углеродных нанотрубок // Свидетельство Роспатента о государственной регистрации программы для ЭВМ №2015616102 от 29.05.2015.