

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԳԻՏՈՒԹՅԱՆ  
ՆԱԽԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ՊՈԼԻՏԵԽՆԻԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

## **Միրզոյան Անահիտ Աշոտի**

**ՍԱԼԻՑԻԼ ԻՂԵՆ ԱՄԻՆԱԹՈՒՆԵՐԻ ԻՆԼՍՏԵՐԻ Լ  
ՀԱԿԱՌՈՒՈՒՑՔԱՅԻՆ ԴՈՔՍՈՌՈՒՐ ԲԻՑԻԼ ԴԵՂԱՆՅՈՒԹ  
ՑԻՆԿՕՔՍԻԴՍԻՆ ԿՈՄՊՈԶԻՑԻԱԿԱՆ ՍՏԱՏՄԱՆ ՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱՅԻՆ  
ՄԵԿԱՆԻԿԱ**

Ե.16.01 - լիցիտիվ թեզի պաշտպանություն  
տեխնիկական  
գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման  
ատեստատի պաշտպանություն

## **ՍԵՂՄԱԳԻՐ**

Երևան 2016

---

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ АРМЕНИИ

**Мирзоян Анаит Ашотовна**

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЦИНКОКСИДНЫХ  
КОМПОЗИЦИЙ ХЕЛАТОВ САЛИЦИЛИДЕН АМИНОКИСЛОТ И  
ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА ДОКСОРУБИЦИН**

## **АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата технических наук  
по специальности 05.16.01 - “Материаловедение”

Ереван 2016

Ատեստատի պաշտպանություն թեզի պաշտպանության համապատասխան  
պրոցեսի տեխնիկական համալիրը և ընդհանուր առմամբ:

Գիտական ղեկավար՝ Ֆիզ. մաթ. գիտ. թեկն. Է.Ռ.  
Առաքելով ա

Պաշտոնական ընդդիմախոսեր՝  
տեխ. գիտ. դոկտ., պրոֆ. Վ.Յ.


Մարտիրոսյան  
տեխ. գիտ. թեկն., դոց. Ա.Ա. Ալայան

Առաջատար կազմակերպչություն՝ ՀՀ ԳԱԱ Ընդհանուր և  
անօրգանական  
քիմիայի ինստիտուտ

Ատենախոսություն պաշտպանությունը կայանալու է 2016թ.  
հունիսի 07-ին, ժամը 13<sup>00</sup>-ին Հայաստանի ազգային  
պոլիտեխնիկական համալսարանում գործող ՀՀ ԲՈՅ-ի  
 Մետալուրգիա և նյութագիտություն  մասնագիտական  
խորհրդի (դասիչ 031) նիստում: Հասցեն՝ 0009, ք. Երևան, Տերյան  
փ., 105:

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀԱՊՀ-ի  
գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2016թ հունիսի 07-ին:

031 մասնագիտական խորհրդի գիտական  
քարտուղար, տեխ. գիտ. դոկտոր, պրոֆ.  Ա.Ա.  
Հովհաննիսյան

---

Тема диссертации утверждена ученым советом Национального политехнического университета Армении.

Научный руководитель: канд. физ.-мат. наук Э.Р. Аракелова

Официальные оппоненты: докт. техн. наук, проф. В.А. Мартиросян  
канд. техн. наук, доц. А.А. Алаян

Ведущая организация: Институт общей и неорганической химии НАН РА

Защита диссертации состоится 07 июля 2016г. в 13<sup>00</sup> на заседании  
Специализированного совета “Металлургия и материаловедение” (шифр 031),  
действующего при Национальном политехническом университете Армении, по  
адресу: 0009, г. Ереван, ул. Теряна, 105.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НПУА.

Автореферат разослан 07 июня 2016г.

Ученый секретарь Специализированного  
совета 031, докт. техн. наук, профессор



А.М. Оганесян

## ՍԵՆՏԱՆՔԻ ԸՆԴՆՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

### Սշխատանքի հրատարությունը և արդիականությունը:

Ներկայումս ինտենսիվ զարգանում են գնաձայն հիբրիդային տեխնոլոգիաներ, որոնք կիրառելով մոլեկուլյար կենսաբանության, բժշկության և նանոտեխնոլոգիաների գործիքային միջոցները մոդիֆիկացնում են կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի մակերևույթը՝ նանոկոմպոզիտային կառուցվածքներ ձևավորելու նպատակով: Նանոտեխնոլոգիաներն առավել կարևոր են հակաուռուցքային դեղանյութեր ստեղծելու համար: Ժամանակակից հակաուռուցքային դեղանյութերի մեծ մասը բարձր հակաուռուցքային ակտիվության հետ միասին օժտված են խիստ արտահայտված տոքսիկությամբ: Թերապևտիկ չափաբաժիններով դրանց կիրառությունը որպես կանոն ուղեկցվում է տարբեր տոքսիկ հատկանիշներով, ինչը հաճախ պատճառ է դառնում հետագա բուժման ընդհատմանը: Հակաուռուցքային միացությունների ստեղծման նոր մոտեցումները, որոնք նպատակաուղղված են հակաուռուցքային ակտիվության պահպանմանը, կամ ավելացմանը և տոքսիկության նվազմանը, ավելի փոքր չափաբաժինների ընտրողական ազդեցության ապահովմանը, ներկայումս խիստ արդիական են:

Այժմ մեծ կիրառություն են ստացել նանոմասնիկները, որպես դեղանյութերի տրանսպորտի միջոց, որպես կենսաբանական սենսորներ և անալիզատորներ մոլեկուլային ախտորոշման համար: Նանոմասնիկները կարող են կիրառվել որպես վեկտորներ դեպի հիվանդության օջախը դեղանյութի տարածման համար: Ուռուցքի վրա ուղղված ազդեցության համար նանոմասնիկը բացի դեղանյութից իր վրա կարող է կրել մոլեկուլային լիգանդներ, որոնք սպեցիֆիկ փոխազդեցություն են ունենում ուռուցքային բջիջի մակերևույթի ռեցեպտոր-ների հետ: Վերջին տարիներին ակտիվորեն ձևավորվում է մի նոր գիտական ուղղություն, որը զբաղվում է հիբրիդային մետաղօրգանական դեղանյութերի ստացմամբ, կիրառելով կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի մակերևույթների մոդիֆիկացումով մետաղական, մետաղօքսիդային նանոկառուցվածքների ձևավորումը օրգանական, պոլիմերային նյութերի մակերևույթների վրա: Տվյալ աշխատանքում առաջարկվում է հակաուռուցքային միացությունների, դեղանյութերի դեպի ուռուցքային բջիջ առաքման նոր սխեմա, ծածկույթի կամ պոլիմերային սպիրտի հետ կոմպոզիցիոն թաղանթի տեսքով միացությունների կամ դեղանյութի մակերեսի վրա ցինկօքսիդի նանոչափաթաղանթի նստեցումով նրանց ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների ձևավորումով, որը այլ ընտրանքային է նանոմասնիկների, նանոկոնտեյներների կիրառման նկատմամբ: Ցինկօքսիդային կոմպոզիտների վեկտորային տրանսպորտը ուռուցքային բջիջ

ապահովում է առանց յուրահատուկ հասցեագրման էլեկտրոնային պարամագնետիկ ռեզոնանսով, վեկտորի դերում հանդես է գալիս ցինկի օքսիդը:

Հակառուռուցքային միացությունների և դեղանյութերի ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների մշակման համար ընտրված են հետևյալ մոդելային օբյեկտները. ա) սալիցիլիդեն ամինաթթուների միջարք միացություններ. սալիցիլիդեն DL-տիրոզինի էթիլային էթերի Cu (II) խելատը (S2), սալիցիլիդեն DL-β-ֆենիլ-α-ալանինի էթիլային էթերի Cu (II) խելատը (S4), սալիցիլիդեն-ω-ամինակապրոնային թթվի էթիլային էթերի Cu (II) խելատը (S6), սալիցիլիդեն-ω-ամինակապրոնային թթվի Cu (II) խելատը (S8); բ) դոքսոռուբիցին (DOX) դեղանյութը, որը լայն կիրառություն ունի հակառուռուցքային թերապիայում, սակայն ունի բարձր տոքսիկություն:

### **Հետազոտության նպատակը և խնդիրները:**

Առենախոսության հիմնական նպատակն է ծածկույթների և արլիվինիլային սպիրտի (ՊՎՍ) հետ կոմպոզիցիոն թաղանթների տեսքով սալիցիլիդեն ամինաթթուների որոշ խելատների (S2- S8) և դոքսոռուբիցին (DOX) դեղանյութի մակերևույթի վրա DC-մագնետրոնային եղանակով թաղանթի նստեցումով հակառուռուցքային բարձր ակտիվությամբ և ցածր տոքսիկությամբ ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների ստացումը:

### **Պաշտպանության ներկայացվող հիմնական դրույթները.**

1. Հակառուռուցքային միջոցների, սալիցիլիդեն ամինաթթուների էթիլային էթերային Cu (II) խելատների [DL-տիրոզինի (S2), DL-β-ֆենիլ-α-ալանինի (S4), ω-ամինակապրոնային (S6), սալիցիլիդեն-ω-ամինակապրոնային թթվի Cu (II) խելատ (S8)] և հակառուռուցքային DOX դեղանյութի բարձր հակառուռուցքային ակտիվությամբ և ցածր տոքսիկությամբ ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների ստացման տեխնոլոգիայի մշակումը:

2. Ծածկույթների և ՊՎՍ-ի հետ կոմպոզիցիոն թաղանթների տեսքով S2 - S8 միացություններ և DOX ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների ձևավորման օպտիմալ տեխնոլոգիական պարամետրերը. մագնետրոնային արբյուրի աշխատանքային հոսանք – 400 մԱ, գազերի հարաբերակցության  $Ar:O_2 = 3:1$ , թիրախ-տակդիր հեռավորության – 110 մմ, տակդիրի ջերմաստիճան  $-30^{\circ}C \leq T \leq 30^{\circ}C$  հիմնավորումը: ZnO թաղանթի օպտիմալ հատուկությունը ծածկույթների տեսքով պետք է լինի S2 - S8-ի համար 130...200 նմ, DOX-ի համար 88...200 նմ, DOX-ի համար 100 նմ կարգի:

3. S2 - S8 և DOX ցինկօքսիդային կոմպոզիտները ստանալ DC-մագնետրոնային եղանակով օպտիմալ տեխնոլոգիական պարամետրերում ցինկե թիրախի փոշեցրմամբ՝ ծածկույթների և ՊՎՍ-ի կոմպոզիցիոն թաղանթների տեսքով միացությունների և դեղանյութի մակերևույթին ZnO

նանոչափ թաղանթների նստեցումով  $-30^{\circ}\text{C} \leq T \leq 30^{\circ}\text{C}$  ջերմաստիճանային տիրույթում, երբ բացակայում են անցանկալի կողմնակի փոխակերպումները:

4. S2 - S8 միացումները ունենում են DOX ուռուցքի բջիջներին վեկտորային տարածման համար ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների ստացման առաջարկվող տեխնոլոգիայի կարևոր առանձնահատկության և նրա պարզության բացահայտումը, ծածկույթների և կոմպոզիցիոն թաղանթների տեսքով նրանց որոշակի մակերևույթին ZnO նանոչափ հսկելի հաստությամբ թաղանթի նստեցման գործընթացի կրկնելի ունենումը, օպտիմալ մոլայր գանգված և ֆունկցիոնալ խմբերի քանակ հիմնավորումը:

5. Հակաուռուցքային միջոցների ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների դեպի ուռուցքային բջիջ տարածման վեկտորային բնույթն ապահովվումը առանց յուրահատուկ հասցեագրման միջոցների կիրառման, քանի որ վեկտորի դերում հանդես է գալիս հենց ZnO: Ստանալ էֆեկտիվ հակաուռուցքային ցինկօքսիդային կոմպոզիտներ, որոնք օժտված են ավելի բարձր (2 և ավելի անգամ) հակաուռուցքային ակտիվությամբ և ցածր տոքսիկոլոթյամբ ելանյութերի հետ համեմատած:

#### **Աշխատանքում առաջադրվել և լուծվել են հետևյալ խնդիրները:**

- Հակաուռուցքային S2 - S8 միացումները ունենում են DOX դեղանյութի հիման վրա ծածկույթների և ՊՎՍ-ի մատրիցայով թաղանթների տեսքով կոմպոզիցիոն նյութերի ձևավորումը: DC-մագնետրոնային եղանակով մակերևույթի մոդիֆիկացումով հակաուռուցքային միացումները ունենում են DOX դեղանյութի բարձր հակաուռուցքային ակտիվությամբ և ցածր տոքսիկոլոթյամբ ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների ձևավորման օպտիմալ տեխնոլոգիական պարամետրերի որոշումը: Հակաուռուցքային S2 - S8 միացումները, DOX դեղանյութի, ծածկույթների և ՊՎՍ-ի հետ կոմպոզիցիոն թաղանթների տեսքով նրանց ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների քիմիաթերապիակ հետազոտությունները:

#### **Աշխատանքի գիտական նորույթը.**

1. S2 - S8 միացումները ունենում են DOX դեղանյութի էֆեկտիվ ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների ստացման տեխնոլոգիայի մշակումը, որի համար առաջարկվում է իննովացիոն մոտեցում միջդիսցիալի նարգիտահետազոտական ծրագրերի կիրառմամբ, որն իր մեջ ներառում է կիսահաղորդչային տեխնոլոգիաներ, պոլիմերային մեթոդներ, դեղաբանություն և ուռուցքաբանություն:

2. Սալիցիլիդեն ամինաթթուների որոշ խելաաների (S2 - S8) և DOX դեղանյութի բարձր հակաուռուցքային ակտիվությամբ և ցածր տոքսիկոլոթյամբ, ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների ստեղծումը, որը բացահայտեց DC-մագնետրոնային եղանակով

(ZnO) բարակ թաղանթների նստեցման ֆիզիկական մեթոդի դեղաբանական արտեսցիալը:

3. Մեթոդի բացառիկությունը. հակաուռուցքային միացությունների և դեղանյութերի մակերևույթների վրա ZnO-ի բարակ թաղանթների նստեցումով նրանց մոդիֆիկացումը, որը թույլ տվեց ստանալ բարձր հակաուռուցքային էֆեկտով և ցածր տոքսիկոլոյամբ ցինկօքսիդային կոմպոզիտներ: Այս գործընթացի նորոյթը – ZnO բարակ թաղանթի նստեցումը անկայուն (հակաուռուցքային միջոցներ) տակդիրների վրա -30-ից մինչև +30 ջերմաստիճանային տիրույթում:

4. Նոր ինտվացիոն նյութերի և տեխնոլոգիաների կիրառումը, որը թույլ կտա իրականացնել հեղափոխական առաջընթաց ժամանակակից նյութաբանության և դեղագործության բնագավառում, ինչպես նաև տոքսիկոլոյան նվազման և դեղային թերապիայի էֆեկտիվությունը կապահովի ուռուցքային հիվանդների կյանքի որակի աճ բուժման ընթացքում:

**Աշխատանքի կիրառական նշանակությունը:** Մշակված է

բարձր հակաուռուցքային ակտիվությունը և ցածր տոքսիկոլոյամբ սալիցիլիդեն ամինա-թթուների որոշ խելառների և DOX դեղանյութի ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների ստացման եղանակ: Առաջարկված է հակաուռուցքային միացությունների (S2 - S8) և DOX դեղանյութի ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների ձևավորման տեխնոլոգիական սխեման:

DC-մագնետրոնային եղանակով ծածկույթների և պոլիմերների հետ կոմպոզիցիոն թաղանթների տեսքով սալիցիլիդեն ամինաթթուների խելառների և DOX դեղանյութի մակերևույթի վրա ZnO նանոչափ թաղանթների նստեցումով ձևավորվել են նրանց ցինկօքսիդային կոմպոզիտներ, որոնց հակաուռուցքային ակտիվությունը աճել է 2...2,5 անգամ, տոքսիկոլոյությունը զգալի նվազել է և DOX դեպքում այն ուղեկցվել է թերապևտիկ չափաբաժնի փոքրացումով, համեմատած ելային դեղանյութի հետ:

DC-մագնետրոնային եղանակով հակաուռուցքային միացությունների և դեղանյութի մակերևույթի վրա ZnO-ի նանոչափ թաղանթի նստեցումով ցինկօքսիդային կոմպոզիտների ձևավորման եղանակը աչքի է ընկնում կառավարման լայն հնարավորություններով: Կոմպոզիցիաների և ցինկօքսիդային կոմպոզիտների ստացման եղանակը պարզ է, մանրեագերծ, էժան, զերծ է տոքսիկոլոյությունից:

**Յրապարկումները:** Ատենախոսության նյութերը

զեկուցվել և քննարկվել են ՅԱՊՅ-ամենամյա տարեկան գիտական գիտաժողովներում (2011, 2012, 2013, 2014 թթ.); միջազգային կոնֆերանսներում European Conference on Nano Films (Liege, Belgium, 2010) և ASME Global Congress on Nano Engineering for

Medicine and Biology, (Boston, MA, 2013): Ատե նախո ս ու թ յ ան հի մ ն ակ ան ար դյ ու ն ք ն եր ը հրատարակված է ն 8 գիտական աշխատանքներում, որոնցից երկուսը առանց համահեղինակների են:

**Ատե նախո ս ու թ յ ան կառուցվածքը և ծավալը:**

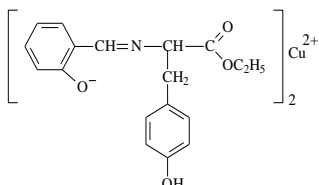
Ատե նախո ս ու թ յ ու ն ը բաղկացած է ներածուծայնուսից, երեք գլխից, ընդհանուր եզրակացուծայնուսներից և 181 անուսն օգտագործված գրականուծայն ցանկից: Աշխատանքի ընդհանուր ծավալը կազմում է 112 համակարգչային էջ, այդ թվում 13 աղյուսակ և 40 նկար: Ատե նախո ս ու թ յ ու ն ը գրված է ռուսերեն և եզվով:

**ԱՏԵՆԱՒՈՍՈՒԹՅԱՆ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ**

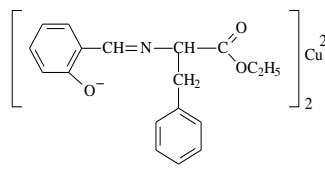
**Ներածուծայնում** հիմնավորված է թեմայի արդիականուծայնուսը, ձևակերպված է ն հետազոտուծայն նպատակը և հիմնական խնդիրները, ներկայացված է ն աշխատանքի գիտական նորուծայնը և կիրառական նշանակուծայնուսը, ինչպես նաև պաշտանուծայնուսը ներկայացվող դրուծայն թևերը:

**Առաջին գլխում** ներկայացված է գրականուծայն վերլուծուծայնուսը, քնննարկված է դեղանյութերի դեպի ունուցքային բջիջ վեկտորային աբերման համար կիրառվող նանոմասնիկները և նանոկառուծայնները, նրանց հիմնական օրգանական և անօրգանական խմբերը, ինչպես նաև ախտորոշման համար կիրառվող նանոմասնիկները: Քննարկված է մետաղօքսիդների, մասնավորապես ցինկի օքսիդի նանոչափ խողովակների, բվանտային կետերի, թաղանթների կիրառուծայնուսը հակաունուցքային միացուծայնուսների և դեղա-նյութերի մետաղօքսիդային կոմպլեքսների ձևավորման համար: Ցույց է տրված ZnO կիրառման արդիականուծայնուսը, նպատակայնուծայնուսը:

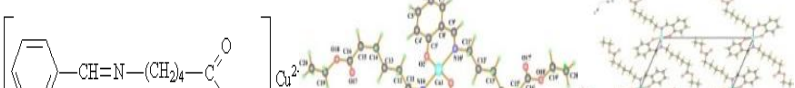
**Երկրորդ գլխում** ներկայացված է ն սալիցիլիդեն ամինաթուծների շարքի որոշ (S2 - S8) միացուծայնուսներ և հակաունուցքային դեղանյութը (նկ. 1) որպես մոդելային նմուշներ ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների ձևավորման համար, ելանյութերի համեմատ նրանց հակաունուցքային ակտիվուծայն մեծացման և տոքսիկուծայն նվազման նպատակով:



Սալիցիլիդեն DL-տիրոգիկ էթիլային եթերի Cu (II) խելատը (S2)

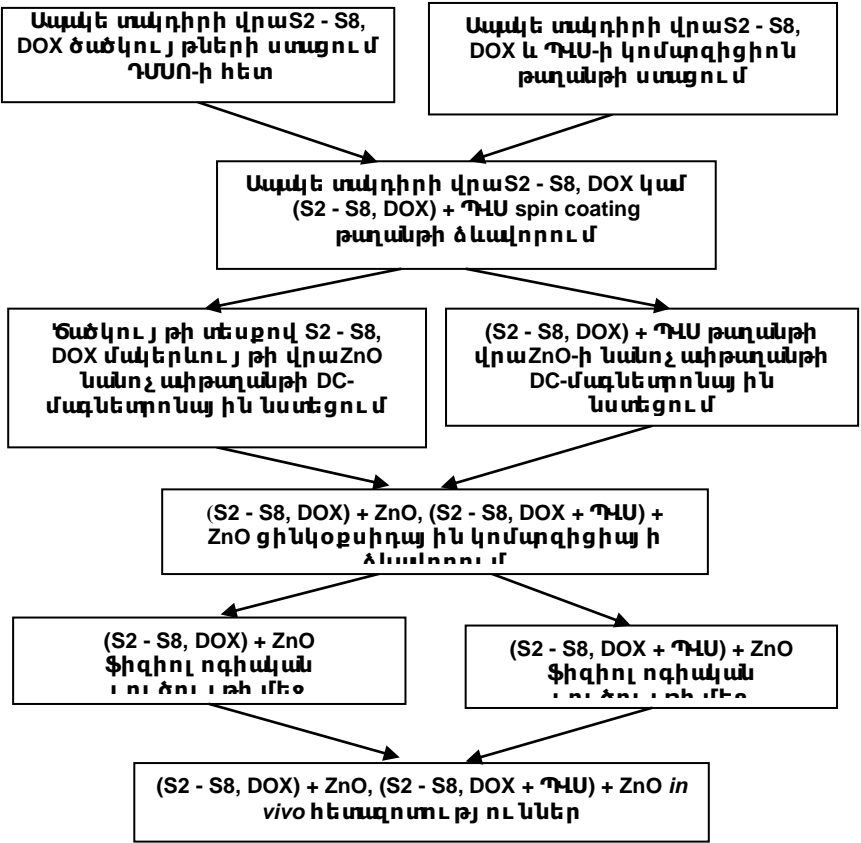


Սալիցիլիդեն DL-β-ֆենիլ-α-ամինսիկ էթիլային եթերի Cu (II) խելատը (S4)



Նկ.1-ում ներկայացված են հակաուռուցքային սպիցիլիդեն ամինաթթու-ների խելատների (S2 - S8) և հակաուռուցքային DOX դեղանյութի կառուցվածքը:

**2.1. Հակաուռուցքային սպիցիլիդեն ամինաթթուների խելատների (S2 - S8) և DOX դեղանյութի ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների ձևավորման տեխնոլոգիական սխեման:** Նկ. 2-ում ներկայացված է դեղամիջոցների ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների ձևավորման նոր տեխնոլոգիական սխեման, հիմնված նրբաթաղանթ տեխնոլոգիայի վրա, (S2 - S8) միացությունների և DOX կամ S2 - S8, DOX+ՊՎՍ-ի մակերևույթի վրա ZnO-ի նանոչափաթաղանթի նստեցում DC-մագնետրոնային եղանակով որպես այլընտրանքային նանոխողովակների, նանոմասնիկների միջոցով տեղափոխման դասական եղանակներին:



Նկ. 2. S2 - S8, DOX ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների ստացման տեխնոլոգիական սխեմա



Բերված են ապակե տակդիրների վրա S2 - S8 միացույթ ու ներքին, DOX-ի, ծածկույթների և նրանց ՊՎՍ-ի հետ կոմպոզիցիոն թաղանթների ստացման մեթոդիկաները և ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների ձևավորման համար ZnO-ի նանոչափ թաղանթների նստեցման DC-մագնետրոնային եղանակը: Ներկայացված են կառուցվածքային, սպեկտրալ, քիմիաթերապատիկ հետազոտությունների մեթոդիկաները:

**2.2 S2 - S8, DOX ծածկույթների ձևավորումը:** Սալիցիլիդեն ամինթթուների խելատների և DOX-ի ծածկույթները ապակե տակդիրների վրա ստացվել են դիմեթիլ սուլֆոքսիդի հետ մածուկի տեսքով: Որպես լուծիչ փորձարկվել են ձիթայուղը, էթիլենգլիկոլը (ԷԳ), պրոիէթիլեն գլիկոլը (ՊԷԳ), դիմեթիլ սուլֆոքսիդ (ԴՄՍՕ): Ընտրվել է ԴՄՍՕ-ն, որը օժտված է ցածր տոքսիկոլոյամբ, հակաբոր-բոքիչ, հակամանրեային ազդեցությամբ, ունի լավ թափանցելիություն և կենսաբանական մեմբրաններում: S2 - S8 և DOX-ի մածուկները ԴՄՍՕ-ի հետ պատրաստվել են հաշվի առնելով կենդանիների օրական տանելի չափաբաժինը:

**2.3. ՊՎՍ-ի հետ S2 - S8, DOX կոմպոզիցիոն թաղանթների ձևավորումը:** Պատրաստվել են տարբեր մոլեկուլային զանգվածով և ֆունկցիոնալ բաղադրությամբ պոլիվինիլային սպիրտի մի քանի նմուշներ S2 - S8 և DOX-ի հետ համատեղելիությամբ պոլիմերային մատրիցի ստացման և հետագայում նաև ZnO թաղանթի հետ համատեղելի պոլիմերային թաղանթների ստացման նպատակով: Ստացվել են ՊՎՍ և մոդիֆիկացված պոլիվինիլային սպիրտի (ՄՊՎՍ) նմուշներ, որոնք տարբերվում են մոլեկուլային զանգվածով և ֆունկցիոնալ բաղադրությամբ (աղյ. 1):

Աղյուսակ 1

Նմուշների հիմնական բնութագրերը

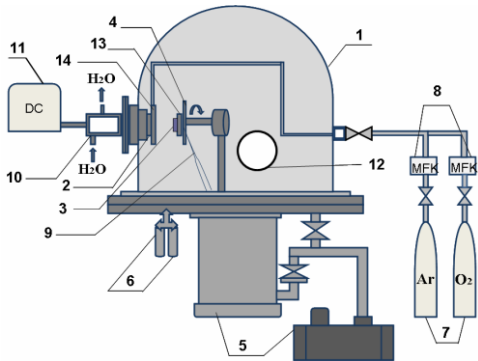
Նմուշներ	Մոլեկուլային զանգված, 10 <sup>3</sup>	Ֆունկցիոնալ խմբեր, կշռ. %	
		Չիդրօքսիլային խմբեր	Ացետատային խմբեր
ՊՎՍ-1	20	98,5	1,5
ՊՎՍ-2	20	88,4	10,6
ՊՎՍ-4	60	94,7	5,3
ՊՎՍ-5	65	98,4	1,6
ՄՊՎՍ-13	58	83,3	13,9
ՄՊՎՍ-14	62	83,1	13,5

Կոմպոզիցիոն թաղանթները պատրաստվել են սպիտակ, ոչ ազնվացեղ մկների համապատասխան թերապատիկ չափաբաժնով S2 - S8, DOX և ՄՊՎՍ-ի 0,5 մլ 5-ոց լուծույթից ՊՎՍ նմուշները. ՊՎՍ-1 – Մ2 ≈ 20000, ացետատային խմբերի քանակը 1,5 %; ՊՎՍ-2 – Մ2 ≈ 21000, ացետատային խմբերի քանակը 10,6%, ՊՎՍ-4 – Մ2 ≈ 50000...60000, ացետատային խմբերի քանակը 5,3%: ՊՎՍ-4 նմուշը տարբերվում է ՊՎՍ-1 և ՊՎՍ-2 նմուշներից մեծ մոլեկուլային զանգվածով, իսկ ացետատային խմբերի քանակով այն

միջանկյալ է ՊՎՍ-1 և ՊՎՍ-2 միջև: ՊՎՍ-5 տարբերվում է ՊՎՍ-4-ից ացետատային և հիդրոքսիլ խմբերի քանակով: Ինչպես երևում է աղյ. 1-ից, ՊՎՍ-1 և ՊՎՍ-2 կտրուկ տարբերվում են ՊՎՍ-5 և ՄՊՎՍ մոլեկուլային արգանջավածք մոտավորապես 3 անգամ ավելի փոքր է), իսկ ացետատային խմբերի քանակը մոտ 1,5%, ՊՎՍ-1 համար և 10 ավել ՊՎՍ-2, ՄՊՎՍ-13 և ՄՊՎՍ-14 համար:

**2.4. Ասպկու վրածածկույթների և ՊՎՍ-ի հետկոմպոզիցիոն թաղանթների ստացվ S2 - S8 և DOX մակերևույթի վրա ZnO թաղանթի DC-մագնետրոնային նստեցումը:**

Վակուում մային փոշեն ստեցման UVN-71-P3 մոդիֆիկացման սարքի վրա կատարվել է տարբեր հաստության (d = 28...240 նմ) ZnO նանոչափ թաղանթի նստեցում S2 - S8, DOX որոշակի մակերեսով ծածկույթների, S2 - S8 և ՊՎՍ-ի խառնուրդների կոմպոզիցիոն թաղանթների և DOX ՊՎՍ և ՄՊՎՍ խառնուրդների կոմպոզիցիոն թաղանթ-ների վրա (սկ. 3):



Սկ. 3. Փորձնական սարքի սխեման

1-վակուում մային խուց; 2-թիրախ; 3-տակդիր; 4-տակդիրի տեղադրման հարմարանք; 5-վակուում մային արմատ; 6-ինդիկացիոն վակուում մետր; 7-գազեր; 8-գազերի ծախսի կարգավորիչներ; 9-թերմոդուլ; 10-մագնետրոն; 11-սնուցման արբյուր; 12-դիտակահան; 13-Պելտյեի էլեմենտ կամ տաքացուցիչ; 14-գազային լիառնուրդի մատակարարման

կարգավորման համակարգով: Թիրախ՝ նյոնեթի մաքուր թանքարծր աստիճանը (Zn - 99,99%) և նանոչափ ZnO թաղանթի նստեցումը  $10^{-3}$  մմ սնդ. սյուն վակուում մի պայմաններում միացությունների և DOX դեղանյութի մակերեսի վրա ասպիտավում են մաքուր թանքարծր աստիճանի ցինկօքսիդային կոմպոզիցիոնների ստացումը: S2 - S8 և DOX մակերևույթների վրա ZnO նանոչափ թաղանթների նստեցման տեխնոլոգիական պարամետրերի (աշխատանքային գազերի հարաբերությունը, մագնետրոնի հոսանքը, թիրախ-տակդիր հեռավորությունը, տակդիրի ջերմաստիճանը դեղանյութի մակերևույթին  $-30^{\circ}\text{C} \leq T \leq 30^{\circ}\text{C}$ ) ընտրությունը կատարելիս հաշվի է առնվել միացությունների և դեղանյութի անցանկալի կողմնակի փոփոխությունների առաջացման իսպառ բացակայությունը: Նշված ջերմաստիճանային միջակայքում ZnO թաղանթի նստեցումը իրականացնելու համար կիրառվել է Պելտյեի էլեմենտով համակարգը:

**2.5. Սարկոմա-180 և Էռլիխ ազիտային կարցինոմի մոդելի վրա S2 - S8, DOX և նրանց ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների**

**հակաուռուցքային ակտիվության որոշման մեթոդիկան:**  
 Յետագոտուլայնուսները իրականացվել են ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնիկական կենտրոնի տոքսիկաբանության և քիմիաթերապիայի և արատորիայի և մեդիցինա-պատանաստանդարտների և GLP սկզբունքներին համապատասխան, S2 - S8, S2 - S8 ՊՎՍ-ի հետ կոմպոզիցիոն թաղանթների, նաև DOX, DOX + ՊՎՍ թաղանթների և նրանց ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների սուր տոքսիկության և հակաուռուցքային ակտիվության հետազոտության ուսերը կատարվել են Սարկոմա-180 (Ս-180) և Էռլիխի ասցիտային կարցինոմի (ԷԱԿ) մոդելների վրա, սպիտակ ոչ ազնվացեղ մկների վրա:

**2.6. S2 - S8, DOX և նրանց ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների կառուցվածքային հետազոտության մեթոդիկան:**  
 Ռենտգենականացվածքային հետազոտության ուսերը իրականացվել են CAD4, Enraf-Nonius և DPOH-2.0 ( $\lambda$  Cu K $\alpha$ ): ՄՄՌ (ՋՄՄ) սպեկտրները ստացվել են Varian Mercury 300VX 300 ՄՀ շրջանային հանախանության սպեկտրոմետրի վրա: ԻԿ-սպեկտրները հանվել են NEXUS FT-IR սպեկտրոմետրով: S2 - S8, DOX և նրանց ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների անդրադարձման սպեկտրները չափվել են Filmetrics F20 սպեկտրոմետրով:

**Երրորդ գլխում** ներկայացված են հետազոտության ուսերի արդյունքները և նրանց քննարկումը:

**3.1. S2 - S8 և DOX ծածկույթի օպտիմալ մակերեսի որոշումը:** Ձևավորվել են սալիցիլիդեն ամինաթթուների S2 - S8 խելառների և հակաուռուցքային DOX դեղանյութի ԴՄՄՈ-ի հետ մածուկի տեսքով, օպտիմալ մակերեսով ծածկույթներ ապակե տակդիրների վրա: Աղ. 2 և 3-ում ներկայացված են S2 - S8 և DOX ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների հակաուռուցքային ակտիվության կախվածությունը ZnO նանոչափ թաղանթով պատված մակերեսի մակերեսից:

Աղյուսակ 2

S2 - S8-ի ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների հակաուռուցքային ակտիվության կախվածությունը նանոչափ ZnO թաղանթով ծածկույթների մակերեսից

Միացություն	Օրական չափաբաժին, մգ/մուկ	Մակերեսի թիվ մակերեսը S2 - S8, սմ <sup>2</sup>	Տակդիրի ջերմաստիճան, °C	Հակաուռուցքային ակտիվություն, %
1	2	3	4	5
S2	1,4	-	-	18
S2	2,8	-	-	20
S2 + ZnO	1,2	2,54	30	27
S2 + ZnO	1,2	9,62	30	42
S2 + ZnO	1,4	15,9	30	42
<b>S2 + ZnO</b>	<b>2,8</b>	<b>31,8</b>	<b>30</b>	<b>48</b>
S4	0,5	-	-	22

Աղյ . 2-ի շարունակությունը

1	2	3	4	5
S4	1,5	15,9	-	մկնեթի մահ է
<b>S4+ZnO</b>	<b>1,5</b>	<b>15,9</b>	<b>30</b>	<b>48</b>
S6	3,0		-	20
S6+ZnO	3,0	26	30	22
S6+ZnO	3,0	26	10	24
<b>S6+ZnO</b>	<b>3,0</b>	<b>26</b>	<b>-10</b>	<b>44</b>
S8	0,5	4,91	-	30
S8+ZnO	0,5	3,14	30	10
S8+ZnO	0,5	4,91	30	30
<b>S8+ZnO</b>	<b>0,5</b>	<b>7,06</b>	<b>30</b>	<b>44</b>

Աղյ ու սակ 3

DOX ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների հակաուռուցքային ակտիվության կախվածությունը նանոչափ ZnO թաղանթով ծածկույթների մակերեսից

Դեղանյութ	Օրական չափաբաժին մգ/մուկ	Մակերևույթի մակերեսը DOX, սմ <sup>2</sup>	Թաղանթի հաստությունը, նմ	ZnO, մգ/մուկ	ակաուռուցքային ակտիվությունը, %
1	2	3	4	5	6
DOX	0,1	-	-	-	<b>32,4</b>
DOX		-	-	-	<b>19,0</b>
DOX+ZnO	0,03	1,33	180	0,022	40,8
		1,54		0,026	<b>43,7</b>
		1,77		0,030	36,6
		2,00		0,034	36,6
		2,27		0,038	36,6
		2,54		0,043	23,9
DOX	0,1	-	-	-	<b>31,1</b>
DOX		-	-	-	<b>19,7</b>
DOX+ZnO	0,04	1,33	28	0,0035	9,8
			60	0,0075	21,3
			145	0,018	24,6
			180	0,022	<b>50,8</b>
			240	0,030	32,8
DOX	0,1	-	-	-	<b>32,7</b>
DOX	0,04	-	-	-	<b>20,0</b>
		1,33		0,022	<b>49,3</b>
DOX+ZnO			180	0,026	39,7
				0,030	39,7
				0,034	31,5
				0,038	30,1

Աղյ . 3-ի շարունակությունը

1	2	3	4	5	6
DOX+ZnO		2,54 2,83	180	0,043 0,048	28,8 27,4
DOX	0,1	-	-	-	<b>32,9</b>
DOX		-	-	-	<b>22,7</b>
DOX+ZnO	0,05	0,5	180	0,0083	32,9
		0,78		0,013	30,4
		1,13		0,019	<b>54,4</b>
		1,54		0,026	41,8
		2,00		0,034	31,6
		2,54		0,043	31,6
		3,14		0,053	26,6

### 3.2. Կոմպոզիցիոն թաղանթներում S2 – S8, DOX և ՊՎՍ կոմպոնենտների բնութագրերի և հարաբերությունների փոփոխությունները:

Ստացվել են S2-S8, DOX-ի ՊՎՍ և ZnO հետ կոմբինացված թաղանթներ, որոնք հարմար են մկների օրգանիզմում երկարաժամ ազդեցության ցիկլոօքսիդային կոմպոզիցիաների ձևավորման համար, ապահովելով հակա-ուռուցքային ակտիվության մաքսիմալ անոն (2...2,5 անգամ) և տաքսիկոնության անկում:

Ազդեցության երկարաժամանակեցված ռիտարկվել է ՊՎՍ-4-ի դեպքում (S2+ՊՎՍ-4+ZnO, S4+ՊՎՍ-4+ZnO, S6+ՊՎՍ-4+ZnO), որի մոլեկուլային զանգվածը  $U_2 \approx 60000$  և ացետատային խմբերի բնակը - 5,3%: Սակայն S8-ի համար ցիկլոօքսիդային կոմպոզիցիաների ազդեցության երկարաժամանակեցված գրանցվել է ՊՎՍ-1 հետ, որի  $U_2 \approx 20000$  և ացետատային խմբերի բնակը 1,5%: DOX ցիկլոօքսիդային կոմպոզիցիաների ազդեցության երկարաժամանակեցված ռիտարկվել է ՊՎՍ-5-ի դեպքում, որի  $U_2 \approx 65000$ , համարյա նույն է ինչ S2 - S6-ի հետ էֆֆեկտ առաջացրած ՊՎՍ-4 ( $U_2 \approx 64000$ ):

Ամենայն հավանականությամբ 50000-ից ավել մոլեկուլային զանգվածով ՊՎՍ-ներով կազմած ցիկլոօքսիդային կոմպոզիցիաները դժվարությամբ են անցնում կենսաբանական արգելքները և ավելի երկար ժամանակ են գտնվում արյան մեջ, համեմատած ելային միացությունների և դեղանյութի հետ:

### 3.3. S2 - S8 և DOX-ի ծածկույթների և կոմպոզիցիոն թաղանթների վրա ZnO-ի նանոչափ թաղանթների նստեցման օպտիմալ տեխնոլոգիական պարամետրերը:

Հաստատված են ծածկույթների տեսքով S2 - S8, DOX և նրանց ՊՎՍ-ի հետ կոմբինացված թաղանթների մակերևութային վրա DC-մագնետրոնային եղանակով ZnO նանոչափ թաղանթների նստեցման օպտիմալ տեխնոլոգիական պարամետրերը: Ձևավորվել են ապակու վրա ծածկույթների և կոմպոզիցիոն թաղանթների տեսքով կենսաբանորեն ակտիվ S2 - S8 և DOX-ի ցիկլոօքսիդային կոմպոզիցիաներ ZnO թաղանթի հաստություն  $30 \leq d \leq 300$  նմ

ջերմաստիճանային  $-30^{\circ}\text{C} \leq T \leq 30^{\circ}\text{C}$  միջակայքում հետևյալ տեխնոլոգիական ռեժիմներում աշխատանքային հոսանքի ուժը - 400 մԱ, գազային խառնուրդ  $\text{Ar}:\text{O} = 3:1$ ; աշխատանքային ճնշումը 10 մմ սնդ. սյուն, թիրախ-տակ-դիր հեռավորությունը 110 մմ, թաղանթի անի արագությունը - 6 նմ/րոպե:

Ս-180 մոդելի վրակատարված հետազոտությունները ցույց տվեցին, ծածկույթների և կոմպոզիցիոն թաղանթների տեսքով S2 - S8, DOX-ի ZnO թաղանթի 35...70 նմ հաստություններին միջակայքում ստացված ցինկօքսիդային կոմպոզիտների ներարկման դեպքում դիտարկվում է կենդանիների մահ: 30...70 նմ միջակայքում ձևավորվում է կղզյակային թաղանթ, այն պարունակում է ZnO ազատ նանոմասնիկներ, որոնք հետագայում ոչնչացնում են ոչ միայն քաղցկեղային, այլ նաև առողջ բջիջները: Երբ ZnO նանոչափ թաղանթի հաստությունը 250 նմ կարգի է, S2 - S8, DOX և S2 - S8 + ՊՎՍ ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների հակաուռուցքային ակտիվությունը զգալի փոքրանում է: Հավանական է ցինկօքսիդային կոմպոզիցիայում ցինկի ավելցուկային քանակը նվազեցնում է հակաուռուցքային ակտիվությունը: Հակաուռուցքային ակտիվություն չունեցող զգալի ան տոքսիկության անկում է դիտարկվում S2 - S8, DOX ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների դեպքում, երբ նստեցված ZnO նանոչափ թաղանթի հաստությունը 130...200 նմ է, ծածկույթների համար 180 նմ, 88...200 նմ S2 - S8 + ՊՎՍ կոմպոզիցիոն թաղանթների համար և 97...100 նմ DOX + ՊՎՍ-ի համար: Այդ ուսակ 4-ում ներկայացված են ԷԱԿ մոդելի վրա ծածկույթների և կոմպոզիցիոն թաղանթների տեսքով DOX և նրա ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների համար կյանքի տևողության երկարացման (ԿՏ) արդյունքները:

Այդ ուսակ 4

DOX ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների հակաուռուցքային ակտիվության կախվածությունը ZnO նանոչափ թաղանթի հաստությունից ԷԱԿ մոդելի վրա

Միացություն	Օրակա չափաբաժին, մգ/մուկ	ZnO թաղանթի հաստությունը, նմ	ԿՏ, (% հսկիչների նկատմամբ)
DOX	5,0	-	170
		-	150
DOX + ZnO		180	290
DOX + ՊՎՍ-5 + ZnO		97	304
DOX + ՄՊՎՍ-13 + ZnO		97	220
DOX	3,0	-	165
		70	100
DOX + ZnO		130	293,8
		180	332,3
		250	280
DOX + ՊՎՍ-5 + ZnO		31	108

		44	82,6
		100	390
		138	130,4

Արդյունքները ստացվել են ծածկույթների տեսքով S2 - S8, DOX և ՊՎՍ և ՄՊՎՍ հետ նրանց կոմպոզիցիոն թաղանթների մակերևույթի վրա նստեցված նանոչափ ZnO թաղանթի տարբեր հաստություների համար:

**3.4 Քիմիաթերապիկ հետազոտությունների արդյունքները:** Ծածկույթների և ՊՎՍ-ի հետ կոմպոզիցիոն թաղանթների տեսքով սալիցիլիդեն ամինաթթուների S2 - S8 խելառների և նրանց ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների հակաուռուցքային ակտիվության հետազոտությունների Ս-180 մոդելի վրա արդյունքները ներկայացված են աղյ. 5-ում: Աղյուսակ 6-ում ներկայացված են ծածկույթների և կոմպոզիցիոն թաղանթների տեսքով DOX և նրա ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների կյանքի տևողության երկարացման (ԿՏԵ) արդյունքները ԷՍԿ մոդելի վրա: Հետազոտությունները կատարված են S2 - S8, DOX ծածկույթների և ՊՎՍ-ի հետ S2 - S8, DOX կոմպոզիցիոն թաղանթների մակերևույթին նստեցված ZnO թաղանթների օպտիմալ հաստություների դեպքում:

Աղյուսակ 5

Ծածկույթների և կոմպոզիցիոն թաղանթների տեսքով սալիցիլիդեն ամինաթթուների խելառների և նրանց ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների հակաուռուցքային ակտիվությունը

S2 - S8 և նրանց ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաները ծածկույթների տեսքով			S2 - S8 և նրանց ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաները կոմպոզիցիոն թաղանթի տեսքով		
Միացություն	Չափաբաժին S2-S8, մգ/կգ	Ուռուցքի արգելակումը հսկիչ նմուշի նկատմամբ, %	Միացություն	Չափաբաժին S2-S8, մգ/կգ	Ուռուցքի արգելակումը հսկիչ նմուշի նկատմամբ, %
S2	50	20,2	S2	50	20,2
S2	140	22,0	S2	140	22,0
S2 + ZnO	140	48	S2+ՊՎՍ-4+ZnO	140	48
S4	25	21,2	S4	25	21,2
S4 + ZnO	75	48	S4+ՊՎՍ-4+ZnO	75	47
S6	130	20	S6	130	20
S6 + ZnO	130	44	S6+ՊՎՍ-4+ZnO	130	42
S8	25	32	S8	25	32

8 + ZnO	25	44	S8+ՊՎՍ 1+ZnO	25	44
---------	----	----	--------------	----	----

Աղյուսակ 6

Ծածկույթների և կոմպոզիցիոն թաղանթների տեսքով  
 ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների հակառուռուցքային  
 ակտիվությունը ԵԱԿ մոդելի վրա

Միացություն	Օրական չափաբաժին, մգ/մուկ	ZnO թաղանթի հաստությունը, նմ	Կյանքի տևողության երկարացում, %
DOX	5,0	-	170
DOX	2,5	-	150
DOX + ZnO		180	290
DOX + ПBC-5 + ZnO		97	304
DOX	3,0	-	165
DOX + ZnO		180	332,3

**3.5 Կառուցվածքային հետազոտությունների  
 արդյունքները և նրանց քննարկումը:** Սալիցիլիկին և  
 ամինաթթուների խելառների և DOX դեղանյութի  
 ծածկույթների վրա DC-մագնետրոնային եղանակով տարբեր  
 հաստության ZnO նանոչափ թաղանթի նստեցմամբ ստացվել են  
 նրանց ցինկօքսիդային կոմպոզիտները, որոնք օժտված են  
 բարձր հակառուռուցքային ակտիվությամբ և ցածր  
 տոքսիկությամբ ելային միացությունների և դեղանյութի  
 հետոհամեմատած:

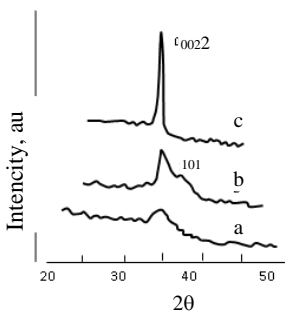
Պլազման ուղիորամանուշակագույն ճառագայթման  
 աղբյուր է, և ցինկ թիրախի աշխատանքը պլազմայում նման է  
 ուղիորամանուշակագույն ճառագայթման: Հայտնի է որ ցինկե  
 թիրախի ճառագայթաիարման հետևանքով առաջանում են  
 էլեկտրոնախոռոչային գույգեր, որոնք փոխազդելով ցանցի  
 իոնների հետ առաջացնում են Zn արատային տեղեր և S2 - S8,  
 DOX և S2 - S8+ՊՎՍ, DOX+ՊՎՍ վրա նանոչափ ZnO թաղանթի  
 նստեցման ժամանակ էլեկտրոնախոռոչային գույգերի գեներացիան  
 կարող է առաջացնել լիցքի կոմպլեքսներ փոխանցումով:  
 DOX-ի օրինակով ցույց է տրված, որ օպտիմալ տեխնոլոգիական  
 պարամետրերում ( $W = 120$  Վտ,  $Ar:O = 3:1$ , աշխատանքային ճնշումը  
 10 մմ սն. սյուն,  $I = 110$  մմ), նստեցված ZnO նանոչափ թաղանթը  
 և ապակե տակդիրի և S2-S8 միացությունների և DOX  
 ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների մակերևույթի վրա,  
 ուղորդված է բյուրեղագիտական 002 ուղղությամբ:

Նկ. 4 և 5-ում բերված են DOX և նրա ցինկօքսիդային  
 կոմպոզիցիաների դիֆրակտոգրամները: Նկ. 6 ա-գ  
 ներկայացված են ապակու վրա DOX (նկ. 6 ա), DOX + ZnO (նկ. 6 բ)  
 և ապակու վրա 180 նմ հաստությամբ ZnO թաղանթի նկ. 6 գ

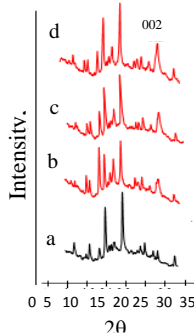


միկրոլուսանկարները: Ինչպես երևում է նկ. 6 ա DOX-ի մակերևույթը կազմված է գլանաձև երկարաձիգ մասնիկներից, որոնց երկարու-թյունը 2...10 մկմ է, իսկ տրամագիծը 0,3...0,7 մկմ է: DOX + ZnO (նկ. 6 բ) միկրոլուսանկարը պատկերում է ZnO նանոչափ զոյացումներ DOX երկարաձիգ մասնիկների վրա, որոնց չափերը մոտավորապես (180 նմ) նույն են, ինչ տեխնոլոգիական օպտիմալ պարամետրերում ապակու վրա նստեցված ZnO թաղանթի հաստությունը:

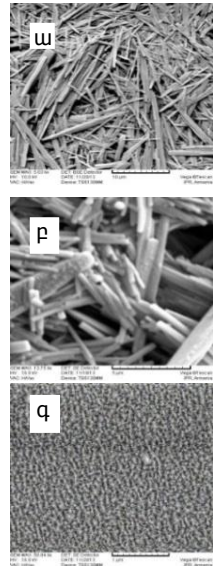
Կատարվել են S2 - S8, DOX և նրանց ցիկլոօքսիդային կոմպոզիցիաների ԻԿ-սպեկտրոսկոպիա NEXUSFT-IR և TF-C-UVIS-SR սպեկտրոմետրերի վրա: Վազել ինայ ին յոլդի մեջ DOX և DOX + ZnO ԻԿ-սպեկտրոսկոպիան ցույց տվեց, որ երկուսի սպեկտրոներում էլ առկա են հետևյալ կլանման բնութագրիչները, 3387, 3285 սմ<sup>-1</sup> (OH վալենտական տատանումներ), 1720, 1616 սմ<sup>-1</sup> (C=O), 1,565 սմ<sup>-1</sup> (արոմատիկ օղակ), 1281, 1264, 1209, 1082, 1018 սմ<sup>-1</sup> (OH դեֆորմացիոն տատանումներ), 701, 631, 584 սմ<sup>-1</sup> (1, 2, 3 տեղակալված արոմատիկ օղակ): DOX և DOX+ZnO սպեկտրերի համեմատությունը ցույց տվեց DOX+ZnO սպեկտրում 3325 և 1043 սմ<sup>-1</sup> միջակայքերում OH վալենտական և դեֆորմացիոն տատանումների համապատասխան արևոր գծերի առկայությունը, ինչպես նաև ZnO կլանման գիծը 418 սմ<sup>-1</sup> միջակայքում: Այս տվյալներից ելնելով, կարելի է ենթադրել DOX և ZnO միջև ջրածնային կապի տեսքով փոխազդեցության առկայություն մասին (նկ. 7):



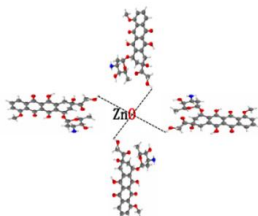
Նկ. 4. ZnO նմուշների դիֆրակտոգրամները մազնետրոնի տարբեր հզորությունների դեպքում մ. (a) P = 60W, (b) P = 90W, (c) P = 120W



Նկ. 5. Դոքսոնուբիցինի (a) և նրա ZnO-ին կոմպոզիտների դիֆրակտոգրամները ZnO տարբեր հաստությունների դեպքում մ. 70 նմ (b), 130 նմ (c),



Նկ. 6 DOX (ա), DOX + ZnO (բ) և ապակե տակդիրի վրա ZnO (գ) նմուշների եկտրոնամիկրոսկոպիկ պատկերները



Նկ. 7. Դոքսոնուբիցինի ցիկլոօքսիդային կոմպոզիտը ջրածնային կապի տեսքում ZnO-ի և DOX-ի միջև:

DOX ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների քիմիաթերապևտիկ հետազոտող-թյունները ցույց տվեցին հակաուռուցքային ակտիվություն և DC-մագնետրոնային եղանակով մակերևութային վրա ZnO թաղանթի նստեցման օպտիմալ պարամետրերի դեպքում: Ծածկույթների տեսքով ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների համար ZnO թաղանթի հաստությունը 180 նմ է, իսկ կոմպոզիցիոն թաղանթների համար 97 նմ է: Կարելի է ենթադրել, որ ZnO հանդես է գալիս վեկտորի դերում դեղանյութը դեպի ուռուցքային բջիջ մատակարարելու համար ինչով էլ բացատրվում է S2 - S8 և DOX ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների հակաուռուցքային ակտիվությունը և տոքսիկություն անկումը:

Ցինկօքսիդային կոմպոզիցիայի առբերումը դեպի ուռուցքային բջիջ, ուռուցքային հյուսվածք, իրականացվում է առանց լրացուցիչ յուրահատուկ հասցեգրման, քանի որ վեկտորի դերը կատարում է ինքը ZnO-ն:

### ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԵՐԱԿԱՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Մշակված է սպիցիլիդեն ամինաթթուների խելատների, S2-S8 և հակաուռուցքային (DOX) դեղանյութի ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների ստացման տեխնոլոգիան: Տեխնոլոգիան ներառում է իր մեջ հետևյալ միջոցառումները, S2-S8, DOX ծածկույթների և կոմպոզիցիոն թաղանթների ձևավորում: S2-S8, DOX մակերևութին ZnO թաղանթի DC-մագնետրոնային նստեցում, խելատների, DOX և նրանց ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների հակաուռուցքային ակտիվություն որոշման մեթոդիկան U-180 և ԷԱԿ մոդելների վրա:

2. Ապակե տակդիրների վրա ձևավորված են S2 - S8, DOX ԴՄՍՈ-ի հետ ծածկույթներ: Ելանյութերի համեմատ ավելի բարձր հակաուռուցքային ակտիվությամբ և ցածր տոքսիկությամբ ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաներ ստանալու նպատակով, որոշված է այն օպտիմալ մակերեսը, որի վրա նստեցվելու է նանոչափ ZnO թաղանթը:

3. Ստացված են S2 - S8, DOX և կենդանիների օրգանիզմում երկարաժամկետ ապահովող օպտիմալ մոլեկուլային զանգվածով ացետատային խմբերի քանակով ՊՎՍ կոմպոզիցիոն թաղանթներ:

4. DC-մագնետրոնային եղանակով ծածկույթների և ՊՎՍ-ի հետ կոմպոզիցիոն թաղանթների տեսքով S2-S8 և DOX մակերևութային վրա ZnO նանոչափ թաղանթների նստեցումով ձևավորվել են ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաները:

5. Հաստատվել են ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների ձևավորման օպտիմալ տեխնոլոգիական պարամետրերը - մագնետրոնային աղբյուրի աշխատանքային հոսանքը - 400 մԱ, գազերի հարաբերությունը  $Ar:O_2 = 3:1$ , թիրախ-տակդիր հեռավորությունը - 110 մմ, տակդիրի ջերմաստիճանը  $-30^{\circ}C \leq T \leq 30^{\circ}C$ : Ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաներում ZnO նանոչափ

թաղանթի հաստությունը S2 - S8 համար 130...200 նմ, DOX համար 180 նմ ծածկույթների դեպքում և S2 - S8+ՊՎՍ-ի համար 88...200 նմ, 100 նմ DOX+ՊՎՍ համար կոմպոզիցիոն թաղանթների դեպքում:

6. U-180 մոդելի վրա կատարված քիմիաթերապևտիկ հետազոտությունները ցույց տվեցին ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների հակառնուցքային ակտիվության զգալի աճ, տոքսիկության նվազում, ծածկույթների տեսքով S2+ZnO (48%), S4+ZnO (47%), S6+ZnO (43%), S8+ZnO (44%) և կոմպոզիցիոն թաղանթների տեսքով S2+ՊՎՍ+ZnO (47%), S4+ՊՎՍ+ZnO (47%), S6+ՊՎՍ+ZnO (42%), S8+ՊՎՍ+ZnO (44%) համեմատած էլ այն նյութերի հետ S2 (22%), S4 (20%), S6 (20%), S8 (32%):

7. U-180 մոդելի վրա DOX ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների հակառնուցքային ակտիվության զգալի աճ է 2...2,5 անգամ դիտարկված թերապևտիկ դեղաչափից փոքր չափաբաժինների կիրառմամբ, 0,03 մգ/մուկ (44%), 0,04 մգ/մուկ (50%), 0,05 մգ/մուկ (54,4%) համեմատած DOX օպտիմալ թերապևտիկ 0,1 մգ/մուկ (32,4%) չափաբաժնի և վերոնշյալ չափաբաժինների հետ (19; 20; 22,7%) համապատասխանաբար:

8. EԱԿ մոդելի վրա կատարված հետազոտությունները ցույց տվեցին DOX ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների հակառնուցքային ակտիվության զգալի աճ (համարյա 2 անգամ) ավելի փոքր չափաբաժինների կիրառմամբ 0,05 մգ/մուկ (290%) և 0,06 մգ/մուկ (332%) ծածկույթների դեպքում, 304 և 390% կոմպոզիցիոն թաղանթների դեպքում համեմատած էլ այն DOX հետ նույն չափաբաժիններով 150 և 165%, և թերապևտիկ չափաբաժնով 0,1 մգ/մուկ (170%):

9. Մոդիֆիկացվել են սալիցիլիդեն ամինաթթուների միջարք միացություններ և հակառնուցքային DOX դեղանյութը: Հսկելի հաստության ZnO թաղանթի նստեցումով էլանյութերի օպտիմալ մակերեսով մակերևութի վրա ձևավորվել են միացությունների և DOX ծածկույթների և օպտիմալ մոլեկուլյար զանգվածով ՊՎՍ-ի հետ կոմպոզիցիոն թաղանթների տեսքով ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաներ:

10. Ցինկօքսիդային կոմպոզիցիաների վելտորային տարածումը ուռուցքային հյուսվածք ապահովում է հակառնուցքային ակտիվության աճ (2 և ավելի անգամ) և տոքսիկության անկում էլ այն միացությունների և դեղանյութի համեմատությամբ:

### **Ատենափոսության հիմնական պոլյուսները հրատարակված են հետևյալ աշխատանքներում՝**

1. E. Arakelova, A. Khachatryan, K. Avdjyan, A. Voskanyan, Z. Farmazyanyan, A. Mirzoyan, T. Jivanshiryan, L. Savshenko, S. Ghazaryan, K. Grigoryan, F. Arsenyan. Zinc oxide nanocomposite coatings and polymer composite films with antitumor activity // European Conference on Nano Films, Belgium, Abstract, March 22 - 25, Liege, 2010, P. 78.

2. А.А. Мирзоян, З.М. Фармазян, Э.Р. Аракелова. Формирование цинкоксидных наноконпозиций с противоопухолевой активностью на основе поливинилового спирта для пролонгированного действия // Сборник научных и методических статей, Вестник-78, т. 1, №1, 2011, С. 424–430.

3. А.А. Мирзоян, З.М. Фармазян, Э.Р. Аракелова. Противоопухолевые цинкоксидные композиции салицилиден аминокислот // Вестник, 2012, ч. II, С. 492-500.

4. E.Arakelova, Z. Farmazyan, A. Mirzoian, A. Khachatryan, S. Grigoryan, F. Arsenyan, R.Muradyan. Zinc oxide composite antitumor drugs. ASME Global Congress on Nano Engineering for Medicine and Biology // Abstract, Boston, MA, Feb. 4-6, 2013.

5. А.А. Мирзоян, З.М. Фармазян, Э.Р. Аракелова. Противоопухолевые цинкоксидные композиции ряда салицилиден аминокислот // Вестник, Металлургия, материаловедение, недропользование, 2013, 16, № 1, С. 49–59.

6. А.А. Мирзоян, Э.Р. Аракелова, З.М. Фармазян, С.Л. Григорян. Цинкоксидные композиты противоопухолевого лекарственного препарата доксорубицин // Вестник, Металлургия, материаловедение, 2015, 16, №2, С. 41–51.

7. А.А. Мирзоян. Метод получения цинкоксидных композиций противоопухолевых средств с высокой противоопухолевой активностью и низкой токсичностью // Фарма.- 2015, №11.- С. 43-50.

8. А.А. Мирзоян. Цинкоксидные композиционные плёнки противоопухолевых средств с высокой противоопухолевой активностью и низкой токсичностью // Фарма.- 2015, №11.- С. 61-66.

## МИРЗОЯН АНАИТ АШОТОВНА

### РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЦИНКОКСИДНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ХЕЛАТОВ САЛИЦИЛИДЕН АМИНОКИСЛОТ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА ДОКСОРУБИЦИН

#### РЕЗЮМЕ

Разработана технология получения цинкоксидных композиций медных хелатов этиловых эфиров салицилиден аминокислот: DL-тирозина (S2), DL-β-фенил-α-аланина (S4), ω-аминокапроновой кислоты (S6), Cu (II) хелата салицилиден-ω-аминокапроновой кислоты (S8) и противоопухолевого препарата доксорубицина (DOX), включающая в себе мультидисциплинарные методики формирования их с высокой противоопухолевой активностью и низкой токсичностью, по сравнению с исходными соединениями и препаратом.

Цинкоксидные композиты S2 - S8 и DOX получены методом DC-магнетронного распыления цинковой мишени в аргон-кислородной среде при оптимальных технологических параметрах нанесения наноразмерных плёнок оксида цинка на покрытия и композиционные плёнки соединений и препарата в интервале температур  $-30^{\circ}\text{C} \leq T \leq 30^{\circ}\text{C}$ , когда отсутствуют нежелательные побочные превращения.

Установлены оптимальные технологические параметры формирования цинкоксидных композиций S2 - S8 и DOX в виде покрытий и композиционных плёнок: рабочий ток магнетронного источника 400 мА, соотношение газов  $\text{Ar}:\text{O}_2 = 3:1$ ; расстояние мишень-подложка – 110 мм; температура подложки в интервале от  $-30^{\circ}\text{C} \leq T \leq 30^{\circ}\text{C}$ .

Показано, что оптимальная толщина наноразмерной плёнки ZnO для покрытий S2 - S8 в интервале 130...200 нм, для DOX 180 нм, а для композиционных плёнок S2 - S8, 88...200 нм и для DOX порядка 100 нм. При толщине наноразмерной плёнки ZnO порядка 35 нм наблюдается значительное снижение противоопухолевой активности как для S2 - S8, так и для DOX.

Химиотерапевтические исследования на модели Саркома 180 (C-180) показали значительное усиление (в два раза и более) противоопухолевой активности цинкоксидных композиций S2 - S8 в виде покрытий: S2 + ZnO (48%), S4 + ZnO (47%), S6 + ZnO (43%), S8 + ZnO (44%) и композиционных плёнок с ПВС: S2 + ПВС + ZnO (47%), S4 + ПВС + ZnO (47%), S6 + ПВС + ZnO (42%), S8 + ПВС + ZnO (44%) по сравнению с S2 - S8: S2 (22%), S4 (20%), S6 (20%), S8 (32%).

Противоопухолевая активность цинкоксидных композиций DOX на модели C-180 в дозах 0,03 мг/мышь (44%), 0,04 мг/мышь (50%), 0,05 мг/мышь (54,4%) была значительно выше, по сравнению с исходной DOX для оптимальной 0,1 мг/мышь терапевтической дозы (32,4%) и гораздо более высокой (в 2-раза и более) в тех же дозах (19; 20; 22,7%).

Показана высокая продолжительность жизни мышей при внутрибрюшинном введении цинкоксидных композиций DOX в дозах 0,05 и 0,06 мг/мышь на модели асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) для покрытий порядка 290 и 332% и для композиционных плёнок 304,3 и 390% соответственно, по сравнению с контрольными образцами DOX в тех же дозах 150 и 165% и для терапевтической дозы 0,1 мг/мышь - порядка 176 %.

Важной особенностью предложенной технологии получения цинкоксидных композиций S2 - S8, DOX является простота, технологическая воспроизводимость процесса получения их цинкоксидных композиций в виде покрытий и композиционных плёнок, нанесением наноразмерных пленок оксида цинка контролируемой толщины на их поверхности с определённой площадью, оптимальной молярной массы и функциональных групп.

Осуществлена модификация соединений ряда салицилиден аминокислот и противоопухолевого препарата DOX формированием их цинкоксидных композиций. Изучено влияние площади модифицируемой поверхности, толщины осаждённой на неё наноразмерной плёнки оксида цинка, а также композиций с полимерами разной молекулярной массы и количеством ацетатных групп на противоопухолевую активность и токсичность, полученных цинкоксидных композиций.

Получены эффективные противоопухолевые цинкоксидные композиты, проявляющие более высокую (в два и более раза) противоопухолевую активность и более низкую токсичность, по сравнению с исходными соединениями и препаратом, в отношении моделей C-180 и АКЭ.

Векторный характер транспорта цинкоксидных композиций противоопухолевых средств в опухолевую ткань, определяет увеличение их активности и снижения токсичности, что связано с выбором оптимальных технологических параметров DC-магнетронного процесса осаждения, в частности, толщины наноразмерной пленки ZnO на поверхности исходных соединений и препарата в виде покрытий, композиционных пленок, образующих комплекс противоопухолевых соединений и препарата с оксидом цинка.

По теме диссертации опубликовано 8 научных публикаций.

**DEVELOPMENT TECHNOLOGY OF OBTAINING ZINC OXIDE  
COMPOSITES OF BOTH SALICYLIDENE AMINO ACID CHELATES AND  
DOXORUBICIN ANTICANCER PREPARATION  
SUMMARY**

A technology of obtaining zinc oxide composites copper chelate of ethyl esters salicylidene amino acids: DL-tyrosine (S2), DL- $\beta$ -phenyl- $\alpha$ -alanine (S4),  $\omega$ -aminocaproic acid (S6), Cu (II) chelate salicylidene- $\omega$ -aminocaproic acid (S8) and the anticancer drug doxorubicin (DOX) comprising a multi-disciplinary method of forming with high antitumor activity and low toxicity in compared with the initial compounds and the drug is developed

The zinc oxide composites S2 - S8 and DOX are obtained by DC-magnetron sputtering of a zinc target in argon-oxygen media at optimum technological parameters of deposition of zinc oxide nanosize films on coatings and composite films within the temperature range of  $-30^{\circ}\text{C} \leq T \leq 30^{\circ}\text{C}$  when are no undesirable side transformations of these compounds.

Optimum technological parameters of obtaining of zinc oxide composites of S2 - S8 and DOX in the form of coatings and composite films are determined: operating current of the magnetron source 400 mA, working gases (Ar and O<sub>2</sub>) ratio 3:1, target-to-substrate distance 110 mm, substrate temperature in the range of  $-30^{\circ}\text{C} \leq T \leq 30^{\circ}\text{C}$ .

It is shown that the optimum thickness of ZnO film is in the range of 130...200 nm for the S2 - S8 coatings, 180 nm for DOX coatings, 88...200 nm for S2 - S8 composite films, and about 100 nm for DOX composite films.

Chemotherapy research on the Sarcoma 180 model (S-180) reveals a significant increase (by the factor of two and more) in anticancer activity of zinc oxide compositions S2 - S8 as coatings: S2 + ZnO (48%), S4 + ZnO (47%), S6 + ZnO (43%), S8 + ZnO (44%) and composite films with PVA: S2 + PVA + ZnO (47%), S4 + PVA + ZnO (47%), S6 + PVA + ZnO (42%), S8 + PVA + ZnO (44%) in comparison with the initial S2 - S8: S2 (22%), S4 (20%), S6 (20%), S8 (32%).

The antitumor activity of DOX zinc oxide compositions on the Sarcoma 180 model at doses of 0.03 mg/mouse (44%), 0.04 mg/mouse (50%), 0.05 mg/mouse (54.4%) is significantly higher in comparison with that of initial DOX at optimum therapeutic dose of 0.1 mg/mouse and much higher (by the factor of two and more) at the above doses (19%, 20%, 22.7%).

A high life duration of the mice is shown in the case of intraperitoneal injection of zinc oxide DOX compositions in doses of 0.05 and 0.06 mg/mouse on the model of Ascetic Ehrlich Carcinoma (AEC): 290% and 332% for coatings and 304.3% and 390% for the composite films in comparison with control DOX samples at the same doses (150 and 165%) and at the therapeutic dose of 0.1 mg/mouse (approximately 176%).

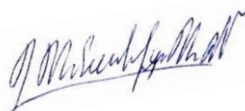
Important features of the proposed technology of S2 - S8, DOX zinc oxide compositions are its simplicity, technological reproducibility of the obtaining their zinc oxide compositions in the form of coatings and composite films by deposition of ZnO nanoscale films of controlled thickness on certain areas of their surfaces, as well as ensuring optimum molecular weight and functional groups.

Modification of a series of salicylidene amino acids and antitumor drug DOX is carried out by formation of their zinc oxide composites. The effects of the area of the modified surface, thickness of the zinc oxide films deposited on it, as well as compositions with polymers of different molecular weight and amount of acetate groups on antitumor activity and toxicity of the obtained compositions are studied.

Some effective antitumor zinc oxide composites are obtained that reveal higher (by the factor of two and more) antitumor activity and lower toxicity - with regard to sarcoma 180 and Erlich`s carcinoma - in comparison with the initial compounds and drug.

Vector character of the transport of zinc oxide compositions of anticancer agents into the tumor tissue determines increase in their activity and decrease in toxicity, which is apparently relates to the choice of optimum process parameters of DC-magnetron deposition, in particular, to the ZnO film thickness on the surface of the initial compounds and the preparation in the form of coatings or composite films that form a complex of antitumor compounds and the preparation with zinc oxide.

8 scientific papers have been published on the dissertation topic.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'A. M. S. ...', is located in the lower right quadrant of the page.