مقاله پژوهشی

# ساخت، مشخصهیابی و بررسی توانایی تولید گونههای فعال اکسیژن داروی دوکسوربیسین متصل به نانوذرات تیتانیوم اکسید با استفاده از پرتوی UVC

بهاره محمدزاده<sup>(</sup> احسان صادقی<sup>۳ر۲</sup> مصطفی زاهدیفر<sup>در۴</sup>

۱. کارشناسی ارشد نانوفیزیک، پژوهشکده علوم و فناوری نانو، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

۲. دانشیار گروه نانوفیزیک، پژوهشکده علوم و فناوری نانو، دانشگاه کاشان، ایران

۳. دانشیار گروه فیزیک، دانشکده فیزیک، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

 ۶. استاد گروه نانوفیزیک، پژوهشکده علوم و فناوری نانو، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران
۹. استاد گروه فیزیک، دانشگاه

۵. استاد گروه فیزیک، دانشکده فیزیک، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

نویسندۀمسئول: احسان صادقی آدرس پستی: پژوهشکده علوم و فناوری نانو، دانشگاه کاشان ۸۷۳۱۷۵۳۱۵۳، کاشان، ایران پست الکترونیکی: sdgh@kashanu.ac.ir

شماره تماس: ۳۱۵۵۹۱۳۰۴۳

چکیدہ

مقدمه: روش های مختلفی برای درمان سرطان وجود دارد که از میان آنها، فوتوداینامیکتراپی بهعلت حداقل عوارض جانبی ناشی از درمان، نسبت به برخی از روش های دیگر مورد توجه قرارگرفته است. سه فاکتور مهم درروش فوتوداینامیکتراپی، نور، حساسگر نوری و گونه های فعال اکسیژن میباشند که منجر به مرگ سلول های سرطانی میگردند. استفاده از نانوذرات در این روش سبب هدفمندشدن و ایجاد حداقل آسیب به بافت های سالم و امکان درمان تومورهای عمیق می شود.

**روش بررسی:** در این پژوهش نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم به روش همرسوبی ساختهشده و به داروی دوکسوربیسین متصل شده و توانایی آنها در درمان سرطان بهوسیله فوتوداینامیکتراپی بررسی شد.

نتیجهگیری: برای ساختارشناسی نانوذرات از آنها آنالیز پراش اشعه ایکس (XRD) و جهت بررسی سطحی و ریختشناسی نانوذرات آنالیز میکروسکوپ الکترون روبشی (SEM) بهکار گرفته شد. برای بررسی گروههای عاملی از طیفنگاری مادون قرمز (FTIR) استفاده گردید و خواص نوری نانوذرات با طیفنگاری فوتولومینسانس (PL) بررسی شد. توانایی نانوذرات ساخته شده در تولید گونه های فعال اکسیژن با استفاده از شناساگرهای متیلن بلو و آنتراسن بررسی گردید. با توجه به نتایج، کاهش بیش از ۵۰ درصدی در شدت جذب شناساگرهای متیلن بلو و آنتراسن پس از پرتودهی و در حضور دوکسور بیسین متصل به نانوذرات، به ترتیب تولید رادیکال هیدروکسیل و اکسیژن یگانه را نشان می دهد.

**واژههای کلیدی:** نانوذرات، تیتانیوم اکسید، استرانسیوم، دوکسوربیسین، سرطان، فوتوداینامیکتراپی.

#### مقدمه

از میان روشهای موجود برای درمان سرطان، فوتوداینامیکترایی به علت وجود حداقل اثرات جانبی بر بدن، بسیار محبوب گردیده است [۱]. فوتوداینامیکتراپی سه مرحله را دربرمیگیرد که شامل یک داروی غیرسمی به نام حساس گر نوری، پرتوی نور مناسب برای فعال کردن آن و تولید اکسیژن منفرد میباشد که باعث آسیب به بافت سرطانی شده و بهخودیخود هیچ اثر سمی بر روی سیستم بیولوژیک ندارد و برخلاف شیمیدرمانی که بافتهای همسایه را درگیر میکند، فوتوداینامیکتراپی بهصورت هدفمند برخورد کرده و به بافتهای زنده دور از ناحیه سرطانی آسیب نمیرساند و حداقل تهاجم را دارد[۲]. فتوداینامیک همچنین برای درمان آکنه، زگیل های ویروسی، عفونتهای باکتریایی و بیماریهای مرتبط با دندان استفاده شده است و علاوه بر اثرات ضدباکتری برای کاهش سموم باکتریایی و افزایش کلاژن بهکار میرود. این نوع درمان همچنین برای بهبود زخم بستر، سوختگی، زخم مزمن و ضایعات ناشی از ديابت به كار مي رود و هزينه درمان كمترى را شامل مي شود [۳, ٤]. قابلیت نفوذ نور یک چالشی برای درمان سرطان های عمیق است زیرا نور UVC نمی تواند به بافت های عمیق نفوذ کند. یکی از راههای مناسب برای حل این مشکل، استفاده از نور نزدیک مادون قرمز (NIR) در درمان سرطانهای عمیق میباشد اما این نور بهعلت انرژی کمتر نسبت به نور مرئی و UVC، بازده تولید گونههای فعال اکسیژن را کاهش میدهد. حضور نانوتکنولوژی باعث ایجاد پیشرفت های چشمگیری در این زمینه گردیده است. مطالعات اخير نشان ميدهد كه نانوذرات ميتوانند بهعنوان حامل های حساس به نور و یا خود بهعنوان حساس به نور در فوتوداینامیکتراپی مورد استفاده قرار گیرند و با فعالسازی نور UVC مي توان به بازده مطلوب فوتودايناميک تراپي دست يافت[۱]. حضور نانوتکنولوژی باعث ایجاد پیشرفتهای چشمگیری در این زمینه گردیده است و نانوذرات نیمههادی بهعلت قابلیت گستردهای که در زمینههای تصویربرداری، دارورسانی و زمینههای درمانی دارند بسيار موردتوجه قرارگرفتهاند[٥].

تیتانیوم و آلیاژهای آن بهعلت پایداری شیمیایی، خواص

مکانیکی خوب، مقاومت در برابر خوردگی و زیست سازگاری عالی، چندین دهه است که در ایمپلنتهای استخوانی، پزشکی و دندان پزشکی مورداستفاده قرار میگیرند[7]. همچنین از نانوذرات تیتانیوم اکسید در فوتوداینامیکتراپی[۷] و حسگرهای زیستی استفاده میگردد[۸]. عناصر کمیاب سازگار با مواد مغذی غیر آلی، مانند استرانسیم (Sr)، نقره (Ag)، مس (Cu)، روی (Zn)، سیلیسیم (Si) و... هنگامیکه در نانوذرات TiO<sub>2</sub> گنجانده شود، میتواند اثرات پوکی استخوان و فعالیت ضدباکتری را افزایش دهد، همچنین استرانسیم میتواند گسترش و تمایز سلولهای مرتبط با استخوانسازی، ژنها و پروتئینهای خاص استخوان را تنظیم کند و به سلولهای استخوانی استحکام ببخشد و تحلیل استخوان را کاهش دهد[۹]. در بین این عناصر فقط Sr که یک عنصر کمیاب ضروری در بدن انسان است، می تواند به خوبی در شبکه TiO<sub>2</sub> گنجانده شود و عملکردهای بیولوژیکی را افزایش دهد[۱۰, ۱۱]. همچنین از نانوذرات تیتانیوم به دلیل فعالیت فوتوکاتالیستی بالا و تولید رادیکالهای آزاد و اکسیژن یگانه در فوتوداینامیکتراپی استفاده میگردد[۱۳, ۱۳]. برای ساخت نانوساختارهای TiO<sub>2</sub> روشهای مختلفی مانند هیدروترمال[۱٤]، سولووترمال[١٥] ، همرسوبي[١٦]، سل ژل[١٧] و رسوب بخار شیمیایی (CVD)[۱۸] استفاده می شوند. آنتی بیوتیک های آنتر اسایکلین داروهای ضدسرطان مؤثری هستند که از اوایل شروع شیمیدرمانی از آنها استفاده شده است، در این میان دوکسوربیسین یکی از محبوبترین آنتی بیوتیک هاست که برای درمان انواع سرطان ها ازجمله مثانه، معده، يستان، پروستات وچندين موردديگر استفاده مي شود [۱۹]. دوكسور بيسين دارای یک فلورسانس ذاتی است که در علوم تصویربرداری بسیار ارزشمند مي باشد [۲۰].

در این پژوهش نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم به روش همرسوبی ساخته شدند، سپس این نانوذرات با استفاده از سیستئین به داروی دوکسوربیسین متصل گردیدند. خواص نوری و تولید گونههای فعال اکسیژن این نانوذرات بهتنهایی و همچنین متصل به دارو، بهصورت مجزا بررسی گردید و با توجه به نتایج موردنظر، این نانوذرات می توانند در درمان سرطان مفید واقع شوند.

# بخش تجربى

مواد و تجهیزات

الگوی پراش اشعه ایکس نانوذرات با استفاده از دستگاه تفرق اشعه ایکس (XRD) مدل RigakuD-maxcIII اندازه گیری شدند. تصویربرداری میکروسکوپ الکترونروبشی (SEM) نانوذرات با استفاده از دستگاه مدل TESCAN-SEM Mira3 تهیه شدند. جهت بررسی گروههای عاملی از طیفسنجی مادون قرمز تبدیل فوریه (FTIR) مدل MagnaIR550 استفاده گردید. طیف فوتولومینسانس نانوذرات و با استفاده از طیفسنج فوتولومینسانس مدل PerkinElmer LS55 بررسی گردید.

#### روش ساخت

بهمنظور ساخت نانوذرات به روش همرسوبی، ابتدا مقدار ۰۵ ۱/۰ گرم از نمک استرانسیوم (Sr(No<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) به ۵۰ میلی لیتر آب دیونیزه و سیس ۱۰ میلی لیتر از محلول یک مولار TiCl<sub>4</sub> به آن اضافه گردید، سیس ۱/۳۱ گرم از NaOH در ۵۰ میلی لیتر آب دیونیزه حل شده و به محلول قبلی اضافه شد. محلول حاصل به مدت ۲۶ ساعت بر روی همزن مغناطیسی حل شد و پس از سه بار شستوشو با آب ديونيزه، رسوب حاصل تحت دماي ١٢٠ درجه سانتي گراد به مدت ۲٤ ساعت در داخل آون قرارداده شد و پس از خشکشدن، یودر حاصله به مدت ٤ ساعت در دمای ۷۰۰ درجه سانتی گراد کلسینه شد. برای اتصال ماده حساس به نور دوکسوربیسین به نانوذرات تيتانيوم اكسيد با ناخالصي استرانسيوم، ابتدا نانوذرات با سيستئين عامل دار گردیده و سپس اتیل - دیمتیلآمینوپروپیلکربودیایمید (EDC)و N- هیدروکسی - سوکسینیمید (NHS) به ترتیب به آب دیونیزه اضافه گردیده، سپس مقدار مشخصی از دوکسوربیسین به محلول فوق اضافه گردید. در انتها محلول حاصل درون آون به مدت ۲٤ ساعت، در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد خشک شد.

#### نتايج وبحث

**الگوی تفرق اشعه ایکس (XRD)** الگوی پراش اشعه ایکس نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم تحت زوایای ۹۰\_۱۰=۲۵ درجه در شکل (۱-A) نشان

دادهشده است. اندازه بلورکها را از یک قله بیشینه طیف XRD میتوان تخمین زد. رابطه شرر وابستگی اندازه ذرات به گستردگی و پهن شدن خطوط پراش را بهخوبی نشان میدهد:

$$D_{hkl} = \frac{k\lambda}{\beta \cos\theta} \tag{1}$$



**شکل ۱:** طیف XRD نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم (A) و EDX نانوذرات بهتنهایی (B) و نانوذرات متصل به داروی دوکسوربیسین (C) ساختهشده به روش همرسوبی.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> X-Ray Diffraction Pattern

## تصوير ميکروسکوپ الکترونی روبشی<sup>۱</sup> (SEM)

روشهای متنوعی برای شناسایی و آنالیز مواد وجود دارد که یکی از معروفترین آنها، روشهای میکروسکوپی میباشد که میتوان با کمک آنها تصاویر بزرگنمای شده از نمونه را مشاهده کرد. اساس عملكرد ميكروسكوب الكتروني روبشي، برهمكنش يرتوى الكتروني با ماده است که پرتوهای ساطعشده از نمونه میتوانند جهت بررسی مورداستفاده قرار گیرند و مهمترین این پرتوها، الکترونهای ثانویه و الکترونهای برگشتی میباشند. تصاویر حاصل با بزرگنمایی بالا از نمونه ساختهشده بهدست مي آيند تا بتوان جزئيات را با دقت مطالعه نمود. میکروسکوپ الکترون روبشی با مقیاس nm ۵۰۰ و ۲۰۰ نمونه را با استفاده از پرتوهای الکترونی روبش میکند. در شکل (٢) تصوير SEM نانوذرات تيتانيوم اكسيد با ناخالصي استرانسيوم و نانوذرات متصل به داروی دوکسوربیسین نشان دادهشده است. همانگونه که ملاحظه میشود ریختشناسی و توزیع نانوذرات كاملاً يكنواخت و اندازه ذرات تيتانيوم اكسيد با ناخالصي استرانسيوم در بازه ٤٠ تا ٥٠ نانومتر و ذرات متصل به دارو در بازه ٥٠ تا ٧٠ نانومتر مىباشد.



شکل ۲: طیف SEM نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم با مقیاس ۲۰۰ نانومتر (A) و ۵۰۰ نانومتر (B) و نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم متصل به داروی دوکسوربیسین با مقیاس ۲۰۰ نانومتر (C) و ۵۰۰ نانومتر(D) ساختهشده به روش همرسوبی.

## طيف فوتولومينسانس<sup>۲</sup> (PL)

یکی از معروفترین انواع لومینسانس، فوتولومینسانس میباشد که در آن تحریک بهوسیله فوتون ها انجام می شود. طیف نشری فوتولومینسانس نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم، دوکسوربیسین و نانوذرات متصل به دوکسوربیسین که با طول موج تحریک ۵۰ نانومتر تحریک شدهاند در شکل (۳) نمایش داده شده است. طول موج نشری دوکسوربیسین در ۹۰ نانومتر، طول موج نشری نانوذارت به تنهایی و نانوذرات متصل به دارو در حدود ۲۰۰ نانومتر میباشد. با توجه به سازوکار انتقال انرژی رزونانسی فروستر (FRET)، داروی دوکسوربیسین پس از دریافت انرژی از نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم، شدت بیشتری را در ناحیه طول موج نشری به دست آورده است.



شکل ۳: طیف فوتولومینسانس (PL) نانوذرات TiO2:Sr و Dox و TiO2:Sr و TiO2 و TiO2 Sr Sr Sr Plox

<sup>2</sup> Photoluminescence

<sup>1</sup> Scanning Electron Microscope

#### طيف جذبي مادونقرمز' (FTIR)

بهمنظور شناسایی گروههای عاملی نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم بهتنهایی، متصل به سیستئین و متصل به سیستئین و دوکسوربیسین، از آنها آنالیز طیف جذبی مادونقرمز گرفته شد. گروههای عاملی را میتوان بهعنوان مراکز نورتابی در سطح نانوذرات دانست که برای تعیین ساختار و اندازهگیری گونههای شیمیایی به کار میرود. در آنالیز FTIR تنها پیوندهای دارای گشتاور دوقطبی (نامتقارن) اشعه مادونقرمز را جذب میکنند که برخورد اشعه باعث ایجاد تغییر در گشتاور پیوند، انتقال انرژی و ایجاد قله میشود. یک پیوند خاص در مولکول های متفاوت به دلیل محیط متفاوت، در فرکانس های مختلفی جذب نشان میدهند. شکل (٤) طیفهای FTIR بهدست آمده را نشان می دهد. ارتعاشات Ti-O در ناحیه ( cm • ۵ ۰ و ارتعاشات Sr-O در ناحیه ٤٥٠ cm<sup>-1</sup> مشاهده می شود. همچنین ارتعاشات ظاهرشده در ناحیه <sup>(-</sup> ۳۵۰۰ cm مربوط به ارتعاشات کششی و خمشی O-H آب است که روی سطح مولکول جذب شده است [۲۲]. در اتصال سیستئین به سطح نانوذرات، گروه کربوکسیل سیستئین درگیر است و ارتعاش کششی گروه SH (<sup>۱</sup>-۲۵۵۰ cm) تحت تأثیر جذب قرار نمی گیرد. طیف جذبی سیستئین دارای یک ارتعاش کششی ضدمتقارن در <sup>۱-</sup>۱۹۲۴ برای گروه کربوکسیل است که بعد از اتصال باندهای <sup>۱</sup>-۱۵۲۰ cm و ۱۳۸۰ یدیدار می شود که مشخصه ارتعاشات ضدمتقارن و متقارن نمکهای کربوکسیلات هستند[۲۳].



**شکل ٤:** طیف FTIR نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم ساختهشده به روش همرسوبی.

<sup>1</sup> Fourier Transform Infrared Spectroscopy

### آشکارسازی گونههای فعال اکسیژن (ROS)

یکم از گونه های رادیکال آزاد که در درمان فوتوداینامیک از آن استفاده می شود، رادیکال هیدروکسیل است. برای شناسایی این رادیکال و بررسى توليد آن از معرف متيلنبلو استفادهشده است، تخريب ساختار متیلنبلو و تبدیل آن به آب و دیاکسیدکربن بعد از پرتودهی بیانگر توليد اين راديكال است كه موجب كاهش و افت طيف جذب متيلن بلو بعد از پرتودهی میشود. در این مرحله در حضور و عدمحضور نانوذرات بعد و قبل از پرتودهی با منبع نور UVC، طیف جذب متيلن بلو مورد بررسي قرار گرفت. نور UVC جهت تحريک نمونه ساختهشده و بررسی توانایی تولید رادیکال آزاد و اکسیژن یگانه توسط آنها استفاده شد. نمودارهای قبل و بعد از پرتودهی متیلن بلو بهتنهایی، نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی و نانوذرات متصل به دوکسوربیسین (A) در شکل (٥) نشان داده شده است. همان طور که این شکل نشان میدهد، طیف جذب معرف استفاده شده در حضور نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم بعد از پرتودهی به میزان ۳۲ درصد و در حضور نانوذرات متصل به دارو در حدود ۵۸ درصد كاهش يافته است درحالي كه اين طيف براي خود متيلن بلو بدون حضور نانوذرات كاهش بسيار كمترى داشته است كه اين مي تواند نشاندهنده توليد راديكال هيدروكسيل توسط نانوذرات تحت يرتودهي فرابنفش و در مدت ۲۰ دقیقه می باشد. تولید اکسیژن یگانه در فوتودینامیکترایی اهمیت بسیاری دارد و درمان فوتودینامیکترایی متکی به اکسیژن یگانه، ماده حساس به نور و منبع تابش نور میباشد. ماده آنتراسن یک آشکارساز فلورسانس میباشد که در اثر تبدیلات داخلی و بهعلت تولید اکسیژن یگانه، تبدیل به آنتراکینون می شود. ازآنجایی که نشر و جذب آنتراکینون نسبت به آنتراسن ضعیفتر است در صورت توليد اكسيژن يگانه و انجام اين تبديل، نشر يا جذب آنتراسن كاهش خواهد يافت. به همين دليل كاهش شدت جذب آنتراسن نشاندهنده تولید اکسیژن یگانه میباشد. با توجه به نمودار (B) در شکل (٥)، شدت جذب آنتراسن بهتنهایی بعد از پرتودهی کاهش چندانی نسبت به همان شدت قبل از یرتودهی نداشته درحاليكه در حضور نانوذرات اين كاهش حدود ۳۰% و در حضور

نانوذرات متصل به دارو در حدود ۵۵% در مدت ۲۰ دقیقه و با پرتودهی فرابنفش میباشد.



**شکل ۵:** طیف جذب متیلن بلو (A) و جذب آنتراسن (B) در حضور و عدم حضور نانوذرات بهتنهایی و نانوذرات متصل به دارو، قبل و بعد از پرتودهی با منبع نور UVC.

#### نتيجەگىرى:

نانوذرات تيتانيوم اكسيد با ناخالصي استرانسيوم متصل به داروي دوکسوربیسین با استفاده از روش همرسوبی ساخته شدند. در آنالیزهای انجامشده تشکیل نانوذرات با ساختار بلوری مناسب تأیید شد که نشاندهنده صحت روش ساخت نانوذرات می باشد. امکان تولید رادیکال هیدروکسیل و اکسیژن یگانه با استفاده از معرفهای متيلن بلو و آنتراسن توسط نمونه ساخته شده موردبر رسى قرار گرفت. با توجه به نتایج بهدست آمده، کاهش بیش از ۳۰% درشدت جذب معرف متیلنبلو پس از پرتودهی در حضور نانوذرات ساختهشده و حدود ۵۸% در حضور نانوذرات متصل به داروی دوکسوربیسین، توليد اين گونه راديكال مورد تأييد قرار گرفت. همچنين تخريب ساختار معرف آنتراسن و کاهش شدت جذب آن پس از پرتودهی در حضور نانوذره حاكمي از توليد گونه فعال اكسيژن توسط نانوذرات ميباشد. طبق نتايج بهدستآمده، نانوذرات تيتانيوم اكسيد بهتنهايي نيز قادر به تولید رادیکال آزاد و اکسیژن یگانه در تحریک با پرتو می باشند ولی در اتصال به داروی دوکسور بیسین این تولید نزدیک به دو برابر افزایش یافته که نشاندهنده اتصال موفق بین نانو ذره و داروی مورد استفاده است. این مورد نانوذرات متصل به دوکسور بیسین را کاندیدایی مناسب در استفاده در در مانسرطان به روش فوتودايناميک تراپي معرفي ميکند. محدوديت

اصلی در مطالعه انجامشده میتواند استفاده از پرتو فرابنفش در تحریک نمونه ساخته شده باشد که قادر به نفوذ به داخل بدن نمی باشد. پیشنهاد می شود نمونه معرفی شده تحت تحریک با پرتو دیگری همچون پرتو X که قادر به نفوذ به داخل بدن است بررسی شود و در صورت تولید گونه های فعال اکسیژن در این تحریک، امکان درمان چینی جاهای سرطانی عمیق با استفاده از روش فوتوداینامیک تراپی مطالعه گردد.

ساخت، مشخصهیابی و بررسی توانایی تولید گونههای فعال اکسیژن داروی دوکسوربیسن متصل به نانوذرات

### **References:**

[1] F. Tavakkoli, M. Zahedifar, and E. Sadeghi, "Effect of LaF3: Ag fluorescent nanoparticles on photodynamic efficiency and cytotoxicity of Protoporphyrin IX photosensitizer," Photodiagnosis and photodynamic therapy. 2018. pp. 306-311.

[Y] M. Roeinfard, M. Zahedifar, M. Darroudi, A. Khorsand Zak, and E. Sadeghi, "Preparation and characterization of Selenium- decorated graphene quantum dots with high afterglow for application in photodynamic therapy," Luminescence. 2020. pp. 891-896.

[**Y**] L. P. Rosa, F. C. da Silva, R. L. Vieira, B. R. Tanajura, A. G. da Silva Gusmão, J. M. de Oliveira, et al., "Application of photodynamic therapy, laser therapy, and a cellulose membrane for calcaneal pressure ulcer treatment in a diabetic patient: A case report," Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2017/09/01/.2017. pp. 235-238.

[1] N.Martinelli, V.Curci, A. Quarantiello, and G. Saldalamacchia, "The benefits of antimicrobial photodynamic therapy with RLP068 in the management of diabetic foot ulcers," Drugs in context. 2019. pp. 212610-212610.

[•] E. Sadeghi, Z. Mahmoodian, and M. Zahedifar, "Synthesis of Nanoparticles of ZnS: Ag-L-cysteine-protoporphyrin IX Conjugates and Investigation its Potential of Reactive Oxygen Species Production," Journal of fluorescence. 2019.pp. 1089-1101.

[7] Y. Wei, Y. Hu, M. Li, and D. Li, "Srcontaining micro/nano-hierarchical textured TiO2 nanotubes on 3D printing titanium," Inorganic Chemistry Communications. 2020. p. 107947.

[V] D. Flak, E. Coy, G. Nowaczyk, L. Yate, and S. Jurga", Tuning the photodynamic efficiency of TiO2 nanotubes against HeLa cancer cells by Fe-doping," RSC advances. 2015. pp. 85139-85152. [A] D. Flak, L. Yate, G. Nowaczyk, and S. Jurga, "Hybrid ZnPc@TiO2 nanostructures for targeted photodynamic therapy, bioimaging and doxorubicin delivery," Materials Science and Engineering: C. 2017. pp. 1072-1085.

[9] H. Cheng, W. Xiong, Z. Fang, H. Guan, W. Wu, Y. Li, et al., "Strontium (Sr) and Silver (Ag) loaded nanotubular structures with combined osteoinductive and antimicrobial activities," Acta biomaterialia. 2016. pp. 388-400.

[1.] Y. Xin, J. Jiang, K. Huo, T. Hu, and P. K. Chu, "Bioactive SrTiO3 Nanotube Arrays: Strontium Delivery Platform on Ti-Based Osteoporotic Bone Implants," ACS Nano. 2009/10/27.2009. pp. 3228-3234.

[11] L. Zhao, H. Wang, K. Huo, X. Zhang, W. Wang, Y. Zhang, et al., "The osteogenic activity of strontium loaded titania nanotube arrays on titanium substrates," Biomaterials. 2013. pp. 19-29.

[11] S. Iqbal, M. Fakhar-e-Alam, K. Alimgeer, M. Atif, A. Hanif, N. Yaqub, et al., "Mathematical modeling and experimental analysis of the efficacy of photodynamic therapy in conjunction with photo thermal therapy and PEG-coated Audoped TiO2 nanostructures to target MCF-7 cancerous cells," Saudi Journal of Biological Sciences. 2021. pp. 1226-1232.

[17] A. A. L. Sepúlveda, A. M. Arenas Velásquez, I. A. Patiño Linares, L. de Almeida, C. R. Fontana, C. Garcia, et al., "Efficacy of photodynamic therapy using TiO2 nanoparticles doped with Zn and hypericin in the treatment of cutaneous Leishmaniasis caused by Leishmania amazonensis," Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2020/06/01/.2020. p. 101676.

[11] B. Yang, J. Chen, B. Liu, L. Liu, Y. Tang, and X. Yan, "Enhanced field emission performance of MXene-TiO2 composite film," Nanoscale. 2021.

[10] Y. Qian, J. Du, and D. J. Kang, "Enhanced electrochemical performance of porous Co-doped

TiO2 nanomaterials prepared by a solvothermal method," Microporous and Mesoporous Materials. 2019. pp. 148-155.

[17] M. Zikriya, Y. Nadaf, P. V. Bharathy, and C. Renuka, "Luminescent characterization of rare earth Dy3+ ion doped TiO2 prepared by simple chemical co-precipitation method," Journal of Rare Earths. 2019. pp. 24-31.

[1V] L. Bazli, M. Siavashi, and A. Shiravi, "A review of carbon nanotube/TiO2 composite prepared via sol-gel method," Journal of Composites and Compounds. 2019. pp. 1-9.

[1A] M. A. Fitri, M. Ota, Y. Hirota, Y. Uchida, K. Hara, D. Ino, et al., "Fabrication of TiO2graphene photocatalyst by direct chemical vapor deposition and its anti-fouling property," Materials Chemistry and Physics. 2017. pp. 42-48.

[14] N.-T. Chen, C.-Y. Wu, C.-Y. Chung, Y. Hwu, S.-H. Cheng, C.-Y. Mou, et al., "Probing the Dynamics of Doxorubicin-DNA Intercalation during the Initial Activation of Apoptosis by Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy (FLIM)," PLoS ONE. 2012/09/18.2012. p. e44947.

[Y•] K. K. Karukstis, E. H. Z. Thompson, J. A. Whiles, and R. J. Rosenfeld, "Deciphering the fluorescence signature of daunomycin and doxorubicin ",Biophysical Chemistry. 1998/07. 1998. pp. 249-263.

[Y1] Y. a. Tang, J. Hu, A. H. Elmenoufy, and X. Yang, "Highly Efficient FRET System Capable of Deep Photodynamic Therapy Established on X-ray Excited Mesoporous LaF3:Tb Scintillating Nanoparticles," ACS Applied Materials & Interfaces. 2015/06/10.2015. pp. 12261-12269.

[**YY**] S. Mandal, N. Jain, M. K. Pandey, S. S. Sreejakumari, P. Shukla, A. Chanda, et al., "Ultra-bright emission from Sr doped TiO2 nanoparticles through r-GO conjugation," Royal Society Open Science. 2019/03.2019. p. 190100.

[Y<sup>r</sup>] T. Rajh, A. E. Ostafin, O. I. Micic, D. M. Tiede, and M. C. Thurnauer, "Surface modification of small particle TiO2 colloids with cysteine for enhanced photochemical reduction: an EPR study," The Journal of Physical Chemistry. 1996. pp. 4538-4545.