

И.Э. Шиабиев, К.С. Шibaева, Д.Н. Шурпик, И.И. Стойков  
(Казанский (Приволжский) федеральный университет)

**1-АМИНОФОСФОНАТНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ *n*-ТРЕТ-  
БУТИЛТИАКАЛИКС[4]АРЕНА, СОДЕРЖАЩЕГО ВТОРИЧНЫЕ  
АМИДНЫЕ ФРАГМЕНТЫ: СИНТЕЗ, САМОАССОЦИАЦИЯ И  
АГРЕГАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА С НАНОЧАСТИЦАМИ  
ГИДРОКСИАПАТИТА**

Лечение и регенерация костной ткани при таких заболеваниях, как остеопороз, является серьёзной проблемой для современной медицины. На сегодняшний день лечение остеопороза ограничено использованием анти-резорбтивных препаратов и анаболических агентов [1]. Однако, низкая биодоступность и биосовместимость, а также побочные эффекты при длительном применении ограничивают их использование. В связи с этим для увеличения безопасности и эффективности лечения остеопороза необходимо создание систем доставки лекарственных препаратов непосредственно к пораженным участкам костной ткани. Таким образом, проблема создания новых систем доставки лекарственных препаратов непосредственно к пораженным участкам костной ткани, сочетающих в себе все необходимые требования, является актуальной.

Одним из привлекательных способов для решения этой проблемы является применение подходов супрамолекулярной химии для создания нетоксичных биосовместимых материалов на основе наночастиц гидроксиапатита и синтетических рецепторов, способных эффективно связываться с ним.

Гидроксиапатит – природная форма фосфата кальция – является основным минеральным компонентом костей и зубов. Из-за его высокой биосовместимости, устойчивости к механическим воздействиям, биоразлагаемости и биологической активности, он широко используется в медицине [2]. Гидроксиапатит имеет положительное воздействие для ремоделирования кости, обладает свойствами восстановления костной ткани и низкую токсичность. Гидроксиапатит является широко используемым биоматериалом в технологии ортопедических имплантатов в качестве заменителя костного трансплантата и в качестве покрытия для титановых имплантатов.

Как известно, (амино)фосфонаты и (амино)фосфоновые кислоты способны связываться с гидроксиапатитом [3,4], а макроциклическая платформа *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, в свою очередь,

нетоксична, синтетически доступна и позволяет расположить функциональные группы в пространстве определенным образом, и как следствие повысить эффективность связывания.

Изучение процессов ассоциации наночастиц гидроксиапатита с синтетическими супрамолекулярными рецепторами на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена позволит сформировать базу для дальнейшего создания систем целевой доставки наночастиц гидроксиапатита.

В ходе проведенного исследования были разработаны подходы к синтезу производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих 1-аминофосфонатные фрагменты на нижнем ободе макроцикла. Методом ДСР была изучена способность полученных макроциклов к самоассоциации, а также к образованию ассоциатов с наночастицами гидроксиапатита. Была исследована цитотоксичность полученных фосфориллированных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена по отношению к модельным раковым клеткам А-549 в МТТ-тесте.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (№18-33-01095 мол\_а).*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Khajuria, D.K. Drugs for the management of osteoporosis: a review / D.K. Khajuria, R. Razdan, D.R. Mahapatra // Rev.Bras Reumatol, – 2011, – Т. 51, – Р. 365-382.
2. Loo, S.C.J. Biomedical applications of hydroxyapatite nanoparticles /S.C.J. Loo, T. Moore<sup>1</sup>, B. Banik, F. Alexis // Current pharmaceutical biotechnology, – 2010, – Т. 11, – Р. 333-342.
3. Hajibeygi, M. Design and preparation of poly (lactic acid) hydroxyapatite nanocomposites reinforced with phosphorus-based organic additive: Thermal, combustion, and mechanical properties studies / M. Hajibeygi, S. Shafiei-Navid // Polymers for Advanced Technologies, – 2019, – Р. 1-17.
4. Akyol, E. Redox-responsive phosphonate-functionalized poly ( $\beta$ -amino ester) gels and cryogels / E. Akyol, M. Tatliyuz, F.D. Duman, M.N. Guven, H.Y. Acar, D. Avci // Journal of Biomedical Materials Research: Part A, – 2018, – Т. 106, – Р. 1390-1399.