

И.Э. Шиабиев, Д.А. Пысин,
П.Л. Падня, О.А. Мостовая, И.И. Стойков
КФУ, Химический институт им. А.М. Бутлерова, г. Казань, Россия

ПАМАМ-КАЛИКС-ДЕНДРИМЕРЫ: СИНТЕЗ, ИЗУЧЕНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ СВОЙСТВ И СВЯЗЫВАНИЯ РЯДА КАТЕХОЛАМИНОВ

Пристальное внимание учёных, работающих в самых разных областях науки, направлено в последние десятилетия на катехоламины. Столь высокий интерес к этим соединениям обусловлен их существенным влиянием на целый ряд физиологических процессов в организме человека. Хорошо известно, что катехоламины (дофамин, адреналин, норадреналин) являются нейромедиаторами и играют важную роль в функционировании нервной системы. Кроме того, выявлена взаимосвязь между функционированием нервной и иммунной систем и важность этих соединений в иммуномодулировании [1]. Избыточное или недостаточное количество этих соединений в организме приводит к возникновению целого ряда заболеваний, в том числе нейродегенеративных. Таким образом, синтез соединений, способных связывать катехоламины, откроет новые перспективы как в диагностике, так и лечении целого ряда серьёзных заболеваний. Более того, эти соединения могут быть востребованы в новых системах доставки лекарственных средств.

Для связывания самых разнообразных биологически важных соединений хорошо зарекомендовали себя дендримеры – полимерные гиперразветвлённые макромолекулы с повторяющейся структурой. По сравнению с обычными полимерами их структура чётко определена, они монодисперсны, симметричны. Имея в своём составе большое количество терминальных функциональных групп они способны связываться с самыми разнообразными субстратами и служить для их транспорта в различных средах [2]. Обладая нанометровыми размерами, дендримеры близки ко многим биологическим структурам и находят широкое применение в медицинских технологиях, формируя частицы размером 10-500 нм, способные проникать в клетки, а также способствовать формированию иммунного отклика [3]. Благодаря способности к ковалентному и нековалентному связыванию с разнообразными соединениями, они предложены в качестве систем доставки лекарственных средств. В большинстве случаев для инкапсуляции и последующей доставки лекарственных средств применяются кати-

онные дендримеры высоких генераций [4]. Однако такие соединения обладают повышенной цитотоксичностью. Другой проблемой при применении дендримеров является высокая стоимость их высоких генераций, обусловленная большим количеством повторяющихся синтетических процедур.

Таким образом, большие перспективы для применения должны иметь дендримеры, эффективно связывающие целевые субстраты уже в низких генерациях. С целью реализации данной идеи в качестве ядра дендримеров нами был предложен тиакалис[4]арен, обладающий целым рядом его привлекательных свойств, несомненную важность среди которых имеет возможность фиксации платформы в различных конфигурациях, что способствует подстраиванию связывающих групп к различным субстратам. Важным фактом также является соответствие размера макроциклической платформы размерам классических ПАМАМ дендримеров низких генераций [5]. Таким образом, уже в низких генерациях ПАМАМ-каликс-дендримеры с макроциклическим ядром должны оказаться близки по размерам к классическим ПАМАМ дендримерам с этилендиаминовым ядром.

В данной работе разработана удобная методика синтеза, позволяющая с высокими выходами получать ПАМАМ-дендримеры первой и второй генерации с ядром на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в трёх конфигурациях (*конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*). Изучены флуоресцентные свойства полученных ПАМАМ-каликс-дендримеров. Показана способность к связыванию синтезированными дендримерами катехоламинов (дофамина, адреналина и норадреналина) и установлены соответствующие константы. Показано, что наиболее эффективно все изученные гормоны связывает дендример с ядром в конфигурации *1,3-альтернат* с наиболее свободно расположенными ветвями. Выявлено, что связывание осуществляется во внутренних полостях ПАМАМ-каликс-дендримеров. С использованием метода динамического светорассеяния и просвечивающей электронной микроскопии установлены размеры образующихся систем дендример/катехоламин и показаны перспективы применения синтезированных дендримеров с ядром в конфигурации *конус* в качестве средств доставки лекарственных препаратов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ №21-73-20067.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oberbeck, R. Catecholamines: Physiological Immunomodulators During Health and Illness / R. Oberbeck // Curr. Med. Chem. – 2006. – V. 13. – № 17. – P. 1979-1989.

2. Chis, A.A. Applications and Limitations of Dendrimers in Biomedicine / A.A. Chis, C. Dobrea, C. Morgovan, A.M. Arseniu, L.L. Rus, A. Butuca, A.M. Juncan, M. Totan, A.L. Vonica-Tincu, G. Cormos, A.C. Muntean, M.L. Muresan, F.G. Gligor, A. Frum // *Molecules* – 2020. – V. 25. – № 17. – Reg. 3982.

3. Hao, M. Organic/inorganic nanocomposites for cancer immunotherapy / M. Hao, B. Chen, X. Zhao, N. Zhao, F.J. Xu // *Mater. Chem. Front.* – 2020. – V. 4. – № 9. – P. 2571-2609.

4. Taghavi Pourianazar, N. Bioapplications of poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers in nanomedicine / N. Taghavi Pourianazar, P. Mutlu, U. Gunduz // *J. Nanoparticle Res.* – 2014. – V. 16. – № 4.

5. Taghavi Pourianazar, N. Bioapplications of poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers in nanomedicine / N. Taghavi Pourianazar, P. Mutlu, U. Gunduz // *J. Nanoparticle Res.* – 2014. – V. 16. – № 4.

УДК 547.639.5

А.А. Назарова¹, Д.А. Филимонова¹, Л.С. Якимова¹, И.И. Стойков^{1,2}
Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия
ФГБНУ Федеральный центр токсикологической, радиационной
и биологической безопасности, Казань, Россия

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ПИЛЛАР[5]АРЕНОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ТВЁРДЫХ ЛИПИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ

Твердые липидные наночастицы (ТЛН) представляют собой альтернативное поколение наночастиц по сравнению с известными коллоидными системами, такими как липосомы и полимерные микро- и наночастицы. Они применяются в медицинской и фармацевтической химии, увеличивают абсорбцию и биологическую активность, улучшают распределение в тканях органа-мишени и обеспечивают контролируемое высвобождение лекарственного средства. Низкая токсичность, способность инкапсулировать гидрофильные и гидрофобные субстраты являются одними из основных преимуществ ТЛН. Сказанное выше позволяет использовать ТЛН для разработки различных фармацевтических продуктов. В настоящее время все большее внимание привлекает использование макроциклических соединений в качестве липидной матрицы в связи с возможностью инкапсуляции молекул либо в полости хозяина, либо в матрице ТЛН.

В ряде работ в качестве аналогов липидов предложены амфифильные молекулы, например, каликс[*n*]арены и циклодекстрины [1,2]. Использование перспективного класса макроциклов, пил-