

На правах рукописи

НАУМЫШЕВА

Елена Борисовна

**СИНТЕЗ ХИМИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ КРЕМНЕЗЕМОВ
ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ, ИММОБИЛИЗАЦИИ И АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

Специальность 02.00.21 - Химия твердого тела

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Санкт-Петербург

2013

Работа выполнена на кафедре химии твердого тела химического факультета Санкт-Петербургского государственного университета

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент
Постнов Виктор Николаевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Чарыков Николай Александрович
Санкт-Петербургский государственный
электротехнический университет
«ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)

доктор химических наук, профессор
Зверева Ирина Алексеевна
Санкт-Петербургский государственный
университет (СПбГУ)

Ведущая организация: Санкт-Петербургский государственный
технологический институт
(технический университет)

Защита состоится «14» февраля 2013 г. в 16:00 часов на заседании совета Д.212.232.41 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Санкт-Петербургском государственном университете по адресу: 199004, г. Санкт-Петербург, Средний пр., д. 41/43, ауд. БХА.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке им. А.М. Горького СПбГУ по адресу: г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

Автореферат разослан «_____» декабря 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



/Бальмаков М.Д./

Общая характеристика работы

Актуальность темы. В настоящее время остро стоят проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, при этом их доля среди причин смертности составляет около 57% и эта цифра имеет тенденцию к росту. Лекарственные препараты, применяемые для лечения ишемии, зачастую имеют серьезные побочные действия, помимо этого, для достижения терапевтического эффекта необходимо создать очень высокую концентрацию их во всем организме. Решить данную проблему можно с помощью систем адресной доставки лекарственных препаратов наночастицами непосредственно к поврежденным органам и тканям. Таким образом, появляется возможность не только обеспечить действующую и довольно высокую концентрацию препаратов в зоне ишемии, но и снизить побочные эффекты, связанные с системным влиянием лекарств и их воздействием на интактные ткани. Кроме того, иммобилизация биологически активных веществ на носителях позволяет повысить растворимость и стабильность препаратов, улучшить их биосовместимость, обеспечить контролируемое и пролонгированное высвобождение препарата из материала носителя.

Среди возможных носителей нанодисперсные кремнеземы обладают следующими преимуществами: они нетоксичны и биологически совместимы; способны к биодegradации в среде живых организмов; существует возможность варьирования размеров частиц; большая удельная поверхность аэросила позволяет получать препараты с высоким содержанием биологически активных веществ; химия поверхности дисперсного кремнезема обеспечивает создание активных центров различной природы для иммобилизации лекарственных препаратов.

Последнее свойство широко используется для разработки методик синтеза разнообразных по своему строению и химическим свойствам функциональных групп на поверхности кремнезема, служащих для присоединения биологически активных веществ, их удержания и высвобождения с необходимой для эффективного терапевтического действия скоростью. Созданные подобным образом материалы получили общее название - химически модифицированные кремнеземы (ХМК). В настоящее время актуальной задачей является получение носителей – так называемых матриц – именно на основе ХМК, применяемых наряду с традиционно используемыми функционализированными полимерами для синтеза биологически активных соединений, их иммобилизации, а в случае лекарственных препаратов – для доставки к очагу заболевания. Помимо описанных выше преимуществ, ХМК выгодно отличаются от полимерных носителей своими физико-механическими свойствами, размерной стабильностью, химической устойчивостью к действию большинства

растворителей, что в совокупности позволяет использовать широкий спектр синтетических подходов, включая метод химической сборки, основанный на многостадийном синтезе с участием органических групп, привитых к поверхности кремнезема.

Цель работы - разработка методик синтеза нанодисперсных кремнеземных матриц с использованием метода химической сборки, предназначенных для иммобилизации биологически активных веществ (в том числе пептидов) и маркерных соединений, позволяющих фиксировать распределение наночастиц в живом организме, исследование возможности применения полученных носителей для адресной доставки препаратов, обладающих кардиопротективным действием, а также получение кремнеземных матриц для пептидного синтеза и сорбентов для разделения фуллеренов.

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

- Синтез на поверхности носителя молекул-спейсеров, отвечающих за присоединение биологически активных веществ и маркерных соединений, позволяющих фиксировать распределение наночастиц в живом организме;
- Изучение состава, строения и свойств закрепленных на аэросиле поверхностных соединений, являющихся активными центрами для иммобилизации биологически активных веществ;
- Получение на поверхности нанодисперсного кремнезема привитых функциональных групп, обеспечивающих иммобилизацию кардиопротекторов (аденозин, брадикинин), маркерных соединений (флуоресцеин, кардиогин), противоракового препарата (Zn-протопорфирин);
- Изучение биосовместимости и способности к биodeградации полученных матриц;
- Модифицирование поверхности кремнеземов методом химической сборки с целью создания матриц для синтеза пептидов;
- Синтез сорбента с привитыми пиренильными группами для хроматографического разделения фуллеренов C₆₀, C₇₀.

Научная новизна:

1. Разработаны с использованием метода химической сборки новые методики синтеза нанодисперсных кремнеземных носителей на основе аэросила, предназначенных для иммобилизации и адресной доставки кардиопротекторов, а также маркерных соединений, позволяющих фиксировать распределение наночастиц кремнезема (НЧК) в живом организме.

2. Получены носители на основе аэросила с привитыми функциональными группами различного строения, обеспечивающими пролонгированное высвобождение лекарственного препарата аденозина.
3. Методом химической сборки получена кремнеземная матрица для твёрдофазного пептидного синтеза, содержащая п-гидроксibenзильные группы и исследована возможность ее применения при получении модельного дипептида глицилглицина.
4. Предложен новый способ получения эффективных сорбентов, содержащих пиренильную группу, предназначенных для хроматографического разделения фуллеренов C₆₀, C₇₀.

Практическая значимость. Практическое значение исследования связано с тем, что разработанные синтетические методики получения носителей биологически активных веществ позволяют создать препараты для целенаправленного воздействия на очаговые заболевания (ишемии и раковые опухоли), обеспечивая локальное увеличение концентрации и таргетное воздействие лекарственного препарата на поврежденный участок, что уменьшает негативное воздействие медикамента на организм в целом.

Кроме того, иммобилизация малорастворимых в воде препаратов на гидрофильных кремнеземных нанодисперсных частицах способствует их легкому введению в биологические системы без угрозы нарушения гемодинамики, а также предотвращает чрезмерно быстрое их распространение в тканях и жидкостях организма, что является отличительной чертой препаратов с пролонгированным действием.

Значительным достоинством кремнеземной матрицы для твёрдофазного пептидного синтеза является возможность отделения целевого продукта – полипептида – под действием мягких кислотных реагентов, что исключает риск повреждения химически уязвимой полипептидной секвенции.

Разработанный способ синтеза сорбентов для хроматографического разделения фуллеренов C₆₀, C₇₀ в отличие от известных методов получения сорбентов, содержащих пиренильные группы, не предполагает использования сложных дорогостоящих модификаторов, что определяет перспективность его использования для углеродных нанотехнологий.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Способ получения нанодисперсных кремнеземных носителей для кардиопротекторов и маркерных соединений методом химической сборки.

- Методика получения кремнеземных матриц для твердофазного синтеза пептидов, обеспечивающая отделение целевого продукта под действием мягких кислотных реагентов.
- Способ получения сорбента с привитыми пиренильными группами, предназначенного для хроматографического разделения фуллеренов C₆₀, C₇₀.

Личный вклад автора. Основная часть работы, изложенная в диссертации, выполнена автором самостоятельно. Она включает в себя общее планирование работы, разработку методик синтеза, получение и интерпретацию экспериментальных данных, формулировку цели, задач, выводов данной работы, написание и публикацию статей.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на XXII симпозиуме «Современная химическая физика» (г. Туапсе, 2010), Молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2010), Международной конференции по химии "Основные тенденции развития химии в начале XXI-го века" (С-Петербург, 2010), IV международной научной конференции молодых ученых медиков (Курск, 2010), Международной конференции «Основные тенденции развития химии в начале XXI века» (С-Петербург, 2009), Четвертой Всероссийской конференции с международным участием «Химия поверхности и нанотехнология» (Санкт-Петербург-Хилово, 2009), V Всероссийской научной конференции по химии студентов и аспирантов с международным участием «Химия в современном мире» (С-Петербург, 2011), Международной конференции «Приоритетные направления научных исследований нанобъектов искусственного и природного происхождения» (С-Петербург, 2011), Всероссийской научной школе по аналитической химии (Краснодар, 2011), III Всероссийском симпозиуме «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» (Краснодар, 2011), VI Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев-2012» (С-Петербург, 2012)

Публикации. По материалам исследования опубликовано 8 статей (в российских и международных журналах) и 13 тезисов. Результаты работы были представлены в 13 докладах на международных и российских конференциях, а также получен патент РФ на изобретение «Способ кардиопротекции» (RU 2456024 C2 от 26.04.2010).

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 139 страницах печатного текста. Список цитируемой литературы включает 132 наименования. Работа состоит из введения, литературного обзора (глава 1), экспериментальной части (главы 2, 3, 4), заключения, выводов и приложения. В экспериментальной части описаны методики проведения экспериментов по синтезу матриц для получения, иммобилизации и адресной доставки биологически активных веществ. Приложение содержит данные биологических исследований полученных носителей. Завершают работу выводы и список цитируемой литературы. Диссертация содержит 44 рисунка и 25 таблиц.

Основное содержание диссертационной работы.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулирована цель работы и задачи, необходимые для достижения поставленной цели.

В главе I изложен обзор литературных данных по теме исследования. Приведены данные по разработкам в области иммобилизации лекарственных препаратов, рассмотрены различные типы носителей биологически активных веществ. Систематизированы исследования, касающиеся синтеза матриц для получения пептидов. Особое внимание уделено методам синтеза на поверхности функциональных групп – методу иммобилизации и методу химической сборки. Кратко освещена возможность использования химически модифицированных кремнеземов в различных областях, в том числе в качестве сорбентов, наполнителей, носителей лекарств, матриц для получения биологически активных соединений. Сделан акцент на сорбентах для хроматографического разделения фуллеренов, нашедших применение в медико-биологических исследованиях.

В экспериментальной части изложены методы анализа продуктов (глава 2) и разработанные методики модифицирования кремнеземов, применяемых при создании носителей для иммобилизации лекарственных препаратов, синтеза биологически активных веществ и сорбента для разделения фуллеренов (главы 3 и 4).

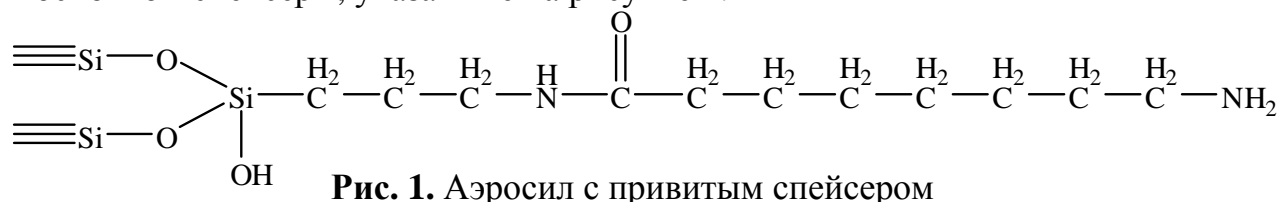
Глава 3 посвящена синтезу нанодисперсных носителей лекарственных препаратов. В качестве исходной матрицы использовали аэросил А-380. Как показали предварительные эксперименты, аэросил этой марки обеспечивает более высокое содержание привитых групп и иммобилизованных лекарственных препаратов, по сравнению с аэросилами А-300 и А-175. Для модифицирования поверхности кремнезема была разработана установка, снабженная проточным обогреваемым реактором оригинальной конструкции с двумя пористыми фильтрами, препятствующими уносу мелких частиц аэросила при газофазном модифицировании.

Методика модифицирования кремнезема, основанная на методе химической сборки, включала несколько стадий: хемосорбцию 3-аминопропилтриэтоксисилана, гидролиз непрореагировавших алкоксигрупп, присоединение 3-(Вос-амино)октановой кислоты в качестве спейсера, деблокирование, депротонирование.

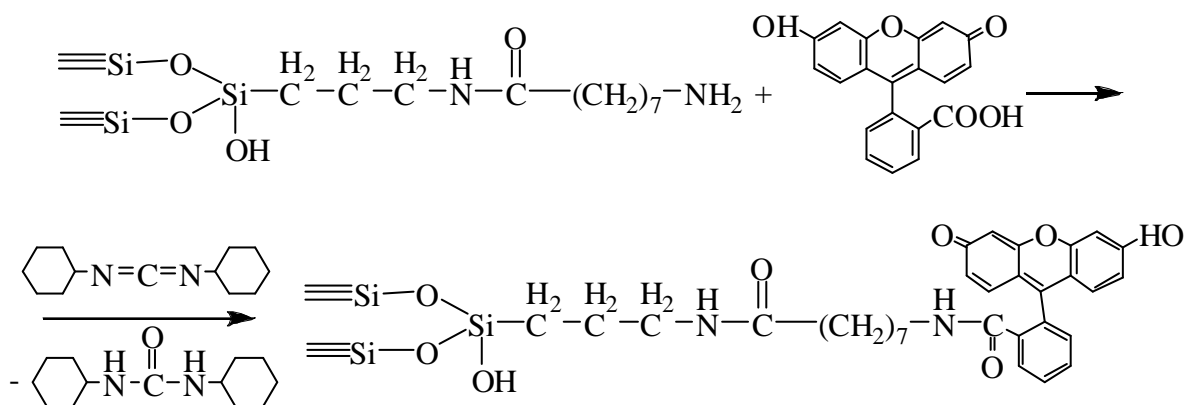
Хемосорбцию 3-аминопропилтриэтоксисилана проводили в реакторе проточного типа со стационарным слоем носителя в среде сухого азота при температуре 220°C.

На поверхности аминированного аэросила была осуществлена иммобилизация маркерных соединений – кардиограмма и флуоресцеина, а также противоракового препарата Zn-протопорфирина.

Для создания спейсера применяли методики твердофазного синтеза пептидов на кремнеземных матрицах. Образование пептидной связи проводили методом симметричных ангидридов. После иммобилизации 3-(Вос-амино)октановой кислоты содержание функциональных групп по данным анализа с использованием красителя кислотного ярко-оранжевого Ж составило 0,053 ммоль/г. Учитывая содержание аминогрупп после хемосорбции 3-аминопропилтриэтоксисилана, которое составило 0,055 ммоль/г, можно заключить, что во взаимодействие с 3-(Вос-амино)октановой кислотой вступает большая часть привитых аминогрупп и на поверхности аэросила присутствуют в основном спейсеры, указанные на рисунке 1.



Полученные таким образом нанодисперсные кремнеземы с привитыми спейсерами использовали для иммобилизации противоракового препарата Zn-протопорфирина (рис.3) и маркерного соединения – флуоресцеина (рис. 2). Присоединение данных препаратов проводили карбодиимидным методом.



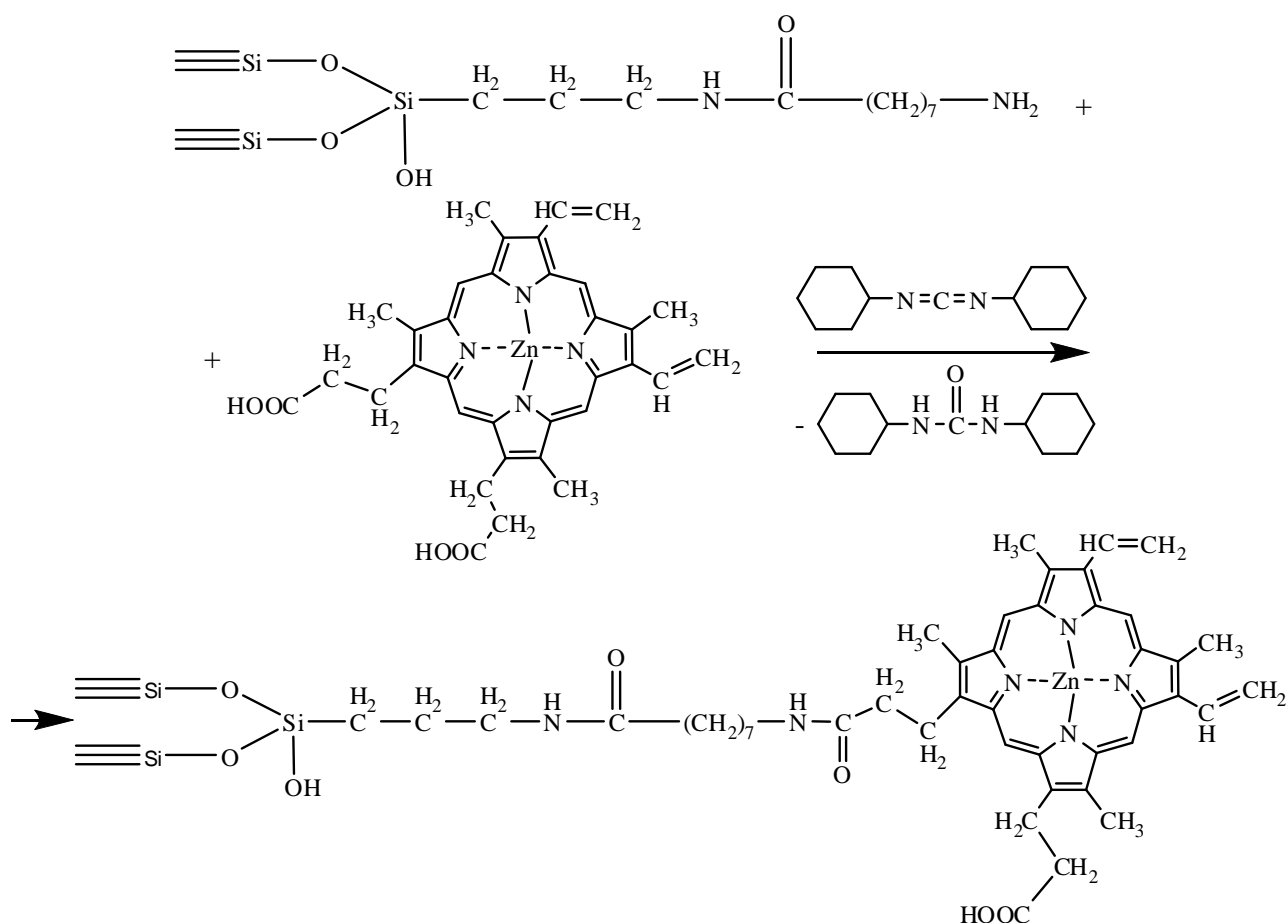


Рис. 3. Иммунизация Zn-протопорфирина

Для создания носителей с пролонгированным высвобождением препаратов были синтезированы матрицы с различными функциональными группами, обеспечивающие ковалентное, ионное и адсорбционное связывание биологически активных веществ.

Для создания центров иммобилизации лекарственных препаратов, обеспечивающих ковалентное связывание, проводили присоединение глутарового диальдегида на аминогруппы аэросила. Для иммобилизации за счет образования ионных связей, обрабатывали аминированный аэросил янтарным ангидридом, получая карбоксильные группы на поверхности носителя. Сорбцию проводили на аэросиле А-380. В качестве модельного лекарственного препарата был взят аденозин, который широко используется в качестве кардиопротектора.

Для изучения кинетики высвобождения препарата (рис. 4) проводили десорбцию иммобилизованного аденозина в буфере Кребса-Хенслея, близкого по содержанию солей к составу крови. Наиболее быстрое высвобождение препарата наблюдается при адсорбционной иммобилизации. Самое медленное – при ионном связывании. Данный факт может объясняться

нестабильностью азометиновых групп, образующихся при связывании аденозина через глутаровый диальдегид.

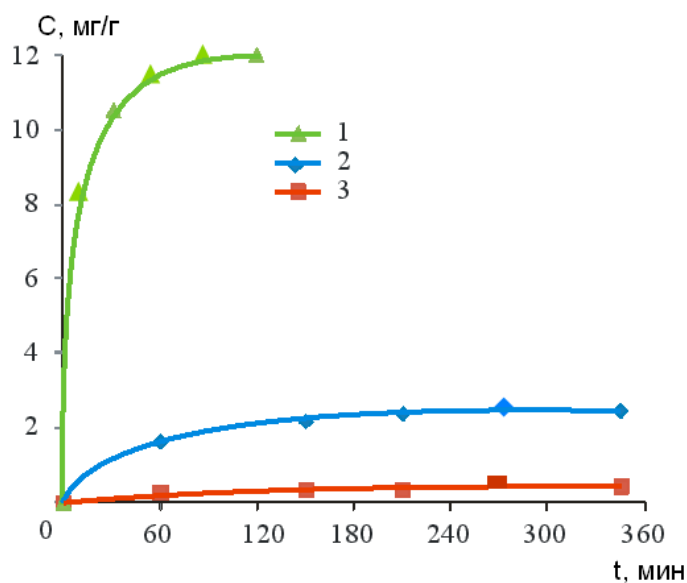


Рис. 4. Зависимость количества аденозина (С), перешедшего в раствор с поверхности наночастиц, отнесенного к единице веса от времени десорбции (t) при различных способах иммобилизации:

1 – адсорбционном, 2 – ковалентном, 3 – ионном.

Глутаральдегидным методом также проводили иммобилизацию кардиопротектора брадикинина (пептидный гормон) на аминированном аэросиле.

Полученные образцы с иммобилизованными биологически активными веществами (брадикинин, аденозин, флуоресцеин и кардиогрин) исследовались совместно с сотрудниками ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова и кафедры патофизиологии Первого медицинского университета им. И.П. Павлова на токсичность, биосовместимость и способность к биодеградации наночастиц кремнезема. Было показано, что внутривенное введение крысам нанодисперсных частиц не вызывает существенного изменения гемодинамических параметров, таких как артериальное давление и частота сердечных сокращений, что косвенно свидетельствует о хорошей переносимости данных препаратов. Анализ содержания кремния методом атомно-адсорбционной спектроскопии показал, что за 30 дней из организма крыс в результате процесса биодеградации выводится около 90% введенного кремнезема (рис. 5). Было установлено, что адсорбция аденозина (АДН) на наночастицах кремнезема приводит к увеличению инфаркт-лимитирующего эффекта препарата (рис. 6).

В то же время, исследования распределения кремнезема в здоровом организме крысы и во время ишемии сердца (ИР) показали существенный рост содержания кремнезема в поврежденном органе, что дает право говорить о

направленной доставке препаратов на основе наночастиц модифицированного аэросила в ишемизированный миокард (рис. 7).

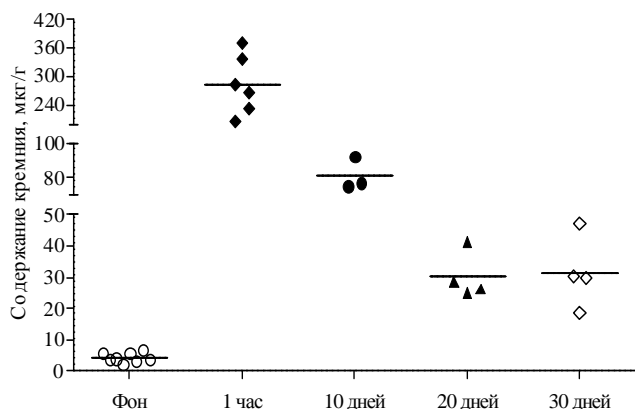


Рис. 5. Содержание кремния в печени животных в разные сроки после введения наночастиц кремнезема (НЧК)

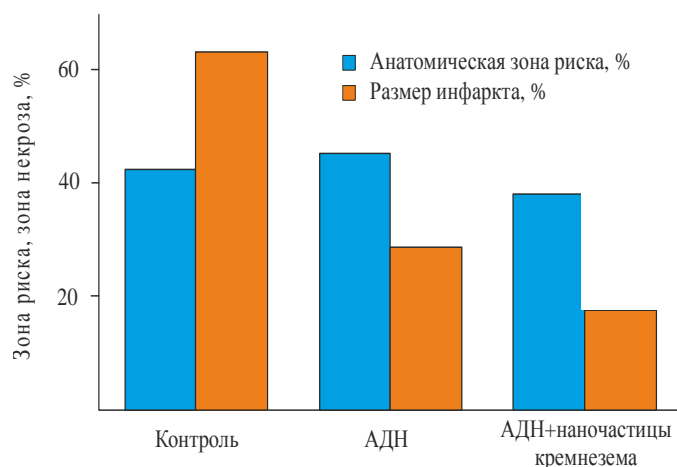


Рис. 6. Усиление инфаркт-лимитирующего эффекта аденозина при его адсорбционной иммобилизации на поверхности наночастиц кремнезема

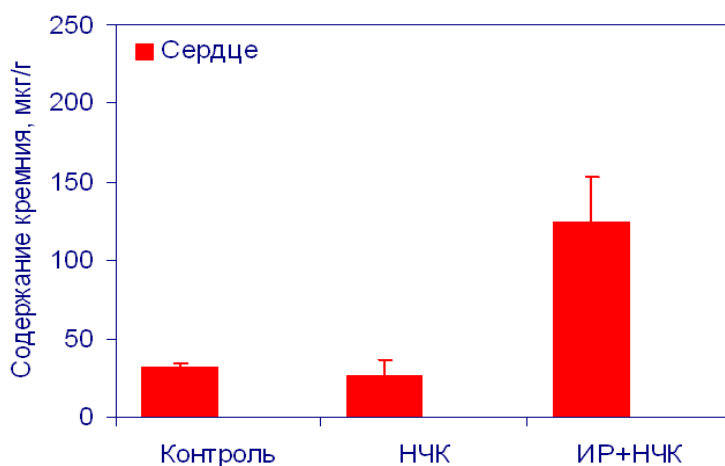


Рис. 7. Биораспределение наночастиц кремнезема при ишемии миокарда

Было установлено, что адсорбция аденозина (рис. 8) и брадикинина (рис. 9) на поверхности наночастиц кремнезема приводит к достоверному ослаблению их гипотензивного действия.

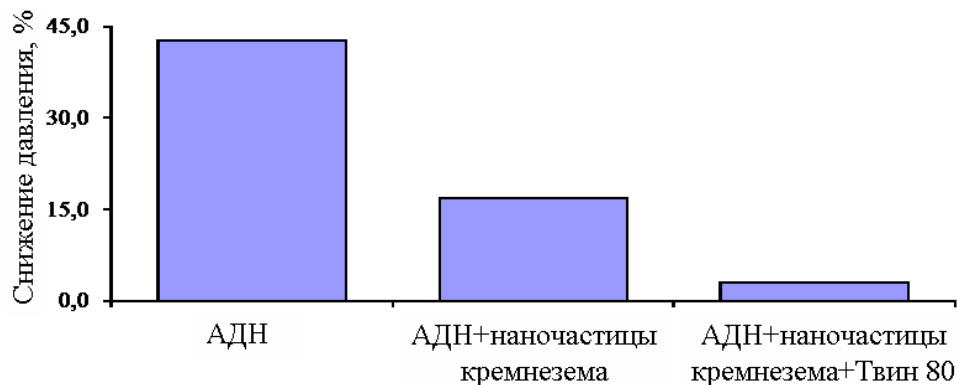


Рис. 8. Гемодинамические эффекты аденозина (АДН)

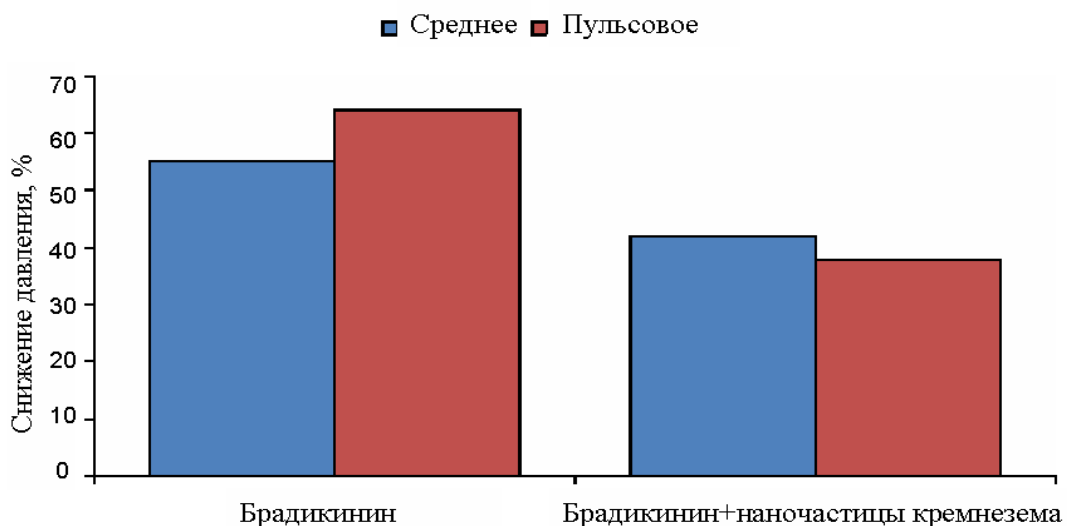


Рис. 9. Гемодинамические эффекты брадикинина

Результаты проведенных анализов показали перспективность использования нанодисперсных кремнеземных матриц в качестве носителей для адресной доставки лекарственных препаратов.

Привитые функциональные группы на поверхности кремнезема были исследованы методом ИК-Фурье спектроскопии диффузного отражения. На спектре аминированного аэросила появляются характеристические полосы 1570 , 1659 см^{-1} , соответствующие N-H связи в первичных аминах. 2930 см^{-1} является валентным колебанием C-H связи. На спектре аминированного аэросила А-380 с привитым спейсером наблюдаются новые полосы 1540 и 1700 см^{-1} , которые можно соотнести с характеристическими полосами поглощения амид I и амид II соответственно. Также четко выражена полоса, характерная для первичных аминогрупп – 3320 см^{-1} . Появление интенсивной полосы 1360 см^{-1} обусловлено валентными колебаниями C-N в амидах (полоса амид III). На спектре аминированного аэросила А-380 с иммобилизованным на спейсере протопорфирином наблюдаются полосы $3000-3100\text{ см}^{-1}$, характерные для алкенов. На спектре аминированного аэросила А-380 с иммобилизованным флуоресцеином наблюдаются полосы, характерные для ароматических групп 1410 см^{-1} . Т.о. данные ИК-Фурье спектроскопии диффузного отражения подтверждают образование указанных выше поверхностных соединений.

Учитывая высокую стоимость пептидных гормонов, в частности брадикинина, нами была исследована **возможность получения на основе кремнезема матриц для пептидного синтеза (глава 4)**, которые в отличие от известных кремнеземных матриц могли бы обеспечить отделение целевого продукта в мягких условиях, исключая возможное расщепление пептидных связей и разрушение матрицы.

Разработанная методика синтеза включает многостадийный процесс химической сборки на поверхности исходных кремнезёмов (рис. 10), в качестве

которых использованы силикагель КСК-2 и силохром С-120. Поверхность кремнезёма была предельно гидроксигирована для достижения максимальной функционализации в последующей стадии, представляющей собой хемосорбцию 2-фенилэтилтрихлорсилана (рис. 10:1). Следующим шагом проводили гидролиза хлорсиланых групп (рис. 10:2), а затем – хлорметилирование ароматического кольца хлорметилметиловым эфиром в присутствии SnCl_4 (рис. 10:3). Последней стадией синтеза матрицы являлось присоединение п-гидроксibenзильного спирта (рис. 10:4), взаимодействующего с хлорметильными группами.

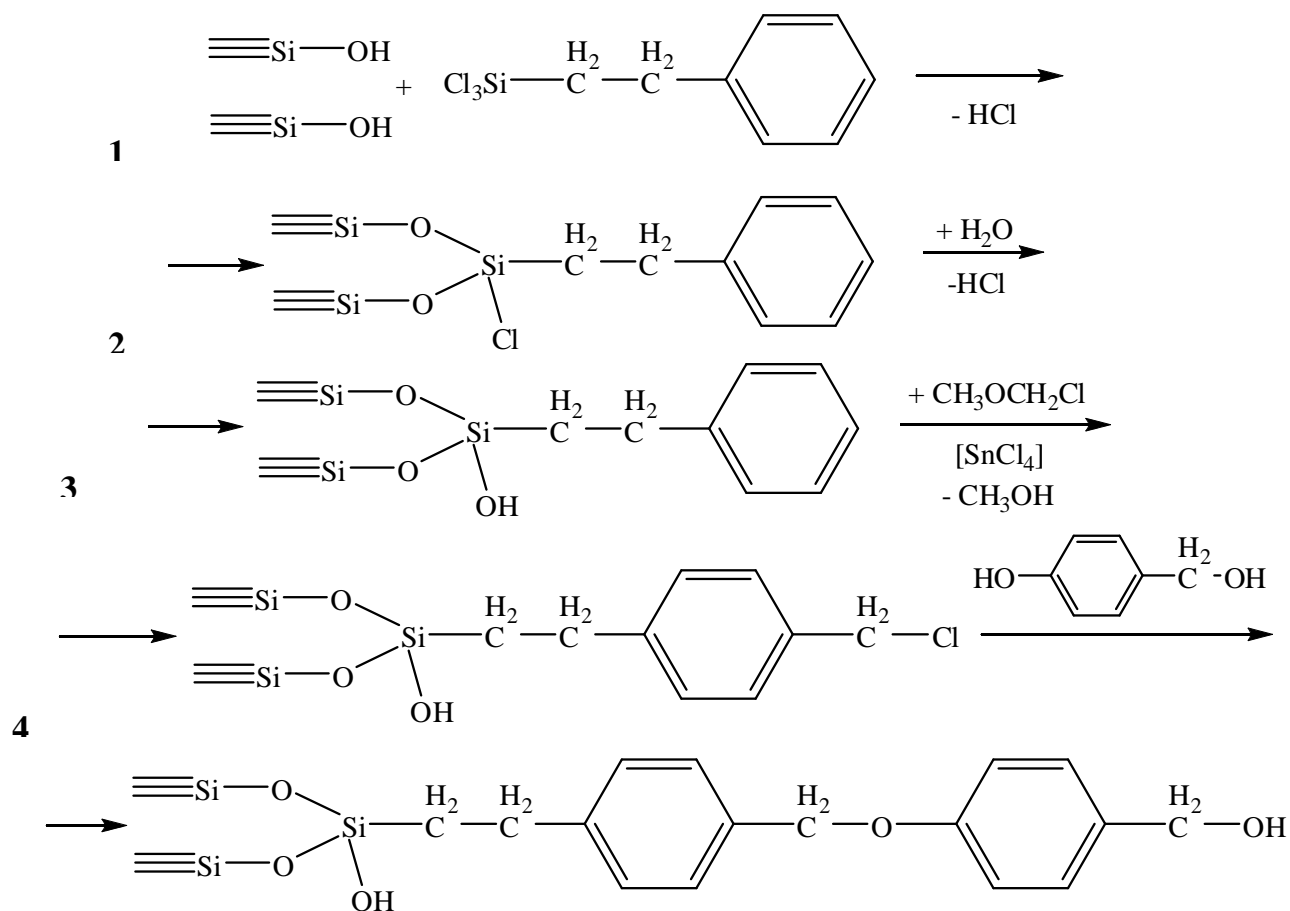


Рис. 10. Схема синтеза матрицы для получения пептидов

Созданные таким образом кремнезёмные матрицы были испытаны в процессе синтеза дипептида глицилглицина. Следует отметить, что спейсеры на основе глицина широко используются для иммобилизации биологически активных соединений.

Получение дипептида проводилось по классической методике твёрдофазного синтеза с использованием пентафторфенилового эфира Fmoc-глицина. Первую аминокислоту присоединяли методом активированных эфиров. Затем проводили деблокирование раствором морфолина в диметилформамиде и присоединение второй аминокислоты тем же методом.

Синтезированный таким образом дипептид отделяли от носителя под действием мягкого кислотного реагента (трифторуксусной кислоты).

При синтезе матрицы были получены группы, которые могут быть использованы для присоединения хроматографических фаз, применяемых для разделения фуллеренов C₆₀, C₇₀. Фуллерены в настоящий момент широко используются в медико-биологических исследованиях, поэтому решение задачи эффективного их разделения представляет практический интерес.

Методика модифицирования поверхности силикагеля КСК-2 пиренильными группами включает следующие стадии: гидроксिलирование поверхности, хемосорбция 2-фенилэтилтрихлорсилана, гидролиз непрореагировавших хлорсилильных групп, хлорметилирование, присоединение пирена (рис. 11).

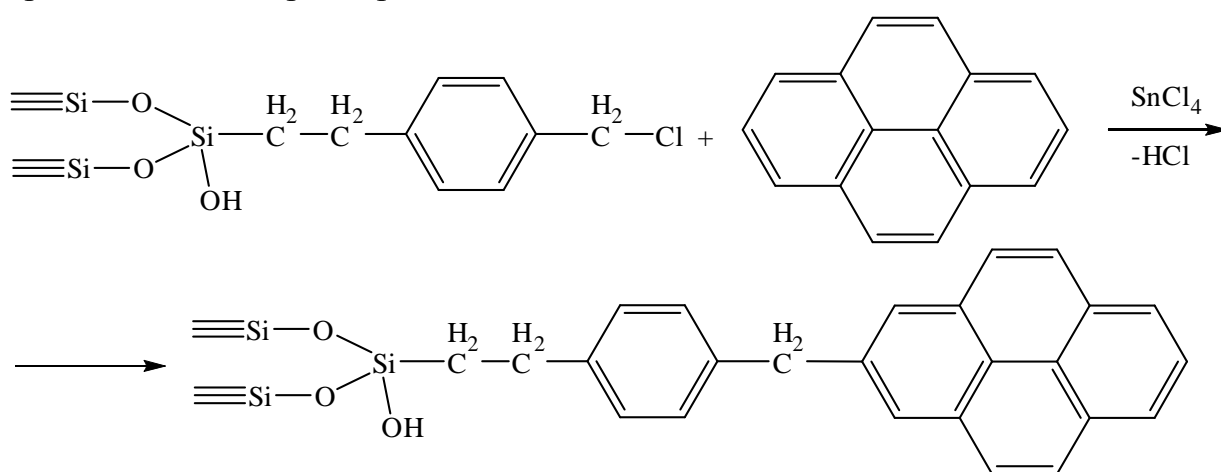


Рис. 11. Схема синтеза сорбента с привитыми пиренильными группами

Присоединение пирена проводили в избытке катализатора SnCl₄ при температуре 60°С. Следует отметить, что возможность проведения этой реакции в жестких условиях обусловлена изолированным расположением хлорметильных групп на поверхности кремнезема, исключающих побочную реакцию образования метиленовых мостиков.

Полученный таким образом сорбент был исследован в процессе хроматографического разделения фуллеренов. Для разделения была использована смесь фуллеренов, обогащенная фуллереном C₇₀ по технологии, разработанной в ЗАО ИЛИП. Хроматографию проводили в гравитационном режиме в среде толуола на препаративной колонке (7 x 500 мм). Содержание фуллеренов определяли на жидкостном хроматографе марки “Люмахром” методом ВЭЖХ. Согласно полученным хроматографическим данным выход чистого фуллерена C₇₀ составил 94,3%.

Привитые функциональные группы на поверхности кремнезема были исследованы методом ИК-Фурье спектроскопии диффузного отражения. На спектре кремнезема, модифицированного 2-фенилэтилтрихлорсиланом,

наблюдается появление характеристических полос 1450 см^{-1} и 1560 см^{-1} , что соответствует C–C связи в ароматической системе, полоса 3040 см^{-1} характеризует валентное колебание C–H связи при ароматическом кольце. Полоса поглощения 2945 см^{-1} соответствует валентному колебанию C–H связи в метиленовой группе. На ИК-спектре силикагеля с привитыми 4-(гидроксиметил)феноксиметильными группами выявлена полоса поглощения 1308 см^{-1} , соответствующая колебанию C–O–H связи и являющаяся характеристической для спиртовой группы. На спектре с привитой Fmoc-защищенной аминокислотой была выявлена полоса поглощения 1623 см^{-1} , что соответствует полосе поглощения двойной связи C=O, входящей в состав амидной группы, образованной присоединением флуоренилметоксикарбонильной защиты к аминокислотной группе глицина. На спектре силикагеля КСК-2 с привитыми пиренильными группами наблюдается интенсификация полос поглощения, соответствующих валентным колебаниям в ароматической системе, а именно: 1450 см^{-1} и 1560 см^{-1} (C–C связь в ароматическом кольце), а также 3040 см^{-1} (C–H связь). Т.о. данные ИК-Фурье спектроскопии диффузного отражения подтверждают образование указанных выше поверхностных соединений.

Выводы.

1. Разработана методика синтеза нанодисперсных кремнеземных матриц для иммобилизации биологически активных веществ, включающая хемосорбцию 3-аминопропилтриэтоксисилана с последующим синтезом молекулы спейсера с использованием N-защищенной аминоктановой кислоты.
2. Показана возможность ковалентной иммобилизации кардиопротекторов (аденозина и брадикинина) маркерного соединения (флуоресцеина) и противоракового препарата (Zn-протопорфирина) на поверхности модифицированных кремнеземных матриц.
3. Установлена возможность адсорбционной иммобилизации маркерного соединения (кардиограмма) на поверхности аминированного аэросила.
4. Показано, что модифицирование поверхности флуоресцеином и кардиограммом обеспечивает контроль за распределением наночастиц кремнезема в живом организме.
5. Разработана методика синтеза кремнеземных матриц с привитыми п-гидроксibenзильными группами и установлена возможность их применения для иммобилизации глицина и синтеза модельного дипептида глицилглицина.

6. Разработана новая методика синтеза сорбента с привитыми пиренильными группами и показана его эффективность в процессе хроматографического разделения фуллеренов C₆₀, C₇₀.
7. Установлено, что многократное введение наночастиц кремнезема не сказывается на системных гемодинамических показателях и дыхании животного, что косвенно свидетельствует о хорошей биологической совместимости модифицированных кремнеземных нанотранспортеров. Было выявлено, что в течение 30 дней происходит существенная биodeградация наночастиц кремнезема путем образования растворимых солей кремниевой кислоты.
8. Достоверно установлено, что наночастицы с иммобилизованным аденозином аккумулируются в сердце при ишемии и повышают инфаркт-лимитирующее действие аденозина.

Таким образом, с использованием метода химической сборки были синтезированы новые кремнеземные матрицы для получения, иммобилизации и адресной доставки биологически активных веществ.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Кирпичева Е.Б., Постнов В.Н., Королев Д.В., Галагудза М.М., Сонин Д.Л. Синтез нанодисперсных кремнеземных матриц для иммобилизации биологически активных веществ // Нанотехника, №2(26)2011, стр. 22-29.
2. Кирпичева Е.Б., Постнов В.Н., Галагудза М.М., Королев Д.В., Сыренский А.В. Нанодисперсные кремнеземные носители для лекарственных препаратов // Тезисы международной конференции по химии "Основные тенденции развития химии в начале XXI-го века", 21-24 апреля 2009, СПб, 2009, стр. 181-182.
3. Кирпичева Е.Б., Постнов В.Н., Галагудза М.М., Королев Д.В., Сыренский А. В. Синтез нанодисперсных кремнеземных носителей для биологически активных веществ. // Тез. докл. IV Всероссийской конференции с международным участием «Химия поверхности и нанотехнология», С.-Петербург-Хилово, 28 сент. - 4 окт. 2009 г., стр. 323-324.
4. Наумышева Е.Б., Галагудза М.М. Нанодисперсные кремнеземные носители для иммобилизации и таргетной доставки биологически активных веществ. // Тез. докл. V Всероссийской научной конференции по химии студентов и аспирантов с международным участием «Химия в современном мире». 18-22 апр. 2011, СПб, стр. 244-245.
5. Наумышева Е.Б., Постнов В.Н., Литвинов А.С., Галагудза М.М., Королев Д. В. Нанодисперсные кремнеземные носители для синтеза и иммобилизации биологически активных веществ. // Тез. докл. Международной конференции «Приоритетные направления научных исследований нанообъектов искусственного и природного происхождения», 25-27 мая 2011, СПб, стр. 58-60.

6. Наумышева Е.Б., Литвинов А.С., Постнов В.Н. Сорбенты для хроматографического разделения фуллеренов C₆₀, C₇₀. // Сборник трудов Всероссийской научной школы по аналитической химии. Краснодар 2011, стр. 194.
7. Постнов В.Н., Наумышева Е.Б., Литвинов А.С. Сорбенты для хроматографического разделения фуллеренов C₆₀, C₇₀. // Сборник трудов Всероссийской научной школы по аналитической химии. Краснодар 2011, стр. 214-219.
8. Наумышева Е.Б., Литвинов А.С., Постнов В.Н. Сорбенты для хроматографического разделения фуллеренов C₆₀, C₇₀. // Материалы III Всероссийского симпозиума «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии», Краснодар 2011, стр. 68.
9. Наумышева Е.Б. Нанодисперсные кремнеземные матрицы для получения и иммобилизации биологически активных веществ и их адресной доставки лекарственных препаратов. // Тезисы докладов VI Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев-2012», Неорганическая химия, СПб, 3-6 апреля, стр. 98-100.
10. Наумышева Е. Б., Уменушкина Е.В. , Евреинова Н. В., Журавский С. Г., Королёв Д. В., Галагудза М. М. Биодegradация и биосовместимость нанодисперсного кремнезёма как носителя для направленной доставки лекарственных препаратов. Нанотехнологии и охрана здоровья, том III, №2(7)-2011, стр. 30-36.
11. M.Galagudza, D.Korolev, V.Postnov, E.Naumisheva, Y.Grigorova, I.Uskov, E.Shlyakhto Passive targeting of ischemic-reperfused myocardium with adenosine-loaded silica nanoparticles. International Journal of Nanomedicine 2012:7 1671–1678.
12. Галагудза М.М., Королев Д.В., Сонин Д.Л., Александров И.В., Минасян С.М., Постнов В.Н., Кирпичева Е.Б., Папаян Г.В. Пассивная и активная таргетная доставка лекарственных препаратов в ишемизированный миокард // Сб. научных трудов «Трансляционная медицина» (под ред. член-корр. РАМН, проф. Е. В. Шлякто). – СПб., 2010. – С. 292-302.
13. Галагудза М.М., Королев Д.В., Евреинова Н.В., Федоров Д.В., Постнов В.Н., Кирпичева Е.Б. Исследование биодegradируемости кремнеземных наноносителей для направленной доставки лекарственных препаратов in vitro // Сб. научных трудов «Трансляционная медицина» (под ред. член-корр. РАМН, проф. Е. В. Шлякто). – СПб, 2010. – С. 303-311.
14. Галагудза М.М., Королев Д.В., Сонин Д.Л., Минасян С. М., Кирпичева Е. Б. Исследование возможности пассивной направленной доставки лекарственных веществ в миокард при ишемии-реперфузии // Материалы IV международной научной конференции молодых ученых медиков, Курск, 25-26 фев. 2010 г. Том 1. – стр. 260-263.

15. Галагудза М. М., Королев Д. В., Евреинова Н. В., Федоров Д. В., Постнов В. Н., Кирпичева Е. Б. Биодegradуемость кремнеземных матриц для таргетной доставки лекарственных препаратов *in vitro* // Сб. тез. докл. молодежной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии», Новосибирск, Академгородок, 12-19 сентября 2010. – стр. 131.
16. Галагудза М. М., Королев Д. В., Евреинова Н. В., Федоров Д. В., Постнов В. Н., Кирпичева Е. Б. Биодegradуемость кремнеземных матриц для таргетной доставки лекарственных препаратов // Сб. тез. докл. XXII симпозиума «Современная химическая физика», г. Туапсе, пансионат «Маяк», 24 сентября - 5 октября 2010, стр. 73.
17. М. М. Галагудза, Д. В. Королев, Н. В. Евреинова, Д. В. Федоров, В. Н. Постнов, Е. В. Байдюк, Кирпичева Е.Б. Исследование биодegradуемости кремнеземных наночастиц для направленной доставки лекарственных препаратов *in vitro* и *in vivo*// Нанотехника, №1(25)2011, стр. 86-89.
18. Постнов В. Н., Галагудза М. М., Королев Д. В., Сыренский А. В., Кирпичева Е.Б. Нанодисперсные кремнеземные носители для лекарственных препаратов // Сб. тез. междунар. конф. «Основные тенденции развития химии в начале XXI века», 21-24 апреля 2009 г., Санкт-Петербург, стр. 181-182.
19. Постнов В.Н., Новиков А.Г., Родинов О.В., Романычев А.И., Наумышева Е.Б. Темплатный синтез углеродных сорбентов для твердофазной экстракции органических соединений. // Сборник трудов Всероссийской научной школы по аналитической химии. Краснодар 2011, стр. 102.
20. Постнов В.Н., Новиков А.Г., Родинов О.В., Романычев А.И., Наумышева Е.Б. Темплатный синтез углеродных сорбентов для твердофазной экстракции органических соединений. // Материалы III Всероссийского симпозиума «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии», Краснодар 2011, стр. 75.
21. Галагудза М.М., Королев Д.В., Наумышева Е.Б. и др. Пассивная и активная таргетная доставка лекарственных препаратов в ишемизированный миокард. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2011, том 152, №7, стр. 113-116.
22. Патент RU 2456024 С2 от 26.04.2010 «Способ кардиопротекции».

** В 2010 г Кирпичева Е.Б. сменила фамилию, в настоящее время – Наумышева Е.Б.*