

ПОЛУЧЕНИЕ И ОЦЕНКА ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПОЗИТОВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНОГО ДИАТОМИТА И КАРБАМИД СОДЕРЖАЩЕГО ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ

А.А. Бакибаев*, С.И. Горбин, В.С. Мальков, А.Э. Ухов, А.А. Губанков, Д.А. Мурунтаев
Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия,
e-mail: bakibaev@mail.ru

В настоящем исследовании впервые разработаны новые композиционные материалы на основе пористого неорганического соединения – диатомита путем модификации его поверхности перспективным макромолекулярным соединением – бамбус [6] урилом. Материалы были получены путем нанесения на поверхность диатомита бамбус [6] урила, находящегося в виде дисперсии в воде. Материалы охарактеризованы с помощью ИК-спектроскопии и СЭМ, для них определен гемолитический эффект. Результаты показали, что материалы, содержащие бамбус [6] урил на поверхности не проявляют собственных антибактериальных и гемолитических эффектов, что дает надежную основу для их использования в качестве биосовместимых материалов. Полученные результаты являются многообещающей альтернативой для создания устойчивых и эффективных биокомпозитов, позволяющих в перспективе реализовать супрамолекулярные стратегии с участием в подобных процессах инкапсулированных бамбусурилов.

Ключевые слова: Бамбус [6] урил, диатомит, биосовместимые материалы, гемолитический эффект.

ТАБИҒИ ДИАТОМИТ ЖӘНЕ ҚҰРАМЫНДА ГЕТЕРОЦИКЛДІ ҚОСЫЛЫС БАР МОЧЕВИНА НЕГІЗІНДЕГІ КОМПОЗИТТЕРДІҢ ГЕМОЛИТТЫҚ БЕКЕНДІЛІГІН ДАЙЫНДАУ ЖӘНЕ БАҒАЛАУ

А.А. Бакибаев*, С.И. Горбин, В.С. Мальков, А.Э. Ухов, А.А. Губанков, Д.А. Мурунтаев
Ұлттық зерттеу Томск мемлекеттік университеті, Томск, Ресей,
e-mail: bakibaev@mail.ru

Бұл зерттеуде кеуекті бейорганикалық қосылыс, диатомит негізіндегі жаңа композициялық материалдар алғаш рет оның бетін перспективалы макромолекулярлық қосылыс, бамбус [6] урилмен өзгерту арқылы жасалды. Материалдар суда дисперсия түрінде болатын бамбус [6] урил диатомиттерін бетіне жағу арқылы алынды. Материалдар ИК-спектроскопия және SEM көмегімен сипатталды және олардың гемолитикалық әсері анықталды. Нәтижелер бетінде бамбус [6] урил бар материалдар өздерінің бактерияға қарсы және гемолитикалық әсерлерін көрсетпейтінін көрсетті, бұл оларды биоүйлесімді материалдар ретінде пайдалану үшін сенімді негіз береді. Алынған нәтижелер тұрақты және тиімді биокомпозиттерді құрудың перспективті баламасы болып табылады. Болашақта осындай процестерге инкапсулирленген бамбусурилдерді қамтитын супрамолекулярлық стратегияларды жүзеге асыруға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: Бамбус [6] урил, диатомит, биоүйлесімді материалдар, гемолитикалық әсер.

PREPARATION AND EVALUATION OF HEMOLYTIC ACTIVITY OF COMPOSITES BASED ON NATURAL DIATOMITE AND UREA CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUND

A.A.Bakibaev*, S.I.Gorbin, V.S.Malkov, A.E.Ukhov, A.A.Gubankov, D.A.Muruntaev
National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia,
e-mail: bakibaev@mail.ru

In this study, new composite materials based on a porous inorganic compound - diatomite - were developed for the first time by modifying its surface with a promising macromolecular compound – bamboo [6] uril. The

materials were obtained by applying bambus [6] uril diatomite, which is in the form of a dispersion in water, to the surface. The materials were characterized using IR spectroscopy and SEM, and their hemolytic effect was determined. The results showed that materials containing bambus [6] uril on the surface did not exhibit their own antibacterial and hemolytic effects, which provides a reliable basis for their use as biocompatible materials. The results obtained are a promising alternative for the creation of stable and effective biocomposites, allowing in the future to implement supramolecular strategies involving encapsulated bambusurils in such processes.

Key words: Bambus [6] uril, diatomite, biocompatible materials, hemolytic effect.

Введение. В современной эпохе персонализированной медицины существует потребность в разработке материалов для имплантатов, которая требует нахождения оптимальных компромиссов в отношении множества характеристик. Эти характеристики включают состав, форму, структуру, механические свойства, биосовместимость, а также способность стимулировать рост сосудов или костей и обладать антимикробной активностью. В случае имплантатов или материалов для лечения ран все эти свойства определяют способность материала взаимодействовать с окружающей его тканью. Биоактивные материалы могут служить основой для роста новой ткани [1].

С другой стороны, материал, контактирующий с внутренней средой организма, должен быть как можно менее токсичным для клеток и тканей. Однако, многие вещества, обладающие высокими антибактериальными свойствами, зачастую достаточно токсичны, что определяет их низкую биосовместимость, которая в свою очередь отражает характер и степень взаимодействия между биоматериалами и тканями хозяина и является одной из важнейших проблем в исследованиях биоматериалов [2-4]. Биосовместимость определяется как иммунное отторжение или воспалительная реакция окружающих систем тканей на присутствие инородного тела в организме.

Поскольку ко всем биомедицинским устройствам предъявляются чрезвычайно высокие клинические требования, перед имплантацией в организм человека требуется тщательный процесс модификации поверхности для повышения биосовместимости. Поэтому, создание материалов, которые будут одновременно биосовместимыми и при этом обладать специфической биологической активностью представляет собой нетривиальную задачу.

Имплантаты, высвобождающие лекарство, стали потенциальной альтернативой традиционному пероральному и внутривенному введению лекарств для широкого спектра клинических методов лечения. В настоящее время известными материалами, используемыми для разработки имплантатов, высвобожда-

ющих лекарство, являются титановые нанотрубки, пористый кремний, полимеры, гидрогели и микро-технологии. Имплантаты, высвобождающие лекарство, могут обеспечить устойчивое, дистанционно контролируемое, программируемое и локализованное высвобождение лекарств в нужном месте, что делает терапию более эффективной с минимальными побочными эффектами для пациентов. Это те возможности, которые не могут быть достигнуты при обычном системном введении лекарств [5].

Одним из перспективных материалов является – диатомит (ДА), который представляет собой окаменелые остатки диатомовых планктонных водорослей, обитающих во всех водных пространствах Земли. В основном диатомит ДА почти полностью состоит из диоксида кремния (SiO_2) [6]. Диатомит ДА является нетоксичным, без запаха и обширно распространенным в природе, легко подвергается очистке и относительно недорог. Среди природных материалов диатомит ДА обладает уникальными свойствами, среди которых можно отметить высокую пористость (10-100 нм), проницаемость, мелкий размер частиц, большую поверхность (29 м²/г), объем пор (0,09 см³/г) [7], низкую теплопроводность и химическую инертность [8]. В связи с этим, диатомит ДА находит применение во многих областях человеческой жизнедеятельности - строительстве, фильтрации воды, сельском хозяйстве и др. [9].

В настоящее время методы модификации поверхности пористых материалов путем насыщения ее биологически активными соединениями, включая макромолекулярные соединения [10], становятся все более актуальными. Эти методы позволяют контролировать высвобождение антибиотиков, лекарственных препаратов, биологически активных веществ и клеток [11]. Для такой модификации поверхности пористых материалов подходящими исходными реагентами являются макромолекулярные системы на основе бамбусурилы - макроциклических соединений, состоящих из диметилгликолурильных звеньев, соединенных через мостики вдоль экватора макроцикла [12]. Эти макроциклические молекулы способны инкапсулировать терапевтические агенты,

образуя супрамолекулярные системы, и освободить их контролируемо и устойчиво под воздействием различных факторов, таких как световое излучение, рН и температура [13].

Материалы и методы.

2.1 Приборы для интерпретации результатов

2.1.1. ИК-спектроскопия

Идентификацию и исследование строения полученных образцов **Bu[6]** проводили методом ИК-спектроскопии с Фурье преобразованием на ИК-спектрометре Nicolet 6700, Thermo Fisher Scientific. Исследования образцов проводились методом нарушенного полного внутреннего отражения в области спектра от 400 до 4000 см⁻¹ с разрешением 4 см⁻¹. Полученные спектры отражения были преобразованы в спектры поглощения с помощью преобразования Кубелки-Мунка.

2.1.2. ЯМР-спектроскопия

Спектры ЯМР **Bu[6]** регистрировали на ЯМР-спектрометре Bruker Avance 400 III HD в растворе DMSO-d₆ при температуре 25 °С, рабочая частота на ядрах водорода – 400 МГц, на ядрах углерода – 100 МГц.

2.1.3. СЭМ

Система с электронным и сфокусированными пучками QUANTA 200 3D, ускоряющее напряжение: 200—30000 V непрерывно, разрешение: 3.5 nm при 30 kV в режиме ESEM, < 15 nm при 3 kV в режиме низкого вакуума.

2.1.4. Температура плавления

Температуру плавления образцов определяли в открытом капилляре на приборе Büchi Melting Point M-560.

2.2. Получение **Bu[6]**

Bu[6] синтезирован, выделен и очищен по традиционному методу [14], который основан на предварительном получении 2,4 - диметилгликолурила и его последующей кислотнo-катализируемой циклизации с формальдегидом до целевого продукта.

На первом этапе был проведен синтез 4,5-дигидроксиимидазолидинона-2 (ДГИ) (Рис. 1). Синтез проводили в круглодонной колбе снабжённой обратным холодильником и магнитной мешалкой. В колбу загрузили 50 г мочевины и добавили 100 мл 40% р-ра глиоксаля. рН довели до 7, добавление 10% р-ра гидроксида натрия. Синтез проводили в течении 7 часов при постоянном перемешивании и температуре 50°С. После заверше-

ния реакции и остывания раствора до комнатной температуры рН раствора подняли до 9, добавление 10% р-ра гидроксида натрия. Раствор поместили в холодильник на трое суток, для кристаллизации 4,5-дигидроксиимидазолидинона-2. Полученные кристаллы отфильтровали и сушили на воздухе. Получали 61,8 г (60,5 %) ДГИ с T_{пл}=160-162°С, синтезированный продукт представлял собой белые кристаллы.

Далее полученный ДГИ использовали в синтезе 2,4-N-диметилгликолурила (ДМГУ). Синтез проводили в круглодонной колбе снабжённой обратным холодильником и магнитной мешалкой. В колбу загружали 40 г 4,5-дигидроксиимидазолидинона-2 и 35,2 г диметилмочевины, а также 100 мл воды. рН доводили до 2 добавлением концентрированной соляной кислоты. Синтез вели в течении 4 часов при температуре 90°С. После окончания синтеза раствор упарили наполовину, добавили 10 мл ацетона и поместили в холодильник на двое суток. Выпавший осадок дважды перекристаллизовывали из ацетона. Полученные кристаллы отфильтровали и сушили на воздухе. Получали 31,2 г (48 %) ДМГУ с T_{пл}=254-256°С, синтезированный продукт представлял собой белые кристаллы.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 2,64 6H (с, CH₃), 5,12 2H (с, CH), 7,54 2H (с, NH).

¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 158,22 и 160,20 (C=O), 28,22 (CH₃), 76,67 (C-H).

На последнем этапе проводили синтез **Bu[6]**. Синтез проводили в химическом стакане снабжённым магнитной мешалкой. В стакан загружали 30 г ДМГ, 30 мл концентрированной соляной кислоты и 45 мл 40% раствора формальдегида. Полученную смесь перемешивали в течении 24 часов. После прекращения перемешивания смесь выливали в 400 мл воды и перемешивали 2 часа. Суспензию отфильтровывали осадок сушили на воздухе, получали 5,2 г (16%) бамбус[6]урила. Его перекристаллизовывали из концентрированной соляной кислоты.

Полученный **Bu[6]** идентифицировали методами ЯМР- и ИК-спектроскопии. ИК-спектр: 2940 см⁻¹ (CH₂), 1681 см⁻¹ (C=O), 1446 см⁻¹ (CH₃), 789 см⁻¹ и 656 см⁻¹ (C-H).

ЯМР-спектр **Bu[6]**. Химические сдвиги - ЯМР ¹H (DMCO-d₆/CHCl₃ (1:1), TMS), м.д.: 5,29 CH (с, 12H), 5,06 CH₂- (с, 12H), 2,51 CH₃ (с, 36H). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆/CDCl₃ (1:1), TMS), м.д.: 159.32 C=O (Me₂Urea), 158.45 C=O (Urea), 67.82 C-H (CH₃), 48.78 CH (-CH₂-), 31.06 CH (CH₃-).

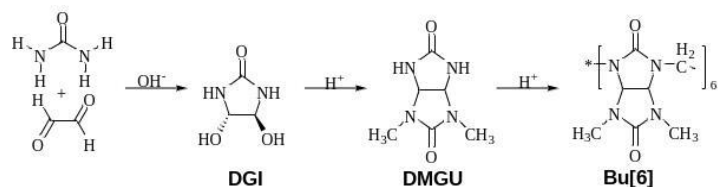


Рис. 1 – Схема синтеза Bu[6]

2.5. Оценка гемосовместимости биокомпозитов

Один из способов оценки общей цитотоксичности соединений и материалов – изучение их гемолитической активности [14, 15].

Для оценки гемосовместимости изученных образцов использовалась цельная гемостатированная кровь здорового донора. Кровь центрифугировали и отделяли эритромассу. Полученную эритромассу разводили стерильным раствором 1X PBS с температурой 37 °С в соотношении 1:9. Образцы помещали в стандартный 12-луночный планшет для культивирования клеток и заливали полученным раствором крови в PBS в соотношении 1 мл раствора на 1 см² площади поверхности образца. В качестве положительного контроля (100 % гемолиз) использовали

деионизированную воду, а в качестве отрицательного контроля использовали раствор 1X PBS (0 % гемолиз). В качестве контрольного материала аналогично использовались образцы ДА. Затем планшет инкубировали в термостате при 37 °С в течение 60 мин. После этого кровь из лунок планшета переносили в центрифужные пробирки и центрифугировали 5 мин при 3000 об/мин для осаждения оставшихся эритроцитов. Затем осторожно удаляли супернатант и переносили в стандартный 96-луночный планшет для спектроскопического анализа и считывали оптическую плотность с помощью ИФА-ридера Tecan Infinite F50 (Tecan inc., USA) при 492 нм.

Процент гемолиза представлял собой среднее значение трех повторностей и рассчитывался по формуле [15]:

$$\text{Hemolysis, \%} = \frac{\text{OD}_{\text{test}} - \text{OD}_{\text{control}}^{\text{negative}}}{\text{OD}_{\text{control}}^{\text{positive}} - \text{OD}_{\text{control}}^{\text{negative}}} \times 100\%$$

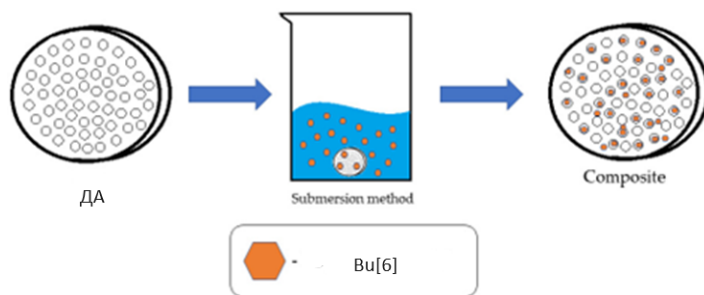


Рис. 2 - Иллюстрация метода нанесения Bu[6] на ДА

Результаты и обсуждение. В данной работе нами исследовано влияние макромолекулярного соединения – бамбус[6]рила (**Bu[6]**) на биосовместимость диатомита (ДА) с целью создания матрицы для перспективных биокомпозиционных материалов медицинского применения.

Для нанесения **Bu[6]** на поверхность диатомита использовался метод погружения в раствор (Рис. 2).

Для реализации такого методологического подхода приготовили дисперсный раствор **Bu[6]** в воде в количестве 15 мг на 15 мл деионизированной воды. Далее таблетка из ДА погружалась в раствор **Bu[6]** и выдерживались в течении 40 минут. После этого раствор сливался и образцы композита (ДА+**Bu[6]**) высушивались при комнатной температуре до постоянной массы. Полученные композиционные матери-

алы исследовались с помощью ИК-спектроскопии и СЭМ, а количество нанесенного **Bu[6]** оценивали весовым методом. Раствор после нанесения высушивался до постоянной массы и остаточный **Bu[6]** взвешивался. Количество нанесенного **Bu[6]** – 10 мг.

На спектре ДА с **Bu[6]** (Рис. 3) наблюдаются характерные для **Bu[6]** полосы поглощения при 1716 см⁻¹ и 1694 см⁻¹, которые соответствуют валентному колебанию карбонильных (C=O) групп в звеньях

N,N - 2,8 - диметилгликолурила. На образцах происходит сдвиг карбонильных групп на 19 см⁻¹ и 16 см⁻¹ соответственно по сравнению со спектром исходного **Bu[6]**. Пик при 1500 см⁻¹ относится к группе CH₃, также связи C-H идентифицируются при 792 см⁻¹. При 1200-1500 см⁻¹ идентифицируются деформационные колебания CH₂ групп. Полоса поглощения 2941 см⁻¹ соответствует валентному колебанию связей C-H в метиленовых мостиках.

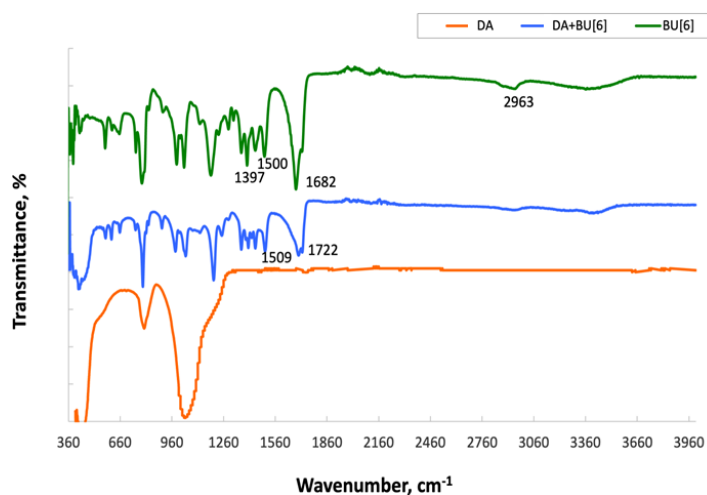


Рис. 3 – ИК-спектры образцов: **Bu[6]**, ДА +**Bu[6]**, ДА

При рассмотрении СЭМ снимков образца **Bu[6]** + ДА на поверхности наблюдается конгломерат ансамбля молекул **Bu[6]** на поверхности ДА (Рис. 4), размер которых находится в пределах от 5 до 15 мкм. Образование ассоциатов такого рода в типовом растворе нехарактерно для бамбус[6]урила, диаметр молекулы которого составляет не более 10 Å [16], что можно объяснить склонностью к образованию ассоциатов дисперсного раствора **Bu[6]** в воде. Диаметр образованных частиц **Bu[6]** больше размера пор как диатомитового носителя, следовательно их поры перекрываются, а макроцикл **Bu[6]** остается на поверхности. Совокупность вышеперечисленных данных подтверждает наличие **Bu[6]** на поверхности ДА.

Токсическое действие полученных биокомпозитивов оценивалось путем изучения их гемосовместимости и адсорбции белков плазмы.

Один из способов оценки общей цитотоксичности материала – изучение гемолитической активности. Тест на гемолиз основан на степени диссоциации эритролиза и гемоглобина при контакте материала с эритроцитами *in vitro*.

Гемосовместимость и тромборезистентность биоматериалов является одним из важнейших компонентов их биосовместимости. При контакте инородных материалов с кровью может происходить коагуляция или тромбообразование. Тромборезистентность, то есть способность биоматериала предотвращать образование тромбов является важной характеристикой биологической совместимости. Гемосовместимость, в свою очередь, является аспектом взаимодействия материала с кровью и может рассматриваться из нескольких точек зрения и зависеть от нескольких факторов, как химических, так и физических свойств материала.

Как следует из данных Таблицы 1, образцы групп **Bu[6]** и ДА+**Bu[6]** проявили гемолитическую активность, однако, однако не было выявлено статистически достоверных различий между образцами данной группы и отрицательным контролем ($p > 0,05$). Образцы остальных групп не проявили гемолитическую активность (Таблица 1). Возможно, отсутствие гемолитической активности у этих групп связано с высокой изначальной биосовместимостью диатомита, что подтверждается литературными данными [6].



Рис. 4 – СЭМ снимок образца Bu[6] + ДА, где красным квадратом выделен конгломерат ансамбля молекул Bu[6]

Таблица 1 – Уровень гемосовместимости образцов ДА и ДА+Bu[6]

№	Образец	% гемолиза
1	ДА	0
2	Bu[6]	0.2989±0.0017
3	ДА+Bu[6]	0.7971±0.0008
4	CTRL 100 %	100
5	CTRL 0 %	0

Примечание:

ДА – диатомит; Bu[6] – бамбус[6]урил; CTRL – контроль.

* – уровень гемолиза статистически значимо отличается от положительного контроля ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что уровень гемолиза контактирующих с внутренней средой организма биоматериалов не должен превышать 5 % [24]. Как следует из результатов проведенных экспериментов, ни один модифицированный Bu[6] образец диатомита не превышал данный уровень, поэтому можно заключить, что все изученные образцы являются гемосовместимыми.

Понижение уровня гемолиза при модификации образцов Bu[6] происходит вследствие изменения поверхностных свойств материала, таких как по-

верхностное натяжение, свободная поверхностная энергия, шероховатость и гидрофильность. При осаждении Bu[6] на поверхности пористых

материалов их заряд поверхности изменяется, становясь близким к аналогичному показателю крови. Адсорбция белков плазмы при этом уменьшается, что снижает тромбогенность и увеличивает гемосовместимость разработанных биокомпозитов.

Выводы. В ходе проведенных исследований были впервые были получены новые биокомпозиты на основе различных пористых соединений (диатомита) и перспективного макромолекулярного соединения – бамбус[6]урила. Полученные композиционные материалы Bu[6]+ ДА были охарактеризованы с помощью ИК- спектроскопии и СЭМ, для них определен гемолитический эффект, адсорбция белка плазмы на поверхности, проведена оценка ан-

тибактериальной активности материалов. Исследования показали, что бамбус[6]урил присутствует в материалах в виде конгломерата ансамбля молекул **Bu[6]**, что позволяет снизить адсорбцию белка из плазмы крови и увеличить гемосовместимость данных материалов. Полученные биокопозиты имеют

реальную перспективу для тонкой модуляции биологических эффектов посредством взаимодействия «гость-хозяин» на основе **Bu[6]**, закрепленного на подходящем носителе, что является предметом наших следующих сообщений.

Литература

1. Вихров С.П., Холомина Т.А., Бегун П.И., Афонин П.Н. Биомедицинское материаловедение. Учебное пособие для вузов/ Москва: Горячая линия - Телеком.- 2006. - 383 p.
2. Williams D. F. Tissue - biomaterial interactions // *Journal of Materials Science*. -1987.-Vol. 22. pp. 3421–3445.
3. Laurencin C. T. The biocompatibility and toxicity of degradable polymeric materials: implication for drug delivery/ C. T. Laurencin, H. Elgendy // *Site specific drug delivery*.-1994. -Vol. 12.-pp. 27- 46.
4. Mikos A. G. Host response to tissue engineered devices / A. G. Mikos, L. V. McIntire, J. M. Anderson, J. E. Babensee // *Advanced Drug Delivery Reviews*.-1998.- Vol. 33, № 1.- pp. 111-139.
5. Deanesly R. Testosterone / R. Deanesly, A. S. Parkes // *British Medical Journal*.- 1936.-Vol.1.- pp. 527-528.
6. A. Wolff, Diatomaceous earth, in: A. Wolff (Ed.), *Britannica Concise Encyclopedia*, Encyclopedia Britannica Inc.-Peru.- 2006
7. Evdokimova E.V., Matskan P.A., Mamontov G.V. MIL 100(Fe)/diatomite composite with hierarchical porous structure for sorption of volatile organic compounds. *Russian Journal of Physical Chemistry A*.- 2022.- V. 96, № 1. - pp. 171–178.
8. Sprynsky, M.; Pomastowski, P.; Hornowska, M.; Król, A.; Rafińska, K.; Buszewski, B. Naturally organic functionalized 3D biosilica from diatom microalgae. *Materials & Design* 2017, Vol. 132.- pp. 22-29.
9. Ghobara, M. M.; Ghobara, M. M.; Ghobara, M. M.; Mohamed, A. Diatomite in use: Nature, modifications, commercial applications and prospective trends. *Diatoms: Fundamentals and Applications*.- 2019.- pp. 471-509.
10. Marchenko, E.; Luchsheva, V.; Baigonakova, G.; Bakibaev, A.; Vorozhtsov, A. Functionalization of the Surface of Porous Nickel–Titanium Alloy with Macrocyclic Compounds. *Materials*.- 2022.- Vol. 16(1):66. doi: 10.3390/ma16010066.
11. Kolesnichenko I.V.; Eric V. Practical applications of supramolecular chemistry. *Anslyn. Chem. Soc. Rev.*- 2017.-Vol.46- pp. 2385-2390.
12. Lizal, T.; Sindelar, V. Bambusuril anion receptors. *J. Chem.* 2018.- Vol 58.- pp. 326 – 333.
13. Das, D.; Assaf, K. I.; Nau, W. M. Applications of cucurbiturils in medicinal chemistry and chemical biology. *Frontiers in chemistry*.- 2019.-Vol. 7.- pp. 619.
13. Bambusuril Anion Receptors Tomas Lizal[a] and Vladimir Sindelar, *Israel Journal of Chemistry*.- Vol. 58, Issue 3-4.- pp. 326-333.

References

1. Vihrov S.P., Holomina T.A., Begun P.I., Afonin P.N. Biomedicinskoe materialovedenie. Uchebnoe posobie dlja vuzov/ Moskva: Gorjachaja liniya - Telekom.- 2006. - 383 s. [In Russian]

2. Williams D. F. Tissue – biomaterial interactions // Journal of Materials Science. -1987.-Vol. 22. pp. 3421–3445.
3. Laurencin C. T. The biocompatibility and toxicity of degradable polymeric materials: implication for drug delivery/ C. T. Laurencin, H. Elgandy // Site specific drug delivery.-1994. -Vol. 12.-pp. 27 - 46.
4. Mikos A. G. Host response to tissue engineered devices / A. G. Mikos, L. V. McIntire, J. M. Anderson, J. E. Babensee // Advanced Drug Delivery Reviews.-1998.- Vol. 33,№ 1.- pp. 111-139.
5. Deanesly R. Testosterone / R. Deanesly, A. S. Parkes // British Medical Journal.- 1936.-Vol.1.- pp. 527-528.
6. A. Wolff, Diatomaceous earth, in: A. Wolff (Ed.), Britannica Concise Encyclopedia, Encyclopedia Britannica Inc.-Peru.- 2006
7. Evdokimova E.V., Matskan P.A., Mamontov G.V. MIL 100(Fe)/diatomite composite with hierarchical porous structure for sorption of volatile organic compounds. Russian Journal of Physical Chemistry A.- 2022.- V. 96, № 1. - pp. 171–178.
8. Sprynskyy, M.; Pomastowski, P.; Hornowska, M.; Król, A.; Rafińska, K.; Buszewski, B. Naturally organic functionalized 3D biosilica from diatom microalgae. Materials & Design 2017, Vol. 132.- pp. 22-29.
9. Ghobara, M. M.; Ghobara, M. M.; Ghobara, M. M.; Mohamed, A. Diatomite in use: Nature, modifications, commercial applications and prospective trends. Diatoms: Fundamentals and Applications.- 2019.- pp. 471-509.
10. Marchenko, E.; Luchsheva, V.; Baigonakova, G.; Bakibaev, A.; Vorozhtsov, A. Functionalization of the Surface of Porous Nickel–Titanium Alloy with Macrocyclic Compounds. Materials.- 2022.- Vol. 16(1):66. doi: 10.3390/ma16010066.
11. Kolesnichenko I.V.; Eric V. Practical applications of supramolecular chemistry. Anslын. Chem. Soc. Rev.- 2017.-Vol.46- pp. 2385-2390.
- Lizal, T.; Sindelar, V. Bambusuril anion receptors. J. Chem. 2018.- Vol 58.- pp. 326 – 333.
12. Das, D.; Assaf, K. I.; Nau, W. M. Applications of cucurbiturils in medicinal chemistry and chemical biology. Frontiers in chemistry.- 2019,-Vol. 7.- pp. 619.
13. Bambusuril Anion Receptors Tomas Lizal[a] and Vladimir Sindelar, Israel Journal of Chemistry.- Vol. 58, Issue 3-4.- pp. 326-333.

Сведения об авторах

Бакибаев А.А.- профессор, д.х.н., ведущий научный сотрудник НИ ТГУ, профессор кафедры органической химии, e-mail: bakibaev@mail.ru

Горбин С.И. - научный сотрудник НИ ТГУ, e-mail: gorbinsergey@gmail.com

Мальков В.С. - к.х.н., доцент НИ ТГУ, e-mail: malkov.tsu@yandex.ru

Ухов А.Э. - аспирант НИ ТГУ, e-mail: artyuhov1@gmail.com

Губанков А.А. - магистрант НИ ТГУ, e-mail: gubankov_a@mail.ru

Мурунтаев Д.А. -аспирант НИ ТГУ, e-mail: daniil_murun@hotmail.com

Information about authors

Bakibaev A.A. - Professor, Doctor of Chemical Sciences, Leading Researcher at NI TSU, Professor at the Department of Organic Chemistry, e-mail: bakibaev@mail.ru;

Gorbin S.I. - research fellow, National Research Tomsk State University, e-mail: gorbinsergey@gmail.com

Malkov V.S.- Ph.D., Associate Professor, National Research TSU, e-mail: malkov.tsu@yandex.ru;
Ukhov A.E. - graduate student of National Research Tomsk State University, e-mail: artyryxov1@gmail.com;
Gubankov A.A. - master's student, National Research TSU, e-mail: gubankov_a@mail.ru
Muruntaev D.A. - graduate student of National Research Tomsk State University, e-mail: daniil_murun@hotmail.com.