

**Tibbiyotda yetkazib beruvchi kalsiy fosfat nanozarrachalari****Zuxriddinov Biloliddin****1-kurs, Tibbiyot maktabi, Markaziy Osiyo universiteti, Toshkent, O'zbekiston**

Annotatsiya: Kalsiy fosfat nanozarralari biologik mosligi, biologik parchalanishi, foydali xususiyatlari va turli biologik moddalar va dorilar bilan mustahkam bog' hosil qilishi tufayli so'nggi o'n yilliklarda dori vositalarini yetkazib berish uchun ishlatilmoqda. Masalan, nuklein kislotalar (DNK, RNK va boshq.), oqsillar (albumin, immunoglobulinlar, osteokaltsin va boshq.) va dorilar (sisplatin, karboplatin, doksorubitsin va boshq.). So'nggi o'n yilliklarda kalsiy fosfat nanotashuvchilarini tayyorlashning sintetik usullari asosiy masala bo'lib kelgan. Nanotashuvchilarni sintez qilish uchun turli usullar, masalan, "flame-spray" piroliz, "sol-gel" sintezi va boshqalar joriy etilgan. Biroq, bu usullarning mahsuli sintez jarayonida ishlatilgan organik erituvchilar tufayli zaharli bo'lib ko'rinadi. Bundan tashqari, sintez jarayonida yuqori haroratni talab qiladigan muhit ishlatilgani sababli bu usullar ko'pgina biologik molekulalar uchun mos kelmagan. Muammo nam kimyo usuli ishlab chiqilgungacha davom etdi.

Nam kimyo sintezi suvli eritmada va xona haroratida amalga oshiriladi, bu esa uni biologik jihatdan mos, iqtisodiy jihatdan foydali va zaharsiz qiladi. Ushbu maqolada kalsiy fosfat nanozarrachalar haqida umumiy ma'lumot berish va yuqorida keltirilgan sintetik usullarga qisqacha kirish ma'lumotlarini taqdim etishni maqsad qiladi. Shuning uchun ushbu maqolada so'nggi bir necha o'n yillikda ishlab chiqilgan dori vositalarini qamrab olish usullarining bir nechta tasnifini keltiradi. Bundan tashqari, turli tarkibga ega kalsiy fosfat nanozarrachalari va ularning tibbiyotdagi qo'llanilishidagi farqlar ko'rib chiqiladi. Unda dorilar yoki biologik molekulalar bilan yuklangan nanoyetkazuvchilarning ta'sir mexanizmi haqidagi qisqa kirish bilan yakunlanadi.

Kalit so'zlar. Kalsiy fosfat nanozarrachalari, "flame-spray" piroliz, "sol-gel" sintezi, ho'l kimyo sintezi.

1. Kirish. Nanozarra 1 dan 100 nm gacha bo'lgan kichik o'lchamdagi material deb ataladi. Ular turli kimyoviy va fizik xususiyatlarga ega bo'lganligi sababli, ko'plab fan sohalarida o'rganish obyekti bo'lib qolgan. Nanozarralarning yuzaga-hajm nisbati, eruvchanlik, erish nuqtasi va hokazo xususiyatlari katta hajmli moddalar bilan solishtirganda zarracha o'lchamiga bog'liq. Tibbiyot sohasida nanozarralarning vazifalaridan biri moddalarni maqsadli joyga yetkazish va ularning maqsadsiz hujayra yoki to'qimalarga ta'sirini bartaraf etishdir. Nanozarralar tomonidan tashiladigan moddalarning eruvchanligi ortishi ularning asosiy afzalligidir. Bundan tashqari, dori maqsadli hujayralar yoki to'qimalar bilan bog'langach, uning ta'sirini boshlash uchun retseptorlarni biriktirish imkoniyati muhim ahamiyatga ega.

Ma'lum bir birikmalarni sintez qilish yoki tabiatdan ajratib olish bo'yicha bir nechta urinishlar amalga oshirildi. Har bir holatda o'ziga xos afzalliklar hamda kamchiliklar mavjud edi. Masalan,



siklodekstrinlar – shakar asosli siklik molekulalar – dorivor moddalarni ichki bo‘shlig‘iga mahkam ushlab turishga kuchli moyillik va yuqori eruvchanlikka ega [1]. Bundan tashqari, shakar asosidagi molekulalar ma’lum retseptorlarga biriktirish uchun osongina o‘zgartirilishi mumkin. Boshqa tomondan, siklodekstrinlarning biologik parchalanuvchanligi juda past va ularning ichki bo‘shliq hajmi nisbatan kichik molekulalar uchun mos emas. Kaltsiy fosfat asosidagi nanoyetkazuvchilar zamonaviy dori tashuvchi vositalarning biologik parchalanuvchanligi, bioqo‘shiluvchanligi va iqtisodiy samaradorligini yengib o‘tish maqsadida joriy etilgan. Kaltsiy fosfat suyak va tishlarning tarkibiy qismi bo‘lib, bu kaltsiy fosfatga asoslangan dori tashuvchilarni organizmda parchalanuvchi qiladi. Kaltsiy fosfatga asoslangan nanotashuvchilar yuqori darajada biologik mos keluvchan bo‘lib, ular neytral pH (masalan, qon aylanishida) sharoitida barqaror, ammo past pH sharoitida hujayralar ichida oson eriydi.

Ushbu tahlil kalsiy fosfat nanohujayralarini dori tashuvchi vosita sifatida yoritadi. Avvalo, nanohujayralarni sintez qilishning turli usullari hamda dorini qamrab olish usullari muhokama qilinadi. Bundan tashqari, nanohujayralar xususiyatlari va ularning turli muhitlardagi barqarorligi ko‘rib chiqiladi. Nihoyat, dorining mexanizmi muhokama qilindi va uni dori dizaynida qo‘llash imkoniyati ko‘rib chiqiladi. Ushbu tahlilda dorini tayyorlash va uning mexanizmiga ta’siri bo‘yicha aniq tushuncha berishni maqsad qilgan.

2. Kalsiy fosfat nanozarrachalarini sintetik tayyorlash usullari va xususiyatlari.

2.1. Kalsiy fosfat nanozarrachalarini sintez qilishdagi muvaffaqiyatsiz urinishlar.

Umuman olganda, kalsiy fosfat sintezi mahsulotning kutilgan o‘lchami va shakliga erishish uchun reaksiya muhitining harorati, reagentlarning molyar nisbati, reaksiya vaqti va erituvchi orqali nanozarrachalar hosil bo‘lishini yuqori darajada nazorat qilishni talab etadi. Masalan, sintez uchun “sol-gel” kimyosi, alanga-purkash pirolizi, qattiq jism reaksiyalari va boshqalar kabi usullar qo‘llaniladi. “Sol-gel” sintezi kalsiy va fosfat manbalarining metall implantlarga reaksiyasiga asoslangan [2]. Mahsulotning tabiati gidrofob, yuqori eruvchan nanorodlar bo‘lib, ular ligandlar bilan qoplanishi mumkin. “Flame-spray” pirolizi keng ko‘lamli sintez uchun tanlangan [3]. Usul dastlabki moddalarning yuqori haroratda alangada reaksiyaga kirishib, nanozarrachalar hosil qilishiga asoslangan. Sintez uchun qo‘llanilgan muhit zarrachalarning o‘lchami va shakli ustidan ma’lum darajada nazoratni ta’minlasa-da, zarrachalarning qaytmas aglomeratsiyasi, sintez jarayonida dori vositalarini biriktirishning qiyinligi, erituvchilarning zaharliligi va tozalashning qiyinligi reaktivlarga nisbatan dori vositasining biyosimilatsion xususiyatlarini sezilarli darajada pasaytiradi. Ammo bu usullar tibbiyot sohasida foydasiz emas. Masalan, ular suyak va tish implantatlarida strukturaviy biomateriallar sifatida ishlatiladi.

2.2 Kaltsiy fosfat nanokristallarini sintez qilish uchun nam kimyo usuli.



Nam kimyo usuli nanoyetkazuvchilarning zaharliligi va begona aralashmalarini bartaraf etish uchun kiritilgan [4]. Nam kimyo usuli kaltsiy fosfat nanokristallari kabi nanostrukturali materiallarni sintez qilish uchun kimyoviy usuldir. Ushbu usul yuqori haroratni doimiy saqlash uchun qimmatbaho uskuna talab qiladigan yuqorida muhokama qilingan usullardan ko'ra iqtisodiy jihatdan samaraliroq va soddadir. Nam kimyoviy sintezni takomillashtirish usullaridan biri kopresipitatsiya usulidir. Ushbu usulda taxminan 20 soniya davomida CaCl_2 eritmasi bufer ($\text{pH} = 7.5$) muhitida organik/noorganik regulyatorlar, stabilizatorlar va Na_3PO_4 saqlovchi boshqa eritmaga pipetka yordamida quyiladi. Masalan, Kazunori Kataoka va boshq. [5,6] gibrid kaltsiy fosfat nanotashuvchisini sintez qilgan. Nanotashuvchi tizimi kaltsiy fosfat, polietilenglikol (PEG) va zaryad konversiyasi polimeri (CCP)dan iborat. Ushbu usulning soddaligiga qaramay, TEM (transmission elektron mikroskopiyasi) sintez qilingan nanozarralarning taxminan 40 nm o'lchamli va nisbatan bir xil shakl va o'lchamga ega ekanligini ko'rsatdi [5]. Bu katta biomolekulalarga biriktirilgan nanozarrachalarni o'z ichiga olgan dorilarni tayyorlashga va sintez jarayonida past harorat sharoitlari tufayli ushbu biomolekulalarning denaturatsiyasining oldini olishga imkon beradi.

3. Kaltsiy fosfat nanozarralariga asoslangan dori ishlab chiqish.

3.1. Kaltsiy fosfat nanozarralarining xususiyatlarini aniqlash.

Kaltsiy fosfat nanozarralarining xususiyatlari materiallar nisbatiga sezilarli darajada bog'liq. Materiallar nisbatini saqlash dorining maqsadli joylarini tanlashda muhim ahamiyatga ega. Dori og'iz orqali qabul qilinishi va qon bilan ta'sirlashishi nazarda tutilsa, u oshqozonda ($\text{pH} = 1,0-3,0$) barqaror, lekin qonda ($\text{pH} = 7,3-7,5$) barqaror bo'lmasligi kerak. Bir nechta nanozarrachalar va ularning pH barqarorlik diapazoni 1-jadvalda keltirilgan. Ca/P mol nisbat pH barqarorlik diapazoniga to'g'ridan-to'g'ri proporsional ekanligi ko'rinadi. Masalan, MCPM ($\text{Ca/P} = 0,5$) $\text{pH} = 0,0-2,0$ da barqaror, HAp ($\text{Ca/P} = 1,67$) esa $\text{pH} = 9,5-12,0$ da barqaror. Hozirgi nanozarrachalar quyidagi reaksiya yordamida NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , Na_3PO_4 va CaCl_2 dan tayyorlanadi:



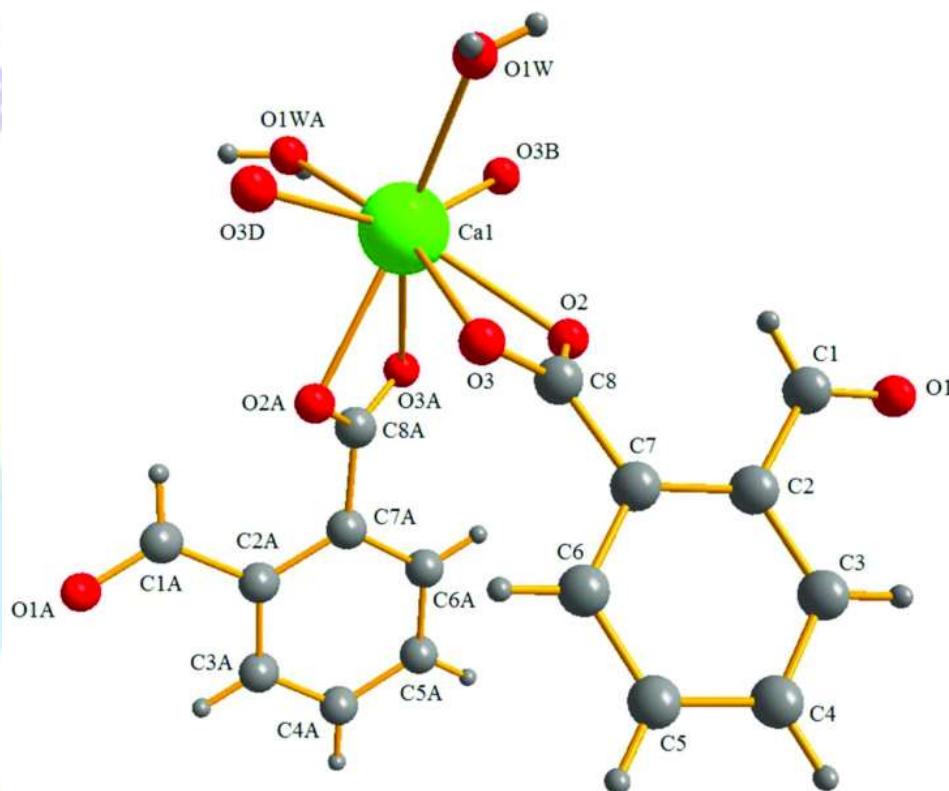
Jadval 1. pH barqarorligiga Ca/P molyar nisbati bog'liqligi [7].

Ca/P molyar nisbat	Nomi	Formula	pH barqarorlik diapazoni
0.5	MCPM	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.0-2.0
1.0	DCPA	CaHPO_4	2.0-5.5
1.0	DCPD	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2.0-6.0
1.3	OCP	$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	5.5-7.0
1.2-2.2	ACP	$\text{Ca}_x\text{H}_y(\text{PO}_4)_z \cdot n\text{H}_2\text{O}$ $n=3-4.5$	5.0-12.0
1.5-1.67	CDHAp	$\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$	6.5-9.5
		($0 < x < 2$)	
1.67	HAp	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	9.5-12.0

3.2. Dori moddasining kaltsiy fosfat nanozarralariga birikishi.



Dori moddasining nanotashuvchilarga birikishining asosini Ca^{2+} ion bilan dorining ligand sifatida xizmat qilishi mumkin bo'lgan funksional guruhlar o'rtasidagi ion bog'lanish hosil bo'lishi tashkil etadi, bu 1-rasmda ko'rsatilgan. Biologik birikmalarda keng tarqalgan funksional guruhlar fosfat guruhi ($-\text{PO}_3\text{H}-$, nuklein kislotalar), karboksil guruhi ($-\text{COOH}$, gormonlar), aminoguruh ($-\text{NH}_2$, oqsillar) va boshqalar kiradi. Biroq, nanozarralar atrofidagi qo'shimcha ionlar zarralarning aglomeratsiyasiga yoki erishiga olib kelishi mumkin. Shuning uchun nazariy jihatdan mumkin bo'lgan biomolekulalar mumkin bo'lgan xatoliklar uchun tekshirilishi kerak. Kamchiliklarga qaramay, kalsiy fosfat nanotashuvchilari yuzani funksionalizatsiya qilish uchun mosdek ko'rinadi, bu esa kutilgan terapevtik ta'sirga erishish uchun zarurdir.



1-rasm. Nanotashuvchilarning Ca^{2+} ionlari bilan turli biologik molekular o'rtasidagi ion bog'lanishining illyustratsiyasi [9].

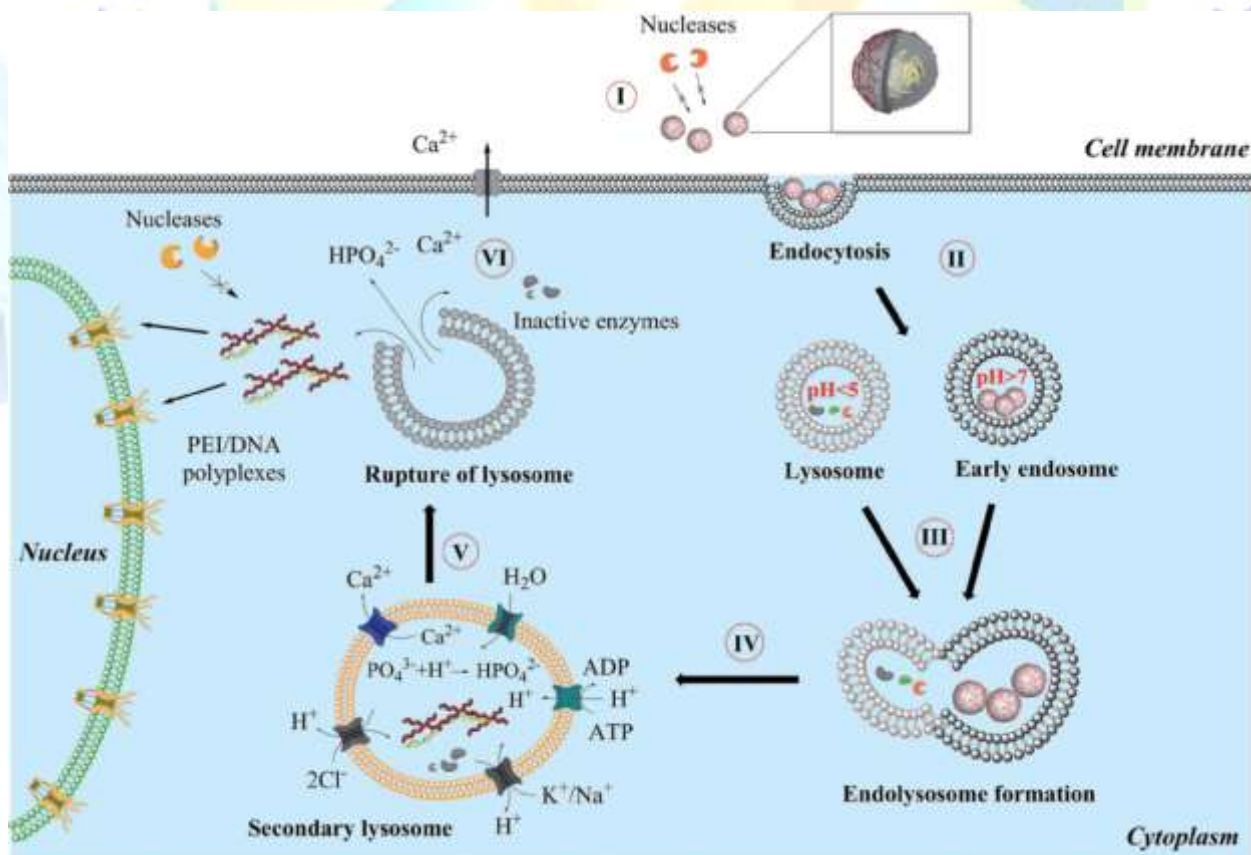
Nanotashuvchida dorilarni qamrab olishning turli usullari to'rtta asosiy guruhga tasniflandi va bu usullarning illyustratsiyasi 2-rasmda ko'rsatilgan: (1) "Mix-CaP"ni tayyorlash uchun Ca^{2+} , PO_4^{3-} suvli eritmalar va dori yoki nuklein kislota tezda aralashtirildi. Mahsulot ichki bo'shliqlarda dori va nuklein kislotalarni o'z ichiga olgan kalsiy fosfat nanozarrachalari hisoblanadi; (2) "Mix-CaP" mahsulot avvalo boshlang'ich nuqta sifatida tayyorlanadi. Keyin boshqa moddalar nanozarrachalarning yuzasiga "Polymer Shell" yoki "Lipid Shell" bilan qoplanadi. Mahsulot qo'shimcha tashqi qatlam bilan qoplanadi, uni retseptorlar yoki antigenlar bilan o'zgartirish mumkin; (3) "Multi-Layer" usuli Ca^{2+} va PO_4^{3-} ni bir necha marta cho'ktirishni o'z ichiga oladi. Mahsulot turli usullarda o'zgartirilishi mumkin bo'lgan bir nechta



qatlamga ega; (4) "CaP-Shell" usuli dori molekularini o'z ichiga olgan tayyorlangan yadroga Ca^{2+} va PO_4^{3-} -ni cho'ktirishni o'z ichiga oladi. Bundan tashqari, murakkab nanotashuvchilarni tayyorlash uchun ushbu usulni boshqa usullar bilan birlashtirish ham mumkin.

3.3. Kaltsiy fosfat nanozarralarining tibbiy qo'llanilishi.

Dorivor molekular bilan yuklangan nanotashuvchilarning asosiy qo'llanilish sohalari saraton hujayralari, jigar hujayralari va suyak to'qimalarini nishonga olishdan iborat. Biroq, nanotashuvchilar epitel hujayralar, neyronlar va boshqalarni ham nishonga olgan holatlar bo'lgan. Hujayralarga kirishning asosiy mexanizmi endotsitoz bo'lib, undan keyin dorivor modda nanotashuvchidan hujayra muhitiga ajralib chiqishgacha bir nechta bosqichlar amalga oshiriladi. Avvalo, nanotashuvchi hujayra ichiga kirishni boshlash uchun maqsadli manzilga yetib borishi kerak. Keyinchalik, nanotashuvchi endotsitoz orqali hujayraga kiradi va lizosomaga yo'nala boshlaydi. Lizosom nanotashuvchini o'z ichiga olgan endosom bilan birlashadi va lizosom ichidagi past pH tufayli nanotashuvchilarning parchalanishini boshlaydi, natijada dori ajralib chiqadi. Ortiqcha Ca^{2+} va HPO_4^{2-} ionlari lizosom ichida osmotik bosim hosil qilib, lizosomni yorilishiga olib keladi. Natijada dori moddalari, Ca^{2+} va HPO_4^{2-} ionlari hujayra tomonidan iste'mol qilinadi yoki ortiqcha ionlar nasos yordamida chiqarib yuboriladi [8].



2-rasm. Nanotashuvchilarning hujayra ichiga kirishi illyustratsiyasi [7].

4. Chegaralar va kelajakdagi yo'nalishlar.



Umuman olganda, kalsiy fosfat nanotashuvchilari avval muhokama qilingan sabablarga ko'ra dori yetkazib berishda juda foydalidir. Biroq, ular kimyoviy xususiyatlari tufayli ba'zi cheklovlariga ega. Birinchidan, kalsiy fosfat nanotashuvchisiga asoslangan dorilarni doimiy qabul qilish maqsad hujayralarida va qon oqimida Ca^{2+} va HPO_4^{2-} ionlarining konsentratsiyasini sezilarli darajada oshiradi. Qon oqimidagi Ca^{2+} ionlarining yuqori konsentratsiyasi yurak ritmiga ta'sir etib, bradikardiya (sekin yurak urishi), ventrikulyar aritmiyalar (takrorlanuvchi bo'limlarsiz yurak urishi) va boshqalarni keltirib chiqaradi. Ikkinchidan, fiziologik eritmalarda kalsiy fosfat nanotashuvchilarining turg'un aglomeratsiyasi ularning hujayralarga singdirilishiga to'sqinlik qiladi. Kalsiy fosfat nanotashuvchilarning konsentratsiyasini kamaytirish orqali aglomeratsiyani kamaytirish bo'yicha o'tkazilgan sinovlar dori samaradorligining pasayishiga olib keladi. Bundan tashqari, nanotashuvchilarning o'lcham nisbati va oqsil molekullari (retseptorlar, antigenlar va boshqalar) sababli ular oqsil molekullarini bog'lash qobiliyati past bo'ladi. Dorining dozasi oshirilishi bo'yicha mumkin bo'lgan yechim esa avval aytib o'tilgan kamchilikni keltirib chiqaradi. Nihoyat, kalsiy fosfat nanotashuvchilari organizmning immun tizimi (makrofaglar, jigar, taloq) tomonidan oson aniqlanib, hujumga uchraydi. Bu dorining maqsadi hujayralariga yetib borish samaradorligini pasaytiradi va qondagi faol doza muddatini qisqartiradi.

Kalsiy fosfat nanotashuvchilarining kelajakdagi yo'nalishi dorilarni immunitet tizimi tomonidan aniqlanmasdan kutilayotgan manzilga yetkazish uchun dizayn qilish bilan bog'liq. Bu terapiyaning yuqori samaradorligini saqlagan holda dorining past dozada qo'llanilishiga imkon beradi. Ehtimol, zaharlarning sog'lom hujayralarga hujum qilish ehtimoli yo'q qilinishini hisobga olib, saraton terapiyasi shu yo'nalishlardan biridir.

5. Xulosa.

Insoniyat tarixida nanozarralar oldingi davrlarga o'xshash tarkibga ega bo'lgan yagona davr materiali hisoblanadi. Katta hajmli va nanoo'lchamli materiallar o'rtasidagi farq turli xususiyatlarda namoyon bo'ladi. Bu hodisa materialshunos olimlarga turli moddalar nanozarralarini sintez qilish uchun ko'plab imkoniyatlar yaratdi. Nanozarralarning muvaffaqiyatli misollaridan biri ushbu maqolada muhokama qilingan kalsiy fosfat nanozarralaridir. Kalsiy fosfat nanozarrachalarini sintez qilish bo'yicha bir nechta urinishlar bo'lgan, ammo organik erituvchilarning qo'llanilishi tufayli mahsulot zaharli bo'lib chiqqan. Bundan tashqari, bu usullar doimiy yuqori haroratni talab qilgani uchun qimmatga tushgan. Biroq, nam kimyo sintezi kashf etilgach, bu muammo hal qilindi. U xona haroratida suvli eritmada amalga oshiriladi. Nam kimyo usuli turli xil kalsiy fosfat nanozarrachalarini sintez qilish uchun qo'llanilgan. Keyinchalik, ularning xususiyatlari dori-darmon dizayni uchun mos nanozarrachalarni aniqlash maqsadida o'rganilgan.



Dori dizayni kutilayotgan ta'sirga erishish uchun mos nanozarracha va uning mexanizmini izlashdan boshlanadi. Masalan, ACP nuklein kislotani tashish uchun ishlatilishi mumkin, chunki u faqat nanozarracha hujayra ichidagi lizozomlarga yetib borgach, past pH tufayli parchalanadi. Shuning uchun uning mazmuni sitoplazmaga chiqariladi va hujayra/yadro tomonidan iste'mol qilinadi. Keyin dori moddalarini nanozarrachalarga yuklash bosqichi keladi. Dori moddalarini joylashtirishning bir nechta sinflari mavjud bo'lib, ular dori moddalarini qamrab turish hamda retseptor/antigenlarga biriktirish uchun ishlatilishi mumkin.

Adabiyotlar.

1. Santamaria, C. M., Woodruff, A., Yang, R., & Kohane, D. S. (2017). Drug delivery systems for prolonged duration local anesthesia. *Materials Today*, 20(1), 22-31.
2. Beigoli, S., Hekmat, A., Farzanegan, F., & Darroudi, M. (2022). Sol-gel synthesis of amorphous calcium phosphate nanoparticles in brown rice substrate and assessment of their cytotoxicity and antimicrobial activities. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 12(1), 77.
3. Cho, J. S., Ko, Y. N., Koo, H. Y., & Kang, Y. C. (2010). Synthesis of nano-sized biphasic calcium phosphate ceramics with spherical shape by flame spray pyrolysis. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 21(4), 1143-1149.
4. Javid-Naderi, M. J., Valizadeh, N., Banimohamad-Shotorbani, B., Shahgolzari, M., Shayegh, F., Maleki-baladi, R., ... & Fathi-karkan, S. (2023). Exploring the biomedical potential of iron vanadate nanoparticles: a comprehensive review. *Inorganic Chemistry Communications*, 157, 111423.
5. Pittella, F., Cabral, H., Maeda, Y., Mi, P., Watanabe, S., Takemoto, H., ... & Kataoka, K. (2014). Systemic siRNA delivery to a spontaneous pancreatic tumor model in transgenic mice by PEGylated calcium phosphate hybrid micelles. *Journal of controlled release*, 178, 18-24.
6. Pittella, F., Zhang, M., Lee, Y., Kim, H. J., Tockary, T., Osada, K., ... & Kataoka, K. (2011). Enhanced endosomal escape of siRNA-incorporating hybrid nanoparticles from calcium phosphate and PEG-block charge-conversional polymer for efficient gene knockdown with negligible cytotoxicity. *Biomaterials*, 32(11), 3106-3114.
7. Qiu, C., Wu, Y., Guo, Q., Shi, Q., Zhang, J., Meng, Y., ... & Wang, J. (2022). Preparation and application of calcium phosphate nanocarriers in drug delivery. *Materials Today Bio*, 17, 100501.
8. Neuhaus, B., Tosun, B., Rotan, O., Frede, A., Westendorf, A. M., & Eppel, M. (2016). Nanoparticles as transfection agents: a comprehensive study with ten different cell lines. *Rsc Advances*, 6(22), 18102-18112.
9. Tai, X. S., Guo, Q. Q., Li, P. F., & Liu, L. L. (2018). A Ca (II) coordination polymer of 2-carboxybenzaldehyde: Synthesis, crystal structure, and catalytic activity in oxidation of benzyl alcohol. *Crystals*, 8(4), 150.