

УДК 544.7

## ВЛИЯНИЕ ФОРМЫ МАГНИТНЫХ АКТУАТОРОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРОМБОЛИЗИСА В ПОТОКЕ

**Горшкова М.Н.** (Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, г. Санкт-Петербург)

**Научный руководитель – к.б.н. А.Ю. Прилепский**

(Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, г. Санкт-Петербург)

В данной работе мы проводим систематическое изучение поведения магнитных актуаторов различных форм в потоке и оцениваем эффективность доставки тромболитика в терминах сорбции белка.

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания - причина смерти номер один во всем мире. Большинство смертельных случаев, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловлены тромбозом - образованием сгустков крови внутри кровеносных сосудов. В настоящее время для удаления тромбов используются хирургические методы или терапия специальными тромболитическими ферментами. Хирургический подход имеет множество противопоказаний, тяжелые последствия для пациента и длительный период восстановления после операции. Менее инвазивным методом является тромболитическая ферментная терапия, но она также имеет ряд недостатков. Например, тромболитические агенты быстро теряют свою активность в организме, инактивируются ингибиторами активаторов плазминогена, также высока вероятность кровотечения из-за не локализованного действия лекарственного средства.

Для решения вышеупомянутых проблем необходимо найти способ снижения дозы тромболитических агентов и обеспечить локализацию эффекта лизиса. Для этих задач разрабатываются новые наноструктурные тромболитики с магнитной регуляцией - магнитные актуаторы. Магнитные актуаторы способны не только доставлять тромболитический фермент в зону окклюзии, но и выполнять механическое разрушение фибриновых нитей под действием переменного магнитного поля.

Целью нашего исследования было смоделировать физику движения крови в сосудах и изучить тромболитическую активность магнитных актуаторов в данном потоке. Наличие потока может влиять на поведение частиц и соответственно на скорость растворения модельного тромба. Основными задачами данного исследования было изучение влияния магнитных актуаторов различных форм на скорость тромболиза в условиях потока и исследование эффективности доставки тромболитика в зависимости от формы частиц.

**Основная часть.** В нашей лаборатории были синтезированы три типа суперпарамагнитных частиц различной формы и размерности: сферические наночастицы магнетита диаметром 10 нм (0Д), частицы в форме цепочек длиной до 11 мкм (1Д) и частицы в виде пластинок диаметром 250 нм (2Д). Частицы были охарактеризованы комплексом физико-химических методов. По данным рентгеноструктурного анализа основная фаза для всех частиц магнетит (100%, 70% и 100%, соответственно). Намагниченность насыщения для частиц составила 70, 115 и 50 Ам<sup>2</sup>/кг, соответственно. Высокие значения намагниченности для 1Д частиц обусловлены наличием 8% железа в составе.

Для решения первой задачи, была смоделирована проточная система на основе полидиметилсилоксановых (ПДМС) каналов диаметром 1 мм. Скорость потока (2 мл/мин) была выбрана на основе скорости сдвига в венах, которая составляет 15-200с<sup>-1</sup> и может увеличиваться до 10000с<sup>-1</sup> в случае тромбоза. В нашем случае скорость сдвига составляла

приблизительно  $340\text{с}^{-1}$ . В качестве тромболитического фермента была выбрана альтеплаза, широко используемый в клинической практике рекомбинантный активатор плазминогена. Данный фермент активирует превращение плазминогена в плазмин и имеет высокое сродство к фибрину. Модельный тромб получали смешивая плазму крови здоровых доноров с тромбином в пропорции 1:1. Сформированный тромб помещали в просвет канала, для предотвращения его движения использовали нейлоновый фильтр. Эксперимент с тромболизом производили в течении 30 минут. Изучали действие только тромболитика, частиц с тромболитиком под действием переменного магнитного поля и без него.

Было установлено, что 0Д частицы и 2Д частицы снижали эффективность тромболиза в переменном магнитном поле (на  $25\pm 11\%$  и  $14\pm 3\%$ , соответственно) и без него (на  $63\pm 3\%$  и  $42\pm 11\%$ , соответственно). При наличии переменного магнитного поля эффективность тромболиза в присутствии 1Д частиц увеличивалась на  $29\pm 7\%$ , в отсутствие поля - снижалась на  $24\pm 6\%$ . Увеличение эффективности тромболиза в присутствии 1Д частиц и переменного магнитного поля позволяет предположить, что лизис тромба в данном случае ускоряется за счет механического разрушения сгустка. Такое механическое воздействие может быть вызвано частицами и их агрегатами, которые застревают в сгустке при прохождении около границы сгустка.

Решением второй задачи исследования, связанной с эффективностью доставки тромболитика, может служить оценка изменения концентрации белков в плазме крови в присутствии исследуемых частиц. Мы предполагаем, что повышение эффективности доставки лекарственного средства можно связать со способностью частиц адсорбировать белок на поверхности. Для решения данной задачи был проведен эксперимент по определению изменения концентрации общего белка в плазме крови в присутствии исследуемых актуаторов. В 100 мкл нормальной человеческой плазмы добавляли по 1 мг частиц каждого вида и инкубировали в течение 60 минут при температуре  $37^\circ\text{C}$ . Концентрация общего белка определялась фотометрически при длине волны 540 нм. Данные полученные в эксперименте говорят о незначительном снижении концентрации белка при добавлении 0Д и 2Д частиц в плазму, при этом наибольшее изменение концентрации отмечено у 1Д актуаторов ( $25\pm 8\%$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что у 1Д актуаторов может наблюдаться эффект массопереноса тромболитика, влияющий на их эффективность.

**Выводы.** По результатам проделанной работы можно сделать выводы о том, что необходимо исследовать частицы для медицинского применения, не только в зависимости от их химических свойств, но и в зависимости от формы, так как именно форма частиц может обуславливать эффекты возникающие в реальных физиологических условиях. Эксперименты в условиях потока показали улучшение эффективности тромболиза при использовании 1Д частиц и переменного магнитного поля. Данные результаты могут свидетельствовать о перспективности дальнейшего изучения данных магнитных актуаторов для тромболитического применения.

Горшкова М.Н. (автор)

Подпись

Прилепский А.Ю. (научный руководитель)

Подпись