

Синтез и характеристика композитных протеиновых магнитоуправляемых наноконтейнеров с гемостатическим препаратом.

А.Н. Щекина, Е.Я. Анастасова (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)

Одной из наиболее остро выраженных проблем в хирургической практике уже долгие годы является проблема снижения кровопотери во время операций. Основные трудности при разработке новых препаратов, предназначенных для прекращения кровотечений, связаны с необходимостью местного применения гемостатических агентов, их низкой токсичностью для окружающих тканей и отсутствием побочных эффектов. Работы по созданию местных гемостатических средств ведутся довольно давно, и в настоящее время существует несколько типов лекарственных веществ, которые используются в качестве местных гемостатических препаратов. К таковым можно отнести гемостатические губки, раневые покрытия с различными веществами и поверхностно применяемые вещества, такие как тромбин.

Среди внутривенных средств доставки существует только небольшая группа антифибринолитических препаратов, включающих ϵ -аминокапроновую и транексамовую кислоты. Среди серьезных побочных эффектов этих лекарств при внутривенном введении - значительно повышенная вероятность тромбоза, поэтому их применение ограничивается такими серьезными состояниями, как геморрагический синдром, осложненный аборт, операции на органах с высокой васкуляризацией.

В данной работе мы впервые предлагаем подход для создания наноформулированной формы ϵ -аминокапроновой кислоты с возможностью управления магнитным полем на основе альбуминовых наноконтейнеров (НК) со встроенными наночастицами магнетита (МГ). В данной форме гемостатический препарат может применяться локально, без воздействия на весь организм.

Разработанный нами метод синтеза относительно прост и позволяет получать магнитоконтролируемые НК, обеспечивающие высвобождение лекарственного вещества в течение 48 часов.

Альбуминовые наночастицы долгое время используются как потенциальная биосовместимая платформа для доставки лекарственных препаратов в организме. Методы их синтеза стандартны, и представляют собой сочетание метода десольватации и дальнейшей стабилизации наночастиц путем сшивания, однако используемые при этом вещества обладают цитотоксичностью и полученные частицы характеризуются чрезвычайной полидисперсностью, что делает их непригодными для использования как внутривенного средства.

В данном исследовании альбуминовые НК были синтезированы методом десольватации из бычьего сывороточного альбумина (БСА) с использованием метанола без какого-либо дополнительного сшивания. Полиэтиленгликоль (ПЭГ) использовали в качестве стабилизирующего агента и для контроля размера. Определение характеристик наноконтейнеров осуществлялось с помощью просвечивающей и сканирующей электронной микроскопии, динамического рассеяния света, рентгеновской дифракции и FTIR-спектроскопии. Цитотоксичность оценивали с использованием МТТ-теста. Высвобождение загруженного вещества из НК измеряли спектрофотометрически с использованием родамина В в качестве модельной молекулы. Гемостатическую активность оценивали, анализируя

кривую лизиса и образования тромба (CloFAL), а способность к магнитоуправлению оценивали с использованием проточной установки.

Полученные в ходе исследовательской работы НК имели средний размер 186 ± 24 нм, и в свою очередь состояли из более мелких структурных блоков - наночастиц со средним размером в диапазоне от 10 до 20 нм. Наноконтейнеры были стабилизированы оболочкой ПЭГ с размером 6-10 нм. Было показано, что НК полностью не цитотоксичны в концентрациях до 8 мг БСА / мл. Абсорбционная емкость составила около 36%, в то время как релиз в течение первого дня был 17%. Анализ кривой CloFAL показал способность НК успешно ингибировать лизис тромба, и способность к магнитоуправлению была подтверждена в условиях проточной системы.

Таким образом, полученные в ходе работы наноконтейнеры отличались малыми размерами и высокой агрегационной стабильностью, в тоже время их структурная устойчивость обеспечивала релиз загруженного вещества в течение двух дней. НК легко и быстро управляются магнитным полем и накапливаются в заданном месте в течение 5 минут даже в условиях быстрого потока жидкости. Мы предполагаем, что данная система может успешно использоваться для доставки других веществ категории малых молекул.

Заведующий кафедрой ХБК: _____ Виноградов В.В.
Научный руководитель: _____ Прилепский А.Ю.
Автор: _____ Щекина А.Н.
Автор: _____ Анастасова Е.Я