

## **Краткий отчет по выполнению темы государственного задания**

**Тема:** Разработка лекарственных препаратов направленной доставки лекарственных средств на неорганических носителях для лечения ишемии миокарда.

### **Исполнители:**

Д. м. н., руководитель института экспериментальной медицины М. М. Галагудза,  
к. т. н., зав. НИЛ нанотехнологий Д. В. Королев,  
к. м. н., ст. н. с. НИЛ метаболизма миокарда Д. Л. Сонин,  
д. м. н., вед. н. с. НИЛ нанотехнологий С. Г. Журавский,  
к. х. н., ст. н. с. НИЛ нанотехнологий В. Н. Постнов,  
к. т. н., ст. н. с. НИЛ нанотехнологий В. Б. Осташев,  
мл. н. с. НИЛ нанотехнологий, Е. Б. Наумышева,  
мл. н. с. НИЛ метаболизма миокарда И. В. Александров,  
к. х. н., мл. н. с. НИЛ метаболизма миокарда Н. В. Евреинова,  
лаб.-иссл. НИЛ нанотехнологий И. С. Усков,  
лаб.-иссл. НИЛ нанотехнологий Ю. Н. Григорова.

### **Соисполнители:**

ООО «БиоМедСистем»

**Цель работы** — разработка способов направленной доставки лекарственных препаратов из группы кардиопротекторов в ишемизированную сердечную мышцу с использованием нанотехнологий.

### **Основные результаты**

Отработаны методы функционализации кремнеземных наночастиц. При отработке методов функционализации выбраны молекулы-спейсеры, и отработаны методы синтеза соединений «наночастица – спейсер – целевой агент». Проведен синтез кремнеземных наночастиц, модифицированных целевыми агентами. Для различных стадий синтеза разработаны методы контроля параметров.

Проведены исследования биораспределения наночастиц. При этом в качестве флуорофоров выбраны флуоресцеин натрия и индоцианин зеленый. Полученные данные позволяют рекомендовать использование инфракрасных флуорофоров для флуоресцентной маркировки наночастиц и исследования их биораспределения. Отработанная методика может использоваться для контроля направленной доставки лекарственных препаратов в пораженные ткани.

Результаты экспериментов показывают повышенное содержание наночастиц кремния в образцах сердечной мышцы, взятых у животных, подвергшихся ишемии-реперфузии миокарда. Полученные данные подтверждают гипотезу о возможности использования пассивной направленной доставки для адресной доставки лекарственных препаратов в ишемизированный миокард.

Пассивная направленная доставка обеспечивает усиление инфаркт-лимитирующего эффекта аденоцина, адсорбированного на поверхности наночастиц кремнезема.

Показано отсутствие каких-либо негативных эффектов внутривенной инфузии суспензии наночастиц кремнезема на показатели системной гемодинамики, а также отсутствие хронической токсичности.

Показана хорошая биодеградируемость кремнеземных носителей как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*.

Разработана методика синтеза биоксидных магнитных наночастиц  $ZrO_2 \times Fe_3O_4$ .

Исследованы физико-химические свойства биоксидных магнитных наночастиц. Разработана методика стабилизации в водных растворах биоксидных магнитных наночастиц. Исследована биосовместимость магнитных наночастиц и влияние их на уровень гемоглобина в крови лабораторных животных.

Отработана методика адресной доставки препаратов при помощи МНЧ.

Разработана модель активной направленной доставки лекарственных препаратов в пораженный миокард.

Сделан анализ литературы по свойствам направляющего лиганда - аннексина V. Предложены и проанализированы методы получения направляющего лиганды - аннексина V.

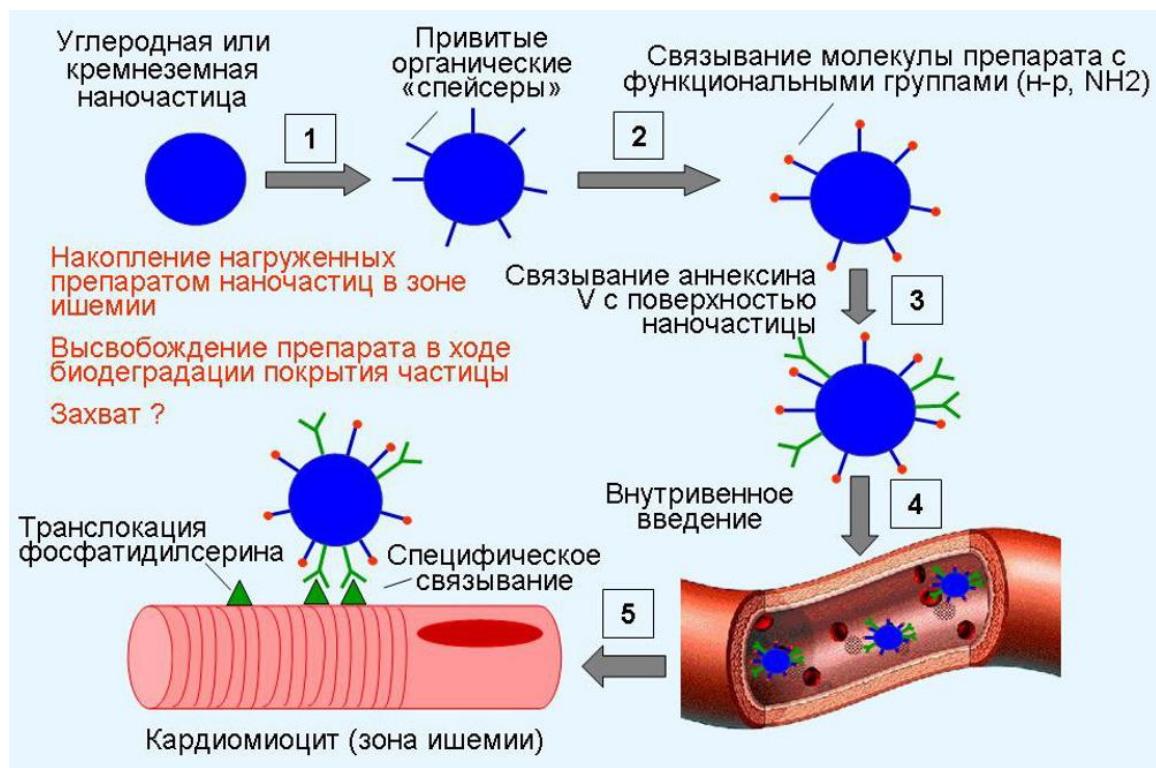
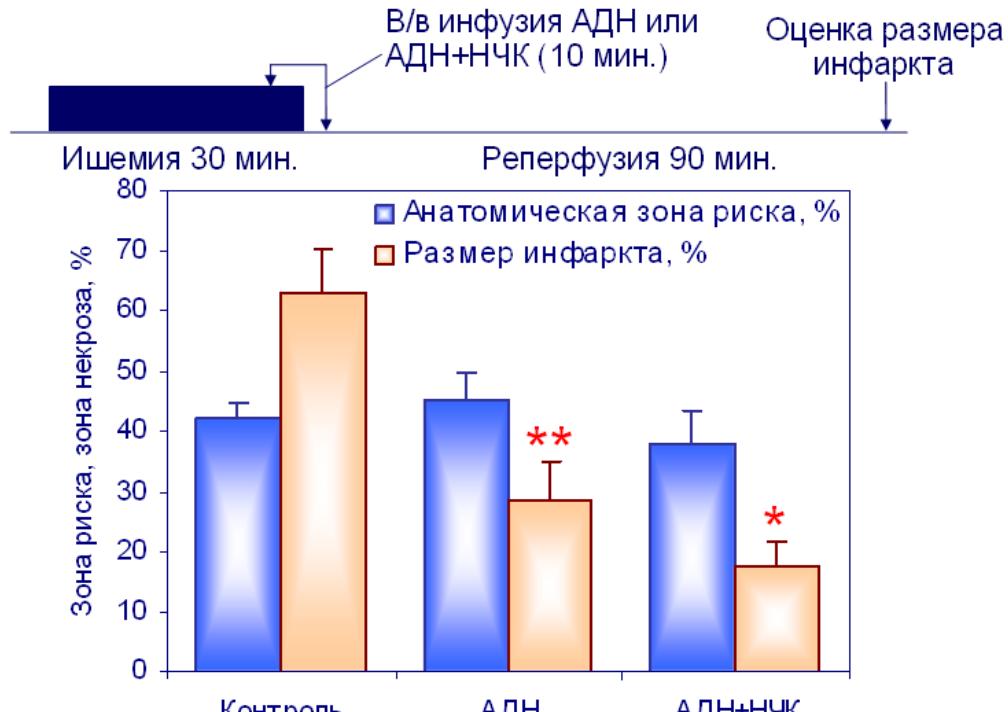


Рисунок 1 — Алгоритм направленной доставки в миокард



\*\* -  $p<0,01$  в сравнении с контролем; \* -  $p<0,05$  в сравнении с АДН

Рисунок 2 — Усиление инфаркт-лимитирующего эффекта аденоцина при его адсорбционной иммобилизации на поверхности наночастиц кремнезема

### **Список публикаций**

1. Galagudza M., Korolev D., Postnov V., Naumisheva E., Grigorova Yu., Uskov I., Shlyakhto E. Passive targeting of ischemic-reperfused myocardium with adenosine-loaded silica nanoparticles // International Journal of Nanomedicine. – 2012. – N 7. – P. 1671–1678.
2. Королев Д. В., Галагудза М. М., Афонин М. В., Усков И. С., Осташев В. Б., Уменушкина Е. А., Александров И. В. Обоснование использования магнитных наночастиц для направленной доставки лекарственных препаратов в ишемизированную скелетную мышцу // Биотехносфера. – 2012. – № 1(19). – С. 2–6. (Импакт-фактор РИНЦ 0,041).
3. Ivanov S., Zhuravsky S., Yukina G., Tomson V., Korolev D., Galagudza M. In vivo toxicity of intravenously administered silica and silicon nanoparticles // Materials. – 2012. – V. 5. – № 10. – P. 1873–1889 (IF JCR 2011 = 1.661).
4. Усков И. С., Григорова Ю. Н., Королев Д. В., Галагудза М. М. Использование направленной доставки лекарственных препаратов в терапии сердечной недостаточности // Журнал Сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 13. – № 2. – С. 93–100.
5. Королев Д. В., Афонин М. В., Осташев В. Б., Усков И. С., Уменушкина Е. А., Галагудза М. М. Магнитные наночастицы оксид циркония-магнетит: синтез, свойства, применение в качестве носителей лекарственных препаратов // Сб. науч. трудов 15-й Международной Плесской научной конференции по нанодисперсным магнитным жидкостям, Плес, 4-7 сентября 2012, С. 213–217.
6. Иванов С. А., Журавский С. Г., Галагудза М. М. Цисплатиновая ототоксичность // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 4. – С. 82–87. (ИФ РИНЦ=0,259).
7. Королев Д. В., Усков И. С., Сонин Д. Л., Григорова Ю. Н., Галагудза М. М., Постнов В. Н., Наумышева Е. Б. Исследование острой токсичности, биораспределения и биоэlimинации наночастиц органокремнезема // Биотехносфера. – 2013. – № 1(25). – С. 21–24. (импакт-фактор РИНЦ 0,041).
8. Постнов В. Н., Королев Д. В., Галагудза М. М., Постнов Д. В. Наносенсоры в биологии и медицине: принципы работы и перспективы применения // Биотехносфера. – 2013. – № 2. – С. 17–26.
9. Королев Д.В., Постнов В.Н., Наумышева Е.Б., Галагудза М.М. Моделирование десорбции молекул лекарственных препаратов с поверхности наночастиц // Сборник материалов II международной научной Интернет-конференции «Математическое и компьютерное моделирование в биологии и химии. Перспективы развития», Казань, 24 сентября 2013 г. // Сервис виртуальных конференций Pax Grid; сост. Синяев Д.Н. – Казань: ИП Синяев Д.Н., 2013. – Т. 1. – С. 98–101.
10. Постнов В. Н., Наумышева Е. Б., Королев Д. В., Галагудза М. М. Наноразмерные носители для доставки лекарственных препаратов // Биотехносфера. – 2013. – № 6(30). – С. 16–27. (ИФ РИНЦ = 0,204).
11. Постнов В. Н., Наумышева Е. Б., Постнов Д. В., Солдатенков Ф. Ю., Усков И. С., Галагудза М. М., Королев Д. В. Исследование свойств и острой токсичности перспективных наноразмерных кремнийсодержащих носителей лекарственных препаратов // Нанотехника. — 2013. — № 3. — С. 59—62.
12. Королев Д.В., Постнов В.Н., Наумышева Е.Б., Усков И.С., Сонин Д.Л., Галагудза М.М. Исследование острой токсичности, биораспределения и биоэlimинации наночастиц органомодифицированного кремнезема с различными размерами глобул // Трансляционная медицина. – 2014. – № 3. – С. 88–95.
13. Постнов В.Н., Наумышева Е.Б. Кремнеземная матрица для синтеза и иммобилизации биологически активных веществ // Биотехносфера. – 2014. – №5(35). – С. 38–42.
14. Патент 2525430 РФ, МПК A61K47/00 B82B1/00. Носитель для лекарственных средств и биологически активных веществ для лечения и диагностики и способ его получения.

Королев Д. В., Афонин М. В., Галагудза М.М., Усков И.С. Осташев В. В. (Россия). - № 2012143574/15, 11.10.2012.