

Аннотация темы научно-исследовательской работы
от ФГБУ «ФМИЦ им.В.А.Алмазова» Минздрава России
на 2015 и плановый период 2016-2017 гг.

Тема научного исследования

Разработка способов лечения сердечнососудистых заболеваний на основе направленной доставки лекарственных препаратов, связанных с наноразмерными носителями

Актуальность исследования.

Ишемическая болезнь сердца и ее важнейшая клиническая форма – инфаркт миокарда – характеризуются широкой распространенностью и являются основной причиной смертности в большинстве развитых стран мира. Прогноз Всемирной организации здравоохранения свидетельствует о том, что инфаркт миокарда останется главной причиной летальности в мире до 2020 г. Генерализованное атеросклеротическое поражение артерий нередко сопровождается возникновением хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. Облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей встречаются у 10% лиц старше 50 лет, а у пациентов с диабетом этот процент существенно увеличивается. Высокая частота инвалидизации при ишемических заболеваниях, а также сложности в лечении и реабилитации пациентов приводят к огромным экономическим убыткам. В связи с этим, решение проблемы повышения эффективности терапии ишемических заболеваний является одной из важнейших задач современной медицинской науки.

Научные подразделения исполнители (с указанием руководителя исследования):

Руководитель исследования - директор Института экспериментальной медицины ФГБУ "ФМИЦ им. В.А.Алмазова" Минздрава России, д.м.н. Галагудза М.М.

Исполнители исследования:

1. НИЛ нанотехнологий Института экспериментальной медицины.
2. НИЛ метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины.
3. Группа экспериментальной патоморфологии Института экспериментальной медицины.

Цель:

Изучить эффективность инновационных методов терапии ишемических состояний миокарда и скелетной мышцы, основанных на адресной магнитоуправляемой доставке противоишемических препаратов, иммобилизованных на магнитных наночастицах.

Задачи:

1. Оценить цитотоксичность, острую токсичность и биосовместимость исходных носителей для направленной доставки, представляющих собой наночастицы на основе магнетита различного состава и диаметра.
2. Изучить биораспределение магнитных наночастиц в естественных условиях и при использовании локального воздействия внешнего магнитного поля с переменными параметрами.
3. Изучить биораспределение магнитных наночастиц в условиях ограничения кровотока в скелетной мышце и сердце при локальном воздействии внешнего магнитного поля на ишемизированную ткань.
4. Отработать оптимальные методики связывания лекарственных средств с поверхностью функционализированных магнитных наночастиц, обеспечивающие предсказуемую кинетику высвобождения препарата.
5. Провести оценку противоишемического действия свободных и направленно доставляемых в ишемизированную ткань миокарда субстанций, имеющих различный механизм действия (метаболические цитопротекторы, ангиогенные факторы роста, активаторы RISK пути и др.).
6. Оценить эффективность метода магнитоуправляемой направленной доставки препаратов, ослабляющих проявления реперфузионного повреждения миокарда и скелетной мышцы (в частности, ферментативных и неферментативных антиоксидантов).
7. С использованием набора функциональных и морфологических критериев изучить эффективность методики направленной доставки противоишемических препаратов на состояние хронически ишемизированной скелетной мышцы.
8. Оценить влияние способа направленной доставки цитопротективных препаратов, иммобилизованных на магнитных наночастицах, на отдаленные исходы ишемического повреждения миокарда.
9. Отработать способы формирования локального магнитного поля в подвергнутых ишемии органах и тканях, а также разработать технические средства фокусировки магнитного поля в заданных неоднородных объемах ткани.

Ожидаемые результаты:

В результате реализации исследования будут получены следующие конкретные результаты:

1. Научные данные о цитотоксичности, острой токсичности и биосовместимости исходных носителей для направленной доставки, представляющих собой магнитные наночастицы различных диаметров. Эти данные создадут экспериментальный базис для последующих доклинических и клинических исследований таргетных препаратов на основе магнитных наночастиц.

2. Научные данные о биораспределении магнитных наночастиц, обладающих разными физико-химическими свойствами, включая различные варианты покрытия, в естественных условиях, а также под влиянием локального внешнего магнитного поля в ишемизированных и неишемизированных тканях. Ожидается, что воздействие внешнего магнитного поля позволит обеспечить преимущественное накопление нагруженных препаратом наночастиц в ишемизированной ткани, несмотря на редукцию кровотока.

3. Протоколы иммобилизации лекарственных средств и фармакологических субстанций различного химического строения (низкомолекулярные соединения, пептиды, гликопротеины и др.) на поверхности магнитных наночастиц. Иммобилизация будет обеспечена с помощью различных подходов - физической адсорбции, координационно-ионного взаимодействия и ковалентного связывания. Для каждого варианта связывания будет изучена кинетика связывания-высвобождения действующего вещества.

4. Будет проведено сравнение кардиопротективной эффективности свободных соединений и соединений, вводимых в эквивалентной дозе, при их иммобилизации на поверхности магнитных наночастиц. Ожидается, что иммобилизации препаратов на магнитоуправляемых носителях позволит уменьшить выраженность побочного действия препаратов и обеспечить их селективную аккумуляцию в ишемизированной ткани. Высвобождение препарата в ишемизированной ткани приведет к возрастанию терапевтического эффекта.

5. Научные данные о степени ослабления различных проявлений реперфузионного повреждения миокарда и скелетной мышцы (станнирование, реперфузионные аритмии, отек, лейкоцитарная инфильтрация и др.) под влиянием свободных и иммобилизованных на магнитных наночастицах антиоксидантов.

6. Научные данные о влиянии способа направленной доставки цитопротективных препаратов, иммобилизованных на магнитных наночастицах, на отдаленные исходы ишемического повреждения миокарда в виде индекса ремоделирования миокарда, протяженности постинфарктного рубца, фракции изгнания левого желудочка и др.

7. Рекомендации по способу формирования локального магнитного поля, воздействующего на ишемизированную ткань.

По результатам выполнения исследования возможна публикация 5-8 статей в рецензируемых российских и международных журналах, а также подача заявки на патент "Способ лечения хронической артериальной недостаточности нижних конечностей" (название предварительное).