

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА
И ОРГАННАЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ
В РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНАХ У КРЫС
ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВНУТРИВЕННОМ
ВВЕДЕНИИ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ

Торопова Я.Г.¹, Печникова Н.А.^{1,3}, Королев Д.В.^{1,4}, Гареев К.Г.²,
Зелинская И.А.^{1,5}, Минасян С. М.^{1,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

² Санкт-Петербургский государственный электротехнический
университет «ЛЭТИ» им. В.И.Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург,
Россия

³ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Санкт-Петербургская государственная химико-
фармацевтическая академия» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

⁴ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Санкт-Петербургский Государственный Университет,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Торопова Яна Геннадьевна
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Пархоменко, д. 15 лит. Б, Санкт-
Петербург, Россия, 194156.
E-mail: yana.toropova@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 06.07.2016
и принята к печати 09.09.2016.*

Резюме

Цель исследования. Магнитные наноконпозиты на основе оксида железа, полученные различными способами, были исследованы на предмет их влияния на центральную гемодинамику и органную микроциркуляцию крыс в условиях отсутствия и наличия внешнего магнитного поля. **Материалы и методы.** Эксперименты проводили на наркотизированных крысах стока Wistar в условиях ИВЛ. Последовательно проводили катетеризацию общей сонной артерии и бедренной вены. Для доступа к внутренним органам производили торакотомию и лапаротомию. Регистрацию параметров микроциркуляции в сердце, печени, селезенке и почках осуществляли с помощью поверхностного датчика лазерного доплеровского флоуметра. Исследуемые агенты вводились в бедренную вену в течение 10 минут с одновременным мониторингом ЧСС (частота сердечных сокращений), САД (среднее артериальное давление) и ЛДФ — грамм. В случае введения МНЧ под управлением внешнего магнитного поля воздействие магнитом осуществляли в области сердца на этапе введения МНЧ и в течение 10 минут после его прекращения. По окончании введения исследуемых агентов производили регистрацию вышеуказанных параметров в течение часа с интервалом в 10 минут. В условиях отсутствия внешнего магнитного поля на фоне введения наноча-

стиц магнетита нарушений органной микроциркуляции и центральной гемодинамики не наблюдалось. При введении магнитных наночастиц с оболочкой из диоксида кремния наблюдались незначительные проходящие изменения микроциркуляции. **Результаты.** При введении всех видов МНЧ под воздействием внешнего магнитного поля значимых изменений параметров гемодинамики и микроциркуляции не наблюдалось. Введение наночастиц магнетита с оболочкой из диоксида кремния вызвало незначительное кратковременное снижение микроциркуляции в миокарде. **Выводы.** Магнитные наночастицы не влияют на параметры системной гемодинамики и органной микроциркуляции вне зависимости от способа синтеза и наличия внешнего магнитного поля. Полученные результаты косвенно свидетельствуют о биосовместимости исследованных видов магнитных наночастиц.

Ключевые слова: магнитные наночастицы, органная микроциркуляция, гемодинамика.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (4): 72–81.

////////////////////////////////////

CENTRAL HEMODYNAMICS AND ORGAN MICROCIRCULATION IN VARIOUS ORGANS OF RATS AT SINGLE INTRAVENOUS MAGNETIC NANOPARTICLES INJECTION

Toropova Ya.G.¹, Pechnikova N.A.^{1,3}, Korolev D.V.^{1,4}, Gareev K.G.²,
Zelinskaya I.A.^{1,5}, Minasyan S.M.^{1,4}

Corresponding author:

Yana G. Toropova
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,
Russia, 194156
E-mail: yana.toropova@mail.ru

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg,
Russia

² Saint Petersburg Electrotechnical University “LETI”, Saint-Petersburg,
Russia

³ Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
Saint-Petersburg, Russia

⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg,
Russia

⁵ Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

*Received 06 July 2016; accepted 09
September 2016.*

////////////////////////////////////

Abstract

Objective. Magnetic nanoparticles (MNPs) based on iron oxide obtained by different methods were tested for their effect on central hemodynamics and organ microcirculation of rats in the absence and presence of an external magnetic field. **Design and methods.** The experiments were performed on anesthetized Wistar rats under mechanical ventilation flow. Catheterization of common carotid artery and of femoral vein was performed consistently. Thoracotomy and laparotomy were provided to access the internal organs. Registration of organ microcirculatory parameters (heart, liver, spleen and kidney) was performed using a surface probe laser Doppler flowmeter (LDF). Specimens were administered into the femoral vein of rats for 10 minutes while monitoring the heart rate, mean arterial pressure, and patterns of LDF. In case of MNPs' administration with external magnetic field the impact of magnet was performed in the heart area in MNPs' administration stage and within 10 minutes after its termination. At the end of administration of the specimens parameters mentioned above had been registered for one hour at an interval of 10 minutes. Organ microcirculation's and central hemodynamics'

disorders were not observed in the absence of an external magnetic field on the background of magnetite nanoparticles administration. Minor temporary changes of microcirculation were observed when introducing the magnetic nanoparticles with a silica shell. **Results.** Significant changes in hemodynamics' and microcirculation's parameters were not observed when introducing all types of MNPs in the presence of an external magnetic field. Administration of magnetite nanoparticles coated with silica causes minor transient decrease of microcirculation in the myocardium. **Conclusion.** Magnetic nanoparticles don't affect the parameters of systemic hemodynamics and organ microcirculation regardless of the method of synthesis and the presence of an external magnetic field. The results indirectly indicate biocompatibility of the investigated types of magnetic nanoparticles.

Key words: magnetic nanoparticles, organ microcirculation, hemodynamics.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (4): 72–81.

Список сокращений:

ВМП — внешнее магнитное поле,

МНЧ — магнитные наночастицы,

п.е. — перфузионные единицы,

САД — среднее артериальное давление,

ЧСС — частота сердечных сокращений.

Введение

Эффективность защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения может быть повышена путем направленной доставки кардиопротективных лекарственных препаратов в ишемизированный миокард при помощи наноразмерных носителей, что обеспечивает селективное накопление в участках, нуждающихся в фармакологическом воздействии, увеличивает биодоступность, а также снижает вероятность оказываемых побочных эффектов лекарственных препаратов.

Адресная доставка лекарственных веществ может обеспечиваться посредством пассивного нацеливания за счет структурных особенностей поврежденных органов или тканей (например, накопление в участках воспаления за счет повышения проницаемости капилляров), и активной направленной доставки с помощью использования направляющих лигандов (липосомы, фосфолипидные и полимерные мицеллы, наноэмульсии и т.д.) или внешнего магнитного поля. Наиболее перспективным средством адресной доставки лекарств можно рассматривать магнитные наночастицы [1].

Однако, несмотря на привлекательность самой идеи использования магнитных наночастиц в качестве средства направленного транспорта кардиопротекторов в ишемизированный миокард, необходимо учитывать вероятность возникновения осложнений в результате их введения в организм. В связи с этим наночастицы, предназначенные для использования в организме человека, требуют тщательного тестирования на биосовместимость. Известно, что физико-химические свойства наночастиц (такие, как их

размер, форма, химические свойства поверхности и т. д.) и, как следствие, механизмы их биологического действия и оказываемые эффекты, зависят от способа получения.

Наиболее перспективным и относительно дешевым методом получения наночастиц на основе магнетита в настоящее время является золь-гель технология [2]. Данная технология позволяет получить наночастицы со значительными отличиями по физическим свойствам от частиц, получаемых другими химическими методами, в частности получение магнитных композитов на основе наноразмерных частиц $Fe_mO_n-SiO_2$ с интегрированными в объем или на поверхность диэлектрической аморфной матрицы диоксида кремния для их стабилизации [3,4]. Это является одним из определяющих факторов успешного использования наночастиц в биомедицине [5]. Однако, как известно, при внутривенном введении магнитных наночастиц существует вероятность формирования устойчивых агрегатов и активации плазменных белковых систем (свертывающей, калликреин-кининовой, системы комплемента и др.), с последующим развитием нарушений со стороны центральной гемодинамики и микроциркуляции на уровне различных органов (а именно, микроэмболизации) [6,7,8]. Так, при использовании крупных частиц (≈ 100 нм), или при форсированном введении в кровоток возможно повреждение интимы сосуда с неизбежной активацией свертывающей системы, приводящей к нарушению микроциркуляции [9,10].

Таким образом, исследование острой реакции организма на введение магнитных наночастиц является необходимым этапом скрининга их безопасности, а также является основополагающей в дальнейшем решении использовать наноконструкции на их основе в качестве средства адресной доставки фармакологических препаратов в миокард. При этом ранние изменения гемодинамических показателей и органной микроциркуляции при системном

введении магнитных композитов в различных условиях (при наличии/отсутствии внешнего магнитного поля (ВМП)) могут служить индикатором их биосовместимости и безопасности.

Цель: Изучить в остром эксперименте показатели центральной гемодинамики и органной микроциркуляции при однократном внутривенном введении магнитных композитов на основе наноразмерных частиц оксида железа, полученных различными способами, при наличии/отсутствии внешнего магнитного поля.

Материалы и методы

Исследуемые агенты

В работе использованы магнитные наночастицы (МНЧ) двух видов: наночастицы магнетита (МНЧ-1), а также коллоидные частицы на основе диоксида кремния и оксида железа $Fe_m O_n - SiO_2$, синтезированные с использованием предварительно полученного аморфного диоксида кремния (МНЧ-2).

1. Синтез наночастиц магнетита (МНЧ-1)

К раствору, содержащему смесь сульфатов железа (II), железа (III) в мольном соотношении 2:1 и объемом 700 мл, при постоянном перемешивании со скоростью 4 мл/мин добавляли смесь 25% раствора гидроксида аммония и 1% раствора ацетата аммония. Таким образом, отношение железа и ацетата аммония составляло 2:1:0,1. Синтез проводили до фиксации насыщенно черной окраски и установления значения pH 8-9. После чего полученный коллоидный продукт отделяли центрифугированием

и промывали 4 раза дистиллированной водой. Для подготовки сухой пробы МНЧ отфильтровывались и подвергались лиофильной сушке при температуре -48 °С в течение 48 часов [11].

2. Синтез коллоидных частиц $Fe_m O_n - SiO_2$ (МНЧ-2)

Получение коллоидных частиц $Fe_m O_n - SiO_2$ с производили в соответствии с протоколом, приведенным ранее [4]. Водный раствор смеси хлорида железа-III и сульфата железа-II, взятых в количествах 0,15 М и 0,075 М соответственно, осаждали добавлением концентрированного водного раствора аммиака. Полученный темный осадок промывали дистиллированной водой до достижения pH = 7 с использованием постоянного магнита. Затем в суспензию добавляли тетраэтоксисилан (ТЭОС) в количестве по 2 об.%. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут с использованием мультиротатора. После этого производились четырехкратная промывка суспензии 0,15 М раствором NaCl с использованием постоянного магнита.

Приготовление коллоидного раствора наночастиц в 0,9% хлорида натрия (ФР) осуществлялось на ультразвуковом диспергаторе УЗД-2 в течение 5 минут. Конечная концентрация исследуемых типов наночастиц в растворе составляла 0,7 мг/мл.

Протокол исследования

Исследование выполнено на крысах-самцах стока Wistar массой 250-275 гр, содержащихся в стандартных условиях вивария на полном пищевом

Таблица 1. Основная характеристика экспериментальных групп

Группа	Введенный агент	Воздействие магнитного поля
МНЧ-1	Наночастицы магнетита	-
МНЧ-2	Коллоидные наночастицы $Fe_m O_n - SiO_2$	-
Контроль	Физиологический раствор	-
МНЧ-1 + магнит	Наночастицы магнетита	+
МНЧ-2 + магнит	Коллоидные наночастицы $Fe_m O_n - SiO_2$	+
Контроль + магнит	Физиологический раствор	+

Таблица 2. Основные характеристики неодимового магнита

Класс	Остаточная магнитная индукция, мТл (кГс)	Коэрцитивная сила, кА/м (кЭ)	Магнитная энергия, кДж/м ³ (МГсЭ)	Размер, мм (д*ш*в)
N35	1170-1220 (11,7-12,2)	≥955 (≥12)	263-287 (33-36)	30*30*10
N35	1170-1220 (11,7-12,2)	≥955 (≥12)	263-287 (33-36)	20*7*15

Рисунок 1.



Рисунок 2.



рационе, соответственно суточным нормативам питания, при стандартном суточном свето-темновом режиме. Опыты проводили, соблюдая принципы гуманного обращения с животными, регламентированные требованиями Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу, выводу из эксперимента и последующей утилизации. В постановке опытов руководствовались требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных.

Эксперименты проводили на наркотизированных животных (тиопентал натрия из расчета 50 мг/кг) под контролем выраженности «роговичного рефлекса», рефлекса на болевой раздражитель — щипок кожи на конечности животного. После достижения достаточной глубины наркоза животное размещали на нагревательной платформе TCAT-2LV (PHYSITEMP Instruments Inc., США) для поддержания постоянной температуры тела на физиологическом уровне. Интубацию трахеи осуществляли через разрез кожи по средней линии в области шеи с последующим подключением к аппарату искусственной вентиляции легких (SAR-830P, Stoelting, США). Затем в общую

сонную артерию, для мониторинга среднего артериального давления (САД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (программное обеспечение PhysExp (ООО «Кардиопротект», Россия) и бедренную вену (для введения исследуемых агентов и поддержания анестезии) вводили полиэтиленовые канюли. Производили торакотомию и лапаротомию для обеспечения доступа к органам. Регистрацию параметров центральной гемодинамики и микроциркуляции в сердце, печени, селезенке и почках осуществляли с помощью поверхностного датчика (диаметр 10 мм) лазерного доплеровского флоуметра (ЛДФ) BSL 3.7 (Transonik Systems Inc., США). Анализ ЛДФ-грамм включал определение статистических средних значений: уровень микроциркуляторной перфузии (М, п.е.); среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения (σ , п.е.). Затем осуществляли однократное внутривенное введение исследуемых агентов в бедренную вену крыс в течение 10 минут с одновременным мониторингом вышеуказанных показателей. Экспериментальные группы, сформированные в зависимости от исследуемых веществ и условий введения, представлены в таблице 1. Объем

Рисунок 3.

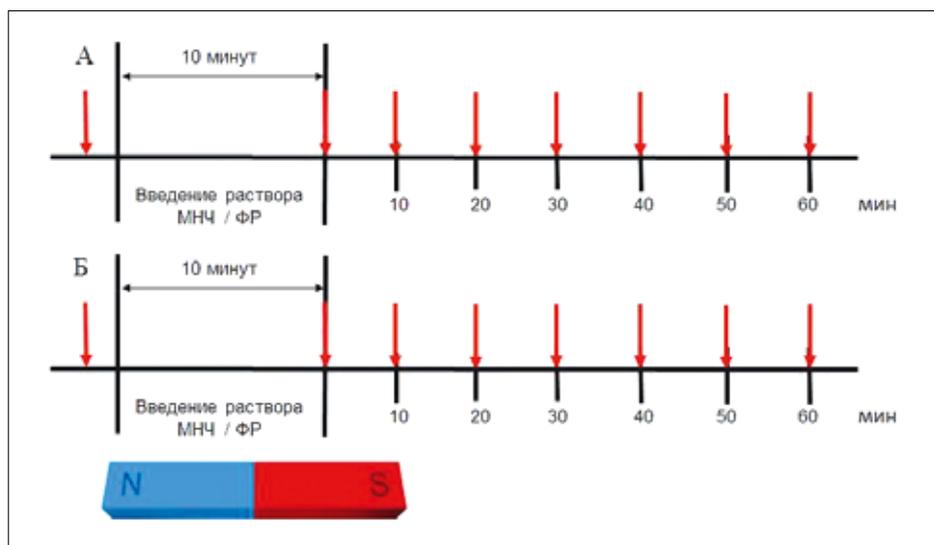
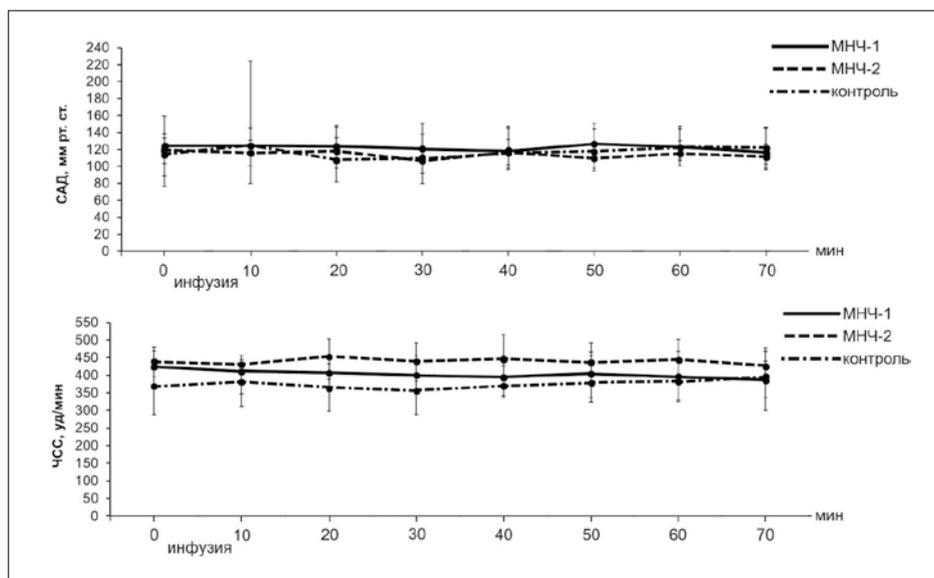


Рисунок 4.



введения исследуемых веществ не превышал максимально допустимые значения для данного вида животных и составил 2 мл [12]. Введенные дозы каждого вида МНЧ составляли 1,4 мг и не превышали максимальных переносимых доз для данного металла (железа) [13]. В случае введения МНЧ под управлением ВМП, воздействие магнитом осуществляли в области сердца на этапе введения МНЧ и в течение 10 минут после его прекращения. Расположение магнита представлено в рисунке 1.

Характеристики магнитного поля, используемого в экспериментах, представлены в таблице 2.

По окончании введения исследуемых агентов производили регистрацию параметров САД, ЧСС и ЛДФ-грамм в течение часа с интервалом в 10 минут. Экспериментальные протоколы исследования гемодинамических параметров в условиях пассив-

ного и активного транспорта МНЧ представлены на рисунке 2.

Критерии исключения животных из эксперимента являлись кровотечения при осуществлении хирургических процедур с устойчивым падением САД менее 80 мм рт. ст. на этапе, предшествующем введению исследуемых агентов.

Статистическая обработка данных

Полученные данные обрабатывали методами непараметрического анализа с помощью программы Statistica 10.0. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий использовался критерий парных сравнений U-теста Манна-Уитни (Mann-Whitney U-Test), внутригрупповых различий — критерий Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Достоверным считалось различие при $p < 0,05$.

Рисунок 5.

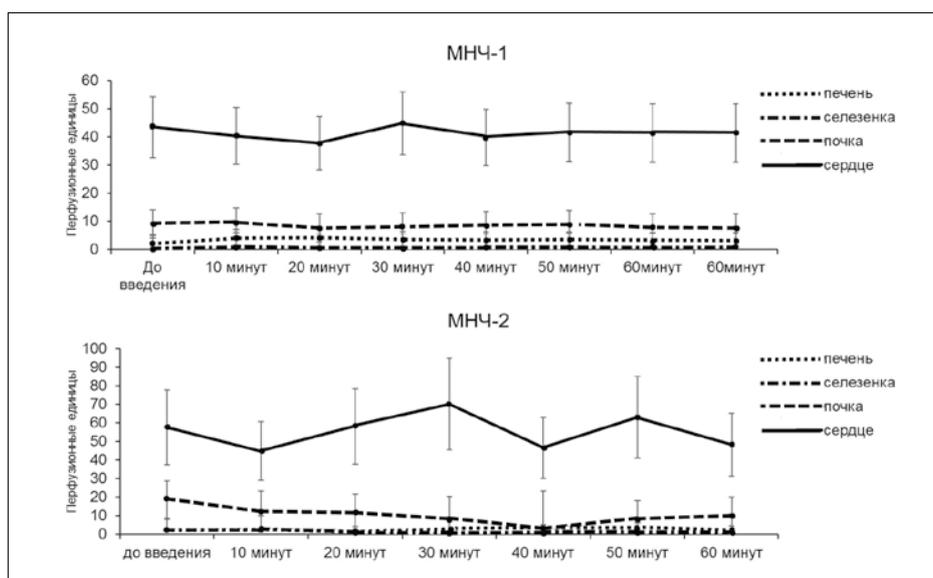
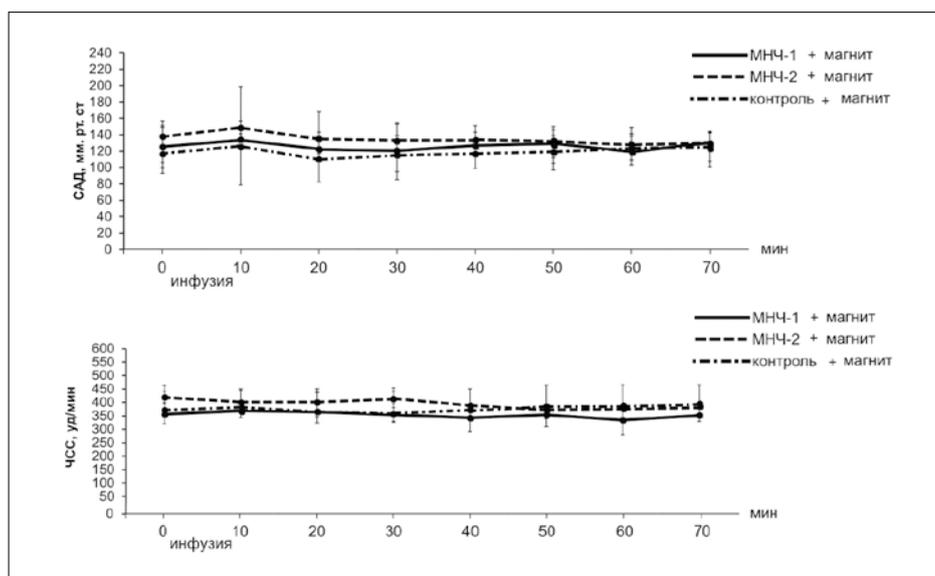


Рисунок 6.



Результаты

В период проведения всех экспериментов ни в одном опыте гибель животных не наблюдалась. Во всех экспериментах исходные значения регистрируемых параметров во всех исследуемых группах были близки по значению ($p > 0.05$).

Показатели центральной гемодинамики и органоциркуляции в остром эксперименте при введении МНЧ в системный кровоток при отсутствии внешнего магнитного поля

Динамика параметров центральной гемодинамики в ходе экспериментов с введением МНЧ в отсутствие воздействия внешнего магнитного поля представлена на рисунке 3.

Исходные значения САД и ЧСС в группе контроля составили 114,8 [91,0;153,0] мм рт. ст. и 369,6

[288,0;468,0] уд/мин, соответственно, и находились в диапазоне референсных значений для данного вида животных [14]. В динамике эксперимента регистрируемые показатели в данной группе достоверно не изменялись относительно исходного уровня. На момент окончания эксперимента значения САД и ЧСС в контрольной группе составили: 121,6 [103,0;146,0] мм. рт. ст. (САД) и 396,0 [336,0;468,0] уд/мин (ЧСС).

На фоне введения МНЧ-1 не отмечалось изменений со стороны параметров центральной гемодинамики на протяжении всего периода наблюдения. Значения САД и ЧСС в данной группе к окончанию эксперимента составили 116,6 [98,0;145,0] мм рт. ст. и 387,8 [300,0;440,0] уд/мин, соответственно ($p > 0.05$ по сравнению с исходными значениями, с группой контроля).

Начало введения МНЧ-2 характеризовалось кратковременным снижением САД с быстрой тенденцией к нормализации данного показателя. На момент окончания введения МНЧ-2 значения САД в данной группе составили 116,0 [54,0;190,0] мм. рт. ст. К окончанию эксперимента ЧСС регистрировалось на уровне 426,8 [336,0;477,0] уд/мин, САД — 111,2 [81,0;130,0] мм рт. ст. ($p>0,05$ по сравнению с исходными значениями, с группами контроля и МНЧ-1).

Динамика показателей органной микроциркуляции в ходе экспериментов с введением МНЧ в отсутствие воздействия внешнего магнитного поля представлена на рисунке 4.

Исходные значения уровней перфузии в исследуемых органах во всех группах были близки по значению ($p>0,05$). В группе контроля на протяжении всего периода эксперимента регистрируемые показатели органной микроциркуляции оставались на уровне исходных значений и составили: 14 п.е. — почка, 2,5 п.е. — селезенка, 7,3 п.е. — печень, 52 п.е. — сердце.

На фоне введения МНЧ-1 в динамике эксперимента значимых изменений со стороны органной микроциркуляции не наблюдалось. На момент окончания эксперимента значения М в данной группе на уровне отдельных органов составили: 10 п.е. — почка, 3,4 п.е. — селезенка, 6,8 п.е. — печень, 42 п.е. — сердце.

При введении МНЧ-2 в динамике эксперимента наблюдалась тенденция в виде незначительных проходящих изменений микроциркуляции в различных органах на разных временных этапах эксперимента.

Показатели центральной гемодинамики и органной микроциркуляции в остром эксперименте при введении МНЧ в системный кровоток в условиях воздействия внешнего магнитного поля

Параметры центральной гемодинамики в ходе экспериментов с введением МНЧ в условиях воздействия внешнего магнитного поля представлены на рисунке 5.

В группе контроля исходные значения составили: 116,8 [93,0;149,0] мм рт. ст. (САД) и 370,4 [287,0;463,0] уд/мин (ЧСС). На протяжении всего эксперимента параметры центральной гемодинамики значимо не изменялись, оставаясь на исходном уровне в пределах видовой нормы. К моменту окончания эксперимента САД и ЧСС в группе контроля составили 124,6 [101,0;143,0] мм рт. ст. и 393,8 [334,0;465,0] уд/мин соответственно.

Введение МНЧ-1 не обуславливало изменений гемодинамических параметров. На момент окончания эксперимента исследуемые показатели оставались

на уровне: 129,3 [120,0;142,0] мм. рт. ст. (САД) и 351,7 [330,0;375,0] уд/мин (ЧСС).

Введение МНЧ-2 также не вызывало изменений со стороны параметров центральной гемодинамики. В начале введения МНЧ-2 наблюдалось быстропроходящее снижение САД, которое к моменту окончания введения наночастиц возвращалось к исходному уровню. К окончанию эксперимента САД и ЧСС в данной группе составили 124,6 [101,0;143,0] мм рт. ст. и 393,8 [334,0;465,0] уд/мин, соответственно ($p>0,05$ по сравнению с исходными значениями, с группой контроля).

Динамика показателей органной микроциркуляции в ходе экспериментов с введением МНЧ в условиях воздействия внешнего магнитного поля представлена на рисунке 6.

Исходные значения уровней перфузии в исследуемых органах во всех группах были близки по значению ($p>0,05$). В группе контроля на протяжении всего периода эксперимента регистрируемые показатели оставались на уровне исходных значений и составили: 14,7 п.е. — почка, 1,7 п.е. — селезенка, 6,8 п.е. — печень, 60 п.е. — сердце.

На фоне введения МНЧ-1 в динамике эксперимента значимых изменений со стороны органной микроциркуляции не наблюдалось. На момент окончания эксперимента значения М в данной группе на уровне отдельных органов составили: 9,9 п.е. — почка, 2,7 п.е. — селезенка, 7,3 п.е. — печень, 56 п.е. — сердце.

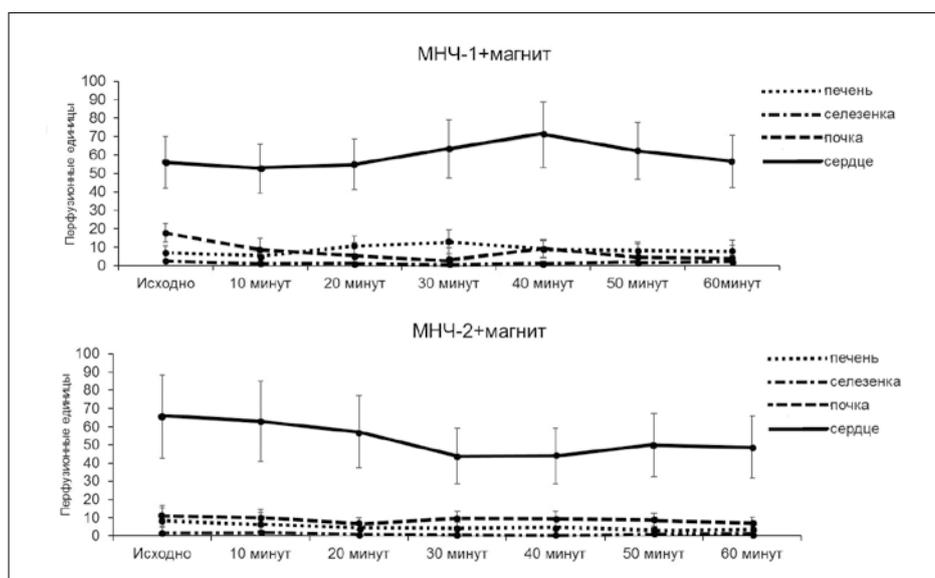
При введении МНЧ-2 в динамике эксперимента наблюдалась тенденция в виде незначительного снижения микроциркуляции на уровне миокарда.

Обсуждение

Настоящее исследование было посвящено изучению влияния магнитных наночастиц, приготовленных различными способами, на центральную гемодинамику и микроциркуляцию в различных органах у крыс в условиях наличия/отсутствия внешнего магнитного поля при внутривенном введении.

Данные, полученные без воздействия ВМП, показали отсутствие влияния МНЧ на показатели системной гемодинамики. На фоне введения всех исследуемых видов магнитных наночастиц на протяжении всего периода не отмечалось значимых изменений со стороны параметров центральной гемодинамики относительно контрольных и исходных значений. При исследовании уровней перфузии в отдельных органах было установлено, что введение наночастиц магнетита не способствует нарушениям органной микроциркуляции. Следует отметить, что на фоне введения МНЧ с оболочкой из диоксида кремния наблюдались незначитель-

Рисунок 7.



ные проходящие изменения микроциркуляции на разных временных этапах на уровне различных органов. Можно предположить, что данные изменения обусловлены образованием неустойчивых конгломератов наночастиц, распадающихся самопроизвольно или под воздействием тока крови.

Данные, полученные под управлением ВМП, продемонстрировали отсутствие влияния на введение исследуемых МНЧ на показатели центральной гемодинамики и органной микроциркуляции. На протяжении всего эксперимента на фоне введения всех видов магнитных наночастиц показатели САД и ЧСС значительно не изменялись. Показатели органной микроциркуляции в условиях введения наночастиц магнетита не изменялись, однако при введении МНЧ с оболочкой из диоксида кремния наблюдалось незначительное временное снижение микроциркуляции в миокарде, что связано с образованием небольших неустойчивых конгломератов, ориентированных вдоль силовых линий магнитного поля [5]. Отсутствие изменений микроциркуляции в печени, селезенке и почках в данном случае обусловлено селективным накоплением магнитных наночастиц в миокарде в условиях магнитоуправляемого транспорта.

Полученные в ходе настоящего исследования результаты свидетельствуют о том, магнитные наночастицы не оказывают выраженного влияния на параметры системной гемодинамики и органной микроциркуляции вне зависимости от способа синтеза и наличия внешнего магнитного поля. Данный факт косвенно свидетельствует о биосовместимости исследованных видов магнитных наночастиц.

Разработка технологии коллоидных частиц на основе оксида железа и диоксида кремния выпол-

нена при частичной поддержке гранта РФФИ (проект № 16-32-60010). Работа проведена при частичной поддержке гранта РФФИ (проект № 16-34-01079)

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Veisheh O, Gunn JW, Zhang M. Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010; 62(3): 284-304
2. Brinker CJ, Scherer WG. *Sol-Gel Science, The physics and Chemistry of Sol-Gel processing.* San Diego: Academic Press, INC., 1990. p. 908.
3. Kharitonskii PV, et al. Microstructure and Magnetic State of $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-SiO}_2$ Colloidal Particles. *J. Magn.* 2015; 20(3):1-8.
4. Gareev KG, et al. Study of colloidal particles $\text{Fe}_m\text{O}_n\text{-SiO}_2$ synthesized by two different techniques. *J. Phys. Conf. Ser.* 2015; 643 (1): P.012088.
5. Bogachev YV, Chernenco JS, Gareev KG, et al. The Study of Aggregation Processes in Colloidal Solutions of Magnetite-Silica Nanoparticles by NMR Relaxometry, AFM, and UV-Vis-Spectroscopy. *Appl. Magn. Reson.* 2014; 45(4): 329-337.
6. Flores GA, Liu J. In-vitro blockage of a simulated vascular system using magnetorheological fluids as a cancer therapy. *European Cells and Materials.* 2002; 3 (2): 9-11.
7. Hallmark B, et al. Observation and modelling of capillary flow occlusion resulting from the capture of superparamagnetic nanoparticles in a magnetic field. *Chem. Eng. Sci.* 2008; 63 (15): 3960-3965.
8. Lübke AS, et al. Physiological aspects in magnetic drug-targeting. *J. Magn. Magn. Mater.* 1999; 194(1): 149-155.
9. Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PH, Dinsdale D, Smith T, Xu H, Vermeylen J, Nemery B. Ultrafine particles

affect experimental thrombosis in an in vivo hamster model. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(7):998-1004.

10. Dzyuman AN, Milto IV. The structure of the liver, kidney and lung of rats when administered intravenously magnetoliposom. *Morphologiya=Morphology* . 2009; 3:63-66. In Russian. [Дзюман А.Н., Мильто И.В. Структура печени, легкого и почек крыс при внутривенном введении магнитолипосом. *Морфология.* 2009; 3: 63–66].

11. Korolev DV, Galagudza MM, Afonin MV. Reason for the use of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery in the ischemic skeletal muscle. *Biotechnosphere.* 2012; 1(19): 2–6.

12. Mironov AN. Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicinal products. Part one. Moscow: Griff i K, 2012. p. 944. [Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных препаратов. Часть первая. Москва: Грифф и К, 2012. с. 944].

13. Waynforth HB, Flecknell PA. Experimental and surgical technique in the rat. San Diego, CA: Academic Press, INC., 1992. p. 400.

14. Sharp P, Villano JS. *The Laboratory Rat.* 2nd ed. CRC Press, 2013. p. 399.

Информация об авторах:

Торопова Яна Геннадьевна — кандидат медицинских наук, заведующая НИЛ биопротезирования и кардиопротекции ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Печникова Надежда Александровна — лаборант-исследователь НИЛ биопротезирования и кардиопротекции ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Королев Дмитрий Владимирович — кандидат технических наук, доцент, заведующий НИЛ нанотехнологий Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник Лаборатории биофизики кровообращения Института сердечно-сосудистых заболеваний ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

Гареев Камил Газинурович — кандидат технических наук, ассистент кафедры микро- и наноэлектроники ФГАОУ ВО «СПбГЭТУ «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина);

Зелинская Ирина Александровна — лаборант НИЛ биопротезирования и кардиопротекции ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, студент, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Минасян Саркис Минасович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИО экспериментальной физиологии и фармакологии Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Yana G. Toropova, candidate of Medical Sciences, head of the laboratory of bioreplacement and cardioprotection, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Nadegda A. Pechnikova, laboratory technician in the laboratory of bioreplacement and cardioprotection, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Dmitriy V. Korolev, candidate of Technical Sciences, docent, head of the Laboratory of nanotechnologies, Federal Almazov North-West Medical Research Centre; young researcher in the laboratory of Biophysics of circulation, Institute of cardiovascular diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Kamil G. Gareev, candidate of Technical Sciences, Teaching assistant, Electrotechnical University “LETI”;

Irina A. Zelinskaya, laboratory technician, the laboratory of bioreplacement and cardioprotection, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Sarkis M. Minasyan, candidate of Medical Sciences, senior researcher, the Division of Experimental Physiology and Pharmacology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.