

Жилкевич А. В., Владимирская Т. Э.

НОВАЯ СИСТЕМА АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ТЕНЕКТЕПЛАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN VIVO

(Научный руководитель – д.м.н., профессор Адзерихо И. Э.)

Белорусский государственный медицинский университет
г. Минск, Республика Беларусь

Введение. Исходом острого коронарного тромбоза чаще всего становится инфаркт миокарда. Основным нехирургическим методом восстановления коронарного кровотока при остром инфаркте миокарда является тромболитическая терапия. В связи с этим актуальными будут исследования, направленные на изучение новых методов эффективного и безопасного тромболизиса.

Цель исследования. Оценить эффективность новой адресной системы доставки ТНК в лечении коронарного тромбоза в эксперименте на лабораторных животных.

Материалы и методы исследования.

В качестве активатора плазминогена использовали тенектеплазу (ТНК) – тромболитик третьего поколения, высокой фибринспецифичности («Метализе», Boehringer Ingelheim, Германия): разведенной в изотоническом растворе натрия хлорида и инкапсулированной в обычные и фибринспецифичные липосомы.

Липосомы получали гидратацией липидной пленки, формируемой из смеси стабилизированного α -токоферо-лом холестерина (ХС) и фосфатилхолина в хлороформе в соотношении 1:1,5.

Липосомальная система доставки ТНК представляла собой суспензию, содержащую «свободную» в растворе и «связанную» с липосомами тенектеплазу (ЛТНК-СД). Комбинация иммунолипосомальной формы препарата с нативной имела процентное соотношение 40/60.

Для адресной доставки тромболитика использовали фибрин-специфичные антитела (АТ) FnI-3C класс IgG2a, которые предварительно ковалентно связывали с карбоксиметилдекстраном (КМД-АТ) карбодимидным методом.

Работа проведена на 40 белых крысах массой 280-310 г. Для создания модели тромбоза коронарных артерий (ТКА) использовали активную реакцию Артюса (феномен Артюса) в стенке кровеносного сосуда: внутрибрюшинная иммунизация лошадиной сывороткой в дозе 0,5 мл/кг массы тела с интервалом 5-7 суток между инъекциями – всего 3 раза, через 5-7 суток после последней инъекции введение 0,1-0,15 мл сыворотки в мышцу сердца.

Все животные были разделены на 4 группы по 10 крыс в каждой: модель ТКА без лечения и с тромболитической терапией (ТЛТ): ТНК, ЛТНК-СД и ИЛТНК-СД. Растворы фибринолитика вводили внутривенно болюсно из расчета 0,5 мг/кг веса животного (коэффициент пересчета доз 6,0) через 2 часа после моделирования ТКА.

Период наблюдения за животными составил 24 часа. По истечении срока наблюдения животные были выведены из эксперимента с соблюдением принципов биоэтики (в соответствии со стандартами GLP).

Для проведения гистопатологических исследований после фиксации в формалине и стандартной гистотехнической обработки извлеченные сердца заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3 мкм (микротом Leica RM2265, Германия), которые окрашивали гематоксилин-эозином, MSB для определения «возраста» фибрина.

Изучение микропрепаратов и изготовление микрофотографий проводилось с помощью светового микроскопа с программным обеспечением («Leica», Германия).

Результаты. Размер липосом с ТНК составил ~96 нм, индекс полидисперсности $PDI \sim 0,7$. После модификации ЛТНК карбоксиметилдекстраном или конъюгата КМД с антителами их размер достигал ~76-77 нм, а $PDI \sim 0,45$ и ~0,55, соответственно. Модификация липосом конъюгатом КМД-АТ не приводила к изменению активности тромболитика.

При использовании иммунолипосом выживаемость животных с ТКА составляет ~90%, липосомальной формы препарата – 80%, нативной ~80%.

ТЛТ с использованием разных форм тромболитика вызывала полный или частичный лизис тромбов. При лечении нативной ТНК у всех экспериментальных животных отмечался неполный тромболизис в коронарной артерии (КА) с сохранением фибрина, располагающегося пристеночно и в центральной части просвета КА. При лечении ЛТНК-СД и ИЛТНК-СД фибрин в тромбах наблюдался в следовых количествах или отсутствовал.

Использование ИЛТНК-СД на животных с ТКА приводит к увеличению свободного просвета КА на 26% по сравнению с группой ЛТНК-СД и на 46% по сравнению с группой нативной ТНК. При этом масса ишемизированного миокарда у крыс на фоне ТЛТ с применением ИЛТНК-СД статистически значимо уменьшается на 16% по сравнению с группой ЛТНК-СД и на 26% по сравнению с группой нативной ТНК ($p < 0,05$).

Выводы. Разработана новая система адресной доставки тканевого активатора плазминогена тенектеплазы для восстановления коронарного кровотока при остром коронарном тромбозе, которая обеспечивает эффективный и безопасный тромболизис в эксперименте на животных.



ISSN 2410- 5155 (Online), ISSN 2311- 4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Приложение № 3

ТЕЗИСЫ

АЛМАЗОВСКИЙ
МОЛОДЕЖНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ФОРУМ – 2024

11–16 мая 2024 года
Санкт-Петербург

