
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**ВЛИЯНИЕ БИОПОЛИМЕРОВ И ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ИМИ
МИКРОЧАСТИЦ ВАТЕРИТА НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ**

© 2024 г. Д. В. Григорьева^{1, *}, Е. В. Михальчик², Н. Г. Балабушевич^{2, 3},
Д. В. Мосиевич³, М. А. Мурина², О. М. Панасенко², А. В. Соколов^{2, 4} И. В. Горудко¹

¹Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

²Научно-клинический центр физико-химической медицины им. академика Ю. М. Лопухина
Москва, Россия

³Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

⁴Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: dargr@tut.by

Поступила в редакцию 16.04.2024 г.

После доработки 20.05.2024 г.

Принята к публикации 21.05.2024 г.

Перспективными формами доставки лекарственных соединений являются микрочастицы ватерита, представляющие собой метастабильную форму карбоната кальция. Однако для более эффективной доставки целевых молекул (увеличения включения и удерживания) микрочастицы ватерита необходимо функционализировать биополимерами. Было исследовано влияние полисахаридов, муцина и микрочастиц ватерита, а также гибридных микрочастиц ватерита с вышеупомянутыми биополимерами на агрегационную активность тромбоцитов. Установлено, что фукоидан, гепарин и декстрансульфат (при внесении в обогащенную тромбоцитами плазму) и муцин (при добавлении к изолированным тромбоцитам) индуцировали агрегацию клеток. Пектин и хондроитинсульфат дозозависимым образом ингибировали АДФ- и тромбин-индуцированную агрегацию, муцин подавлял АДФ-индуцированную, а декстрансульфат – тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Микрочастицы ватерита в концентрации 100–1000 мкг/мл не влияли на агрегацию изолированных тромбоцитов, но вызывали 10–15%-ную агрегацию клеток в плазме; при этом в концентрации 1000 мкг/мл микрочастицы ватерита на ~ 30% препятствовали агонист-индуцированной агрегации клеток. Установлено, что гибридные микрочастицы ватерита с фукоиданом или гепарином при внесении как в обогащенную тромбоцитами плазму, так и к изолированным клеткам способны инициировать агрегацию тромбоцитов. Микрочастицы ватерита, функционализированные пектином или хондроитинсульфатом, не оказывали влияния на спонтанную агрегацию клеток и не влияли (с хондроитинсульфатом) или ингибировали (с пектином) агонист-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Таким образом, использование гибридных микрочастиц ватерита с пектином или фукоиданом/гепарином может быть перспективным для доставки препаратов, направленных на модуляцию (ингибирование – с пектином или активацию – с фукоиданом/гепарином) тромбоцитарного звена гемостаза.

Ключевые слова: тромбоцит, агрегация, микрочастица ватерита, полисахарид, муцин, аденозиндифосфат, тромбин

DOI: 10.31857/S0869813924060107, **EDN:** BEMOCM

ВВЕДЕНИЕ

Среди новых, быстро развивающихся систем доставки лекарственных соединений особое внимание уделяется тем системам, которые изготовлены из уже одобренных материалов для биомедицинского использования. К последним относятся кристаллы карбоната кальция, которые одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, и используются в качестве дешевого армирующего материала для бумажных и пластиковых покрытий, при производстве продуктов питания, средств гигиены и косметики. Себестоимость производства систем доставки на основе частиц из карбоната кальция существенно ниже (в 250–500 раз), чем липосом, наночастиц металлов и других материалов [1]. Кроме того, они характеризуются уникальными механическими, физическими и химическими свойствами, низкой токсичностью, биосовместимостью и биоразлагаемостью [2, 3].

Ватерит представляет собой метастабильную фазу (кристаллическую полиморфную модификацию) карбоната кальция. Частицы ватерита особенно выделяют среди других полиморфов карбоната кальция с точки зрения их потенциального применения в биомедицине, включая доставку лекарств, ввиду их пористой морфологии и развитой внутренней структуры. Последнее свойство позволяет загружать в частицы ватерита молекулы разнообразной природы. Широкий спектр биологически активных веществ, в том числе низкомолекулярные соединения и макромолекулы, включают в частицы ватерита методом физической адсорбции в поры или соосаждения в процессе формирования самих частиц.

Одним из основных недостатков микрочастиц ватерита является довольно быстрая перекристаллизация в водных средах в более термодинамически устойчивый непористый кальцит [4, 5] или их полное растворение [6, 7]. На скорость этих процессов влияют физико-химические свойства среды, такие как pH [8], температура [5], ионная сила [9], а также наличие различных добавок [10–12]. С одной стороны, упомянутые выше свойства частиц ватерита дают возможность использовать их для контролируемого высвобождения лекарственных препаратов, например, для pH-зависимого высвобождения лекарств, доставляемых в места локализации опухоли [7, 13, 14]. А с другой стороны, при использовании частиц в качестве контейнеров для включения лекарств в системы доставки, при изготовлении платформ для тканевой инженерии, в продуктах питания/косметических средствах, предназначенных для длительного действия, требуется стабилизация ватерита и подавление его рекристаллизации. Одним из подходов для увеличения стабильности частиц ватерита является получение их гибридных форм, содержащих полимеры [5, 15, 16]. Например, муцин замедляет скорость перекристаллизации ватерита в кальцит [16].

Одним из надежных способов увеличения количества загружаемого водорастворимого лекарственного препарата в ватеритные системы доставки является включение биополимеров [17]. Например, наличие декстрансульфата в частицах ватерита приводило к увеличению загрузки пептидов в 5–10 раз, при адсорбции декстрансульфата нагрузка целевых веществ была приблизительно в 2 раза выше, чем при соосаждении [18]. Так, связывание лизоцима с гепарином было использовано для эффективной загрузки белка в гепарин-содержащие частицы ватерита [19]. Способность муцина к электростатическим, гидрофобным взаимодействиям и к образованию водородных связей с различными терапевтическими средствами используется для улучшения загрузки в системы доставки на основе ватерита. В работах [16, 20] муцин применяли для увеличения включения в ватерит доксорубина и апротинина, кроме того, высвобождение соединений из таких частиц было более пролонгированным по сравнению с частицами, не содержащими муцин. В работе [21] было показано, что при внутрибрюшинном введении крысам, инокулированным гепатомой Зейделя, доксирубицин-содержащих частиц ватерита, легированных декстрансульфатом, наблюдается