

А. Н. Ершова, А. Г. Гущин, С. В. Полулях, С. З. Калаева

### Изменение агрегации эритроцитов и белкового состава плазмы под влиянием магнитных жидкостей

Проведено исследование влияния магнитных жидкостей, полученных на различных основах, на показатели реологии крови. Установлено снижение агрегации эритроцитов и уменьшение концентрации плазменных белков под влиянием наночастиц магнетита. Обнаружен более выраженный гипоагрегационный эффект исследованных магнитных жидкостей в сравнении с реополиглюкином.

**Ключевые слова:** магнитная жидкость, агрегация эритроцитов, реополиглюкин, плазменные белки, альбумин, глобулин.

A. N. Ershova, A. G. Gushchin, S. V. Polulyakh, S. Z. Kalaeva

### Change of Erythrocyte Aggregation and Protein Composition of Plasma under the Magnetic Fluids Influence

The research of influence of magnetic fluids with different bases on parameters of blood rheology has been conducted. The decrease of erythrocyte aggregation and the reduction of concentration of plasma proteins are determined. It was discovered a more pronounced hypoaggregative effect of magnetic fluids in comparison with rheopolyglucinum.

**Keywords:** magnetic fluid, aggregation of erythrocytes, rheopolyglucinum, plasma proteins, albumin, globulin.

В механизме возникновения и развития многих критических состояний организма значительную роль играет нарушение реологических свойств крови, в том числе формирование синдрома гиперагрегации эритроцитов. В условиях повышенной эритроцитарной агрегации отмечается прогрессирование патологического процесса, ухудшение кровоснабжения органов и тканей на уровне микроциркуляции. Следовательно, при таких ситуациях вполне оправдано использование медицинских средств, обеспечивающих снижение агрегации эритроцитов. К сожалению, дезагрегационный эффект применяемых на практике лекарственных препаратов с различным механизмом действия остается еще недостаточно изученным. Это касается и внедрения в практическую медицину новых сорбентов, содержащих, в частности, магнитные наночастицы. В связи с этим актуальной задачей является разработка средств, обеспечивающих нормализацию текучести крови и факторов, ее определяющих. В последние годы проводятся исследования, посвященные оценке эффективности применения с лечебной целью магнитных наночастиц. С учетом вышеизложенного целью данного исследования явилось изучение влияния магнитных

жидкостей различного состава на белковый спектр плазмы и агрегацию эритроцитов.

#### Материал и методы исследования

В работе использовались магнитные жидкости, содержащие наночастицы магнетита, покрытые слоем поверхностно-активного вещества в жидкости-носителе. Подтверждение наноразмерности магнитных частиц проводилось путем мессбауревской спектроскопии рентгеновских спектров [3]. В качестве поверхностно-активных веществ использовались витамин В<sub>6</sub> и глюкоза, а жидкостей-носителей – декстран (реополиглюкин) и дистиллированная вода.

Получение биологически совместимой, устойчивой к агрегации магнитной жидкости сопряжено с рядом трудностей. Главное ограничение связано с тем, что необходимо соответствовать жестким требованиям эндоэкологии организма, где универсальным биологическим растворителем является только полярная вода, биогенным и биологически совместимым магнитным материалом – наномагнетит (НМ), а выбор поверхностно-активного вещества (ПАВ) строго регламентирован требованиями фармакопеи. Ис-

пользование других дисперсионных сред, магнитных материалов и ПАВ влечет за собой неоправданно долгую и дорогую процедуру биологических испытаний. Вследствие дисперсионного притяжения и магнитных взаимодействий в МЖ наблюдается агрегация нанодисперсной фазы. Отталкивание между суперпарамагнитными частицами можно обеспечить за счет образования на их поверхности двойного ионного слоя (ДС) или защитной оболочкой ПАВ [2].

В процессе ранее проведенных исследований выяснилось, что хорошими стабилизаторами являются витамины (аскорбиновая кислота, витамин В<sub>6</sub> и др.), глюкоза и другие низкомолекулярные вещества биологического происхождения [1]. По литературным данным витамин В<sub>6</sub> устойчив при термической обработке [9].

Ранее проведенные исследования показали, что магнитные жидкости на основе реополиглобулина со временем теряют устойчивость. Стабильность таких жидкостей составляет в среднем 60 суток [3].

В связи с этим в качестве стабилизаторов в данном исследовании был использован витамин В<sub>6</sub> и глюкоза. Стабильность таких жидкостей составляет более 300 суток.

Магнитные жидкости получали электрохимическим способом. Электролиз проводился в электропроводящем растворе реополиглобулина и стабилизатора одновременно. Преимущества этого метода: чистота получаемой магнитной фазы магнитной жидкости, простота, дешевизна

аппаратурного оформления и возможность управления интенсивностью процесса путем изменения параметров электролиза. Для исследования дезагрегационного эффекта магнитных жидкостей использовались образцы крови лабораторных животных (крыс) с повышенным индексом агрегации (более 0,4 отн. ед.) и больных травматологического профиля. Магнитные жидкости добавлялись в плазму крови в соотношении 1:8. Для сравнения в указанный образец добавляли раствор реополиглобулина в таком же соотношении. Как показали ранее проведенные исследования, при соотношении компонентов 1:2 наступает гемолиз, который можно считать проявлением токсического эффекта. Анализ литературных данных свидетельствует о необходимости проведения оценки такого эффекта, наступающего в результате действия наночастиц на клетки и ткани организма [4, 5, 6, 7]. После инкубации в течение 30 минут жидкость удалялась из плазмы с помощью постоянного магнита. До и после воздействия на образцы плазмы магнитной жидкости и реополиглобулина определялись следующие параметры: концентрации плазменных белков, агрегация эритроцитов.

#### Результаты исследования и их обсуждение

О влиянии магнитных жидкостей и реополиглобулина на агрегацию эритроцитов можно судить по данным, представленным в таблице 1.

Таблица 1

*Изменение агрегации эритроцитов под влиянием магнитных жидкостей и реополиглобулина*

Параметр	% изменения под влиянием магнитной жидкости на основе воды с витамином В <sub>6</sub> (МЖ 1)	% изменения под влиянием магнитной жидкости на основе реополиглобулина с витамином В <sub>6</sub> (МЖ 2)	% изменения под влиянием магнитной жидкости на основе реополиглобулина с глюкозой (МЖ 3)	% изменения под влиянием реополиглобулина
Индекс агрегации	– 27 %	– 24 %	– 20 %	– 5 %

Из таблицы видно, что магнитные жидкости обладают более выраженным гипоагрегационным эффектом по сравнению с реополиглобулином. Этот эффект подтверждается ранее прове-

денными исследованиями с магнитной жидкостью на основе реополиглобулина [3].

Об изменениях концентраций плазменных белков можно судить по данным, представленным на рисунках 1 и 2.

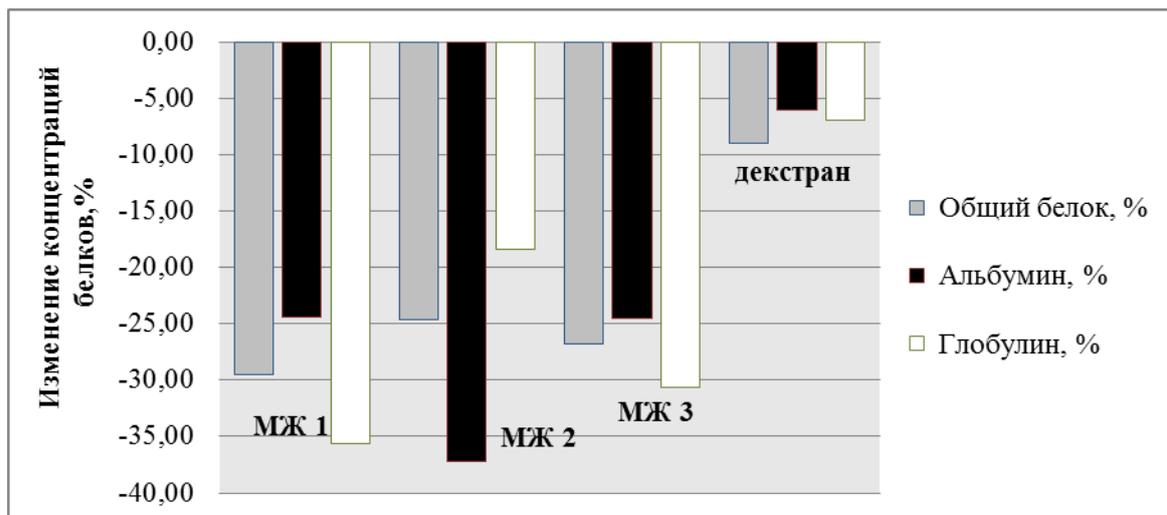


Рис. 1. Изменения концентраций общего белка, альбумина и глобулина плазмы крови крыс под влиянием магнитных жидкостей

Из диаграммы рисунка 1 видно, что все жидкости уменьшают концентрацию общего белка, альбумина и глобулина. Магнитная жидкость на основе воды с витамином В<sub>6</sub> в большей степени снижает концентрацию глобулинов (на 36 %) по сравнению с магнитной жидкостью на основе реополиглюкина с витамином В<sub>6</sub> (на 18 %) и магнитной жидкостью на основе реополиглюкина с глюкозой (на 31 %). Реополиглюкин снижает концентрацию глобулина всего лишь на 7 %.

Из литературных данных известно, что агрегация эритроцитов вызывается, главным образом, адсорбцией на их поверхности фибриногена и глобулина. При низких скоростях сдвига эти молекулы образуют мостики-сшивки между соседними клетками, формируя агрегаты. Установлено, что снижению агрегации эритроцитов способствует изменение их сорбционной способности, то есть уменьшение сорбции высокомолекулярных белков (глобулина) на поверхности эритроцитов.

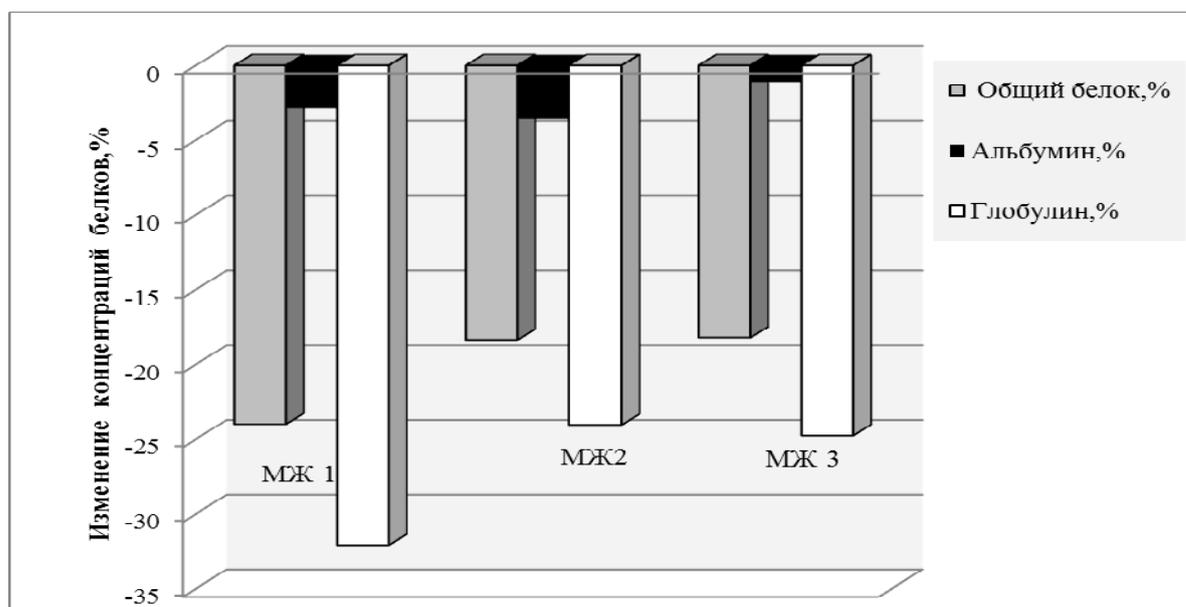


Рис. 2. Изменения концентраций общего белка, альбумина и глобулина плазмы крови больных травматологического профиля под влиянием магнитных жидкостей

Данные, представленные на рисунке 2, указывают, что магнитные жидкости значительно снижают концентрацию общего белка и глобулина, который способствует агрегации эритроцитов. Магнитная жидкость на основе воды с витамином В6 в большей степени снижает концентрацию глобулинов (на 33 %) по сравнению с магнитной жидкостью на основе реополиглобулина с витамином В6 (на 25 %) и магнитной жидкостью на основе реополиглобулина с глюкозой (на 26 %). Значения исходной концентрации общего белка плазмы крови крыс (до воздействия магнитной жидкости) оказались в 1,3 раза меньше по сравнению с аналогичными показателями плазмы пациентов. Этим можно объяснить более значительный эффект жидкостей в отношении концентрации общего белка плазмы исследованных животных.

В проведенном исследовании гипоагрегационный эффект, вероятно, обусловлен тем, что наночастицы, попав в кровь, лимфу, желудочный сок или любую другую биологическую жидкость, покрываются своего рода «коронкой» – слоем белков, все время находящихся в растворе и адсорбирующихся на поверхности частицы. Как следствие взаимного влияния, и свойства частиц меняются под действием «коронки», и сами белки, с которыми частица вступает в контакт, могут подвергаться модификациям. Основные белки, образующие «корону» наночастиц – например, нанотрубок, частиц диоксида железа, липосом и наногранул полимеров, – это альбумин, иммуноглобулины, факторы комплемента, фибриноген и аполипопротеины. Укрытие наночастиц

этим белками во многом определяет их дальнейшую судьбу – распределение между тканями и органами, скорость выведения из организма, опсонизацию (фагоцитоз с участием рецепторов мембраны). Белки и другие органические вещества увеличивают растворимость наночастиц (например, ZnO, CdSe, оксидов железа и алюминия), но и наночастицы могут влиять на белковые молекулы, заставляя их агрегировать, окисляя боковые группы, снижая ферментативную активность или изменяя их конформацию [8, 9].

### Заключение

На основании полученных результатов можно сделать заключение о целесообразности использования данных магнитных жидкостей для нормализации нарушенных характеристик крови. Данные исследования подтверждают гипоагрегационное действие магнитных жидкостей на кровь, которое проявляется в снижении концентрации плазменных белков, что, в свою очередь, подтверждается особенностью биологического окружения. Снижению агрегации эритроцитов способствует уменьшение концентрации на их поверхности высокомолекулярных белков (глобулинов и фибриногена). Данные результаты показали, что полученные магнитные жидкости уменьшают концентрацию глобулинов. Изучение свойств магнитных жидкостей на различной жидкой основе дает повод говорить о них как о новых лекарственных препаратах, способных успешно конкурировать с уже известными средствами.

### Библиографический список

1. Ахалая, М. Г., Какиашвили, М. С., Берия, В. П. Перспективы применения магнитных жидкостей в биологии и медицине [Текст] / М. Г. Ахалая, М. С. Какиашвили, В. П. Берия // Физические свойства магнитных жидкостей. – Свердловск : УНЦ АН СССР. 1983. – С. 115–121.
2. Бибик, Е. Е., Бузунов, О. В. Достижения в области получения и применения ферромагнитных жидкостей [Текст] / Е. Е. Бибик, О. В. Бузунов. – М. : ЦНИИ «Электроника». 1979. – Сер.6. Материалы. – Вып.7(660)
3. Гушин, А. Г. Влияние наночастиц магнетита на гемореологические показатели [Текст] / А. Г. Гушин [и др.] // Ярославский педагогический вестник. – 2011. – Т. III, №1. – С. 89–93.
4. Коваленко, Л. В., Фолманис, Г. Э. Биологически активные нанопорошки железа [Текст] / Л. В. Коваленко, Г. Э. Фолманис. – М. : Наука, 2006. – 124 с.
5. Чирикова, О. А. Факторы, определяющие процесс адсорбции высокомолекулярных белков плазмы крови на мембранах эритроцитов при мышечных нагрузках [Текст] : автореф. дис. ...к. б. н. / О. А. Чирикова. – Ярославль, 2006.
6. Shin S. Erythrocytes deformability and its variations in diabetes mellitus [Text] / S/ Shin, Y. Ku, N. Babu, M. Singh// Indian J.Exp. Biol. – 2007. – Vol.45. – N 1.- P. 121-128.
7. Zhu M.-T., Feng W.Y., Wang B., Wang T-Ch., Gu Y.-Q., Wang M., Wang Y., Ouyang H., Zhao Y-L., Chai Z.-F. Comparative study of pulmonary responses to nano- and sub-micron-sized ferric oxide in rats// Toxicology 2008. Vol. 247, Iss. 102-11.
8. Nel A.E., Mädler L., Velegol D., Xia T., Hoek E.M.V., Somasundaran P., Klaessig F., Castranova V., Thompson M. (2009). Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface. Nature Materials 8, 543–557.
9. Auffan M., Rose J., Bottero J.-Y., Lowry G.V., Jolivet J.-P., Wiesner M.R. (2009). Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective. Nature Nanotechnology 4, 634–641.
10. [http://www.dsm.com/ru\\_RU/html/dnpru/hnh\\_food\\_index\\_stability.htm](http://www.dsm.com/ru_RU/html/dnpru/hnh_food_index_stability.htm)

