

# Наномедицина та кардіологія: нанотехнології в коронарній реваскуляризації й корекції системи гемостазу

І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, А.К. Галицька, А.М. Дорошенко, П.В. Сімонов

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** наномедицина, коронарна реваскуляризація, елютинг-стент, наночастинки, рестеноз, тромболізис, гемостаз

Смертність від серцево-судинних захворювань визначає значну частину соціальних і економічних збитків у багатьох країнах. Різноманітність і складність серцево-судинної патології, а також значна тривалість і вартість лікування сприяють більш широкій дослідницькій діяльності з метою розробки новітніх підходів до ведення хворих [2].

За визначенням академіка Б.О. Мовчана, нанотехнології – це сукупність наукових знань, способів і засобів спрямованого регульованого складання (синтезу) із окремих атомів і молекул різних речовин, матеріалів та виробів з лінійним розміром елементів структури до 100 нм. Втіленням досягнень нанотехнологій у медицині є наномедицина – наука, що досліджує застосування розробок нанотехнологій у медичній практиці для профілактики, діагностики і лікування різних захворювань з контролем біологічної активності, фармакологічної і токсикологічної дії отриманих продуктів або медикаментів [3, 7, 12].

Застосування саме нанорозмірних об'єктів, наночастинок, розширює наші можливості стосовно впливу на більш тонкі субклітинні структури. Наночастинки, на відміну від мікрочастинок, можуть проникати у клітини, діяти на молекулярному рівні й виконувати свої функції внутрішньоклітинно. Мікрочастинки ж діють на рівні ендотелію й екстрацелюлярного матриксу. В кардіології перспективним є застосування ліпосом, квантових міток, аквасом, дендример, наночастинок золота та інших металів, а також полімерних і магнітних наночастинок [4, 7, 60].

Швидкий прогрес нанонауки, нанотехнологій приводить до вдосконалення або винайдення

принципово нових методів діагностики, лікування серцево-судинних захворювань і запобігання їм. З огляду на дані світової літератури основними напрямками застосування нанотехнологій у кардіології є такі:

1. Молекулярна діагностика (візуалізація) ішемії, інфаркту, запалення, апоптозу тощо, зокрема у пацієнтів, які не мають клінічних ознак захворювання. В основі молекулярної візуалізації лежить модифікація фізичних і хімічних властивостей наночастинок, зокрема приєднання на їх поверхні лігандів, що забезпечує специфічну взаємодію молекули-ліганда з біологічною мішенню, таким чином дозволяючи візуалізувати її, а також оцінити функцію на молекулярному рівні. При цьому можна застосовувати квантові мітки, наноматеріали на основі золота, магнітні, полімерні наночастинки тощо [12, 60].

2. Цільова доставка лікарських засобів, що дозволяє значно знизити дозу лікарського засобу і при цьому підвищити ефективність та нівелювати вірогідність розвитку побічних реакцій. Для цього підходу придатна велика кількість наночастинок, зокрема наночастинки перфторкарбону, ліпосоми, магнітні наночастинки [40].

3. Інтервенційна коронарна реваскуляризація (балонна ангіопластика і стентування артерій; застосування антипроліферативних і антитромботичних нанопокриттів для стентів) [45].

4. Профілактика і лікування тромбозів та їх наслідків. Розробка високоефективних кровоспинних засобів для застосування у серцево-судинній хірургії [21, 51].

5. Ефективна й безпечна тромболітична терапія із застосуванням принципу drug delivery [55].

6. Тканинна інженерія, тобто створення штучних тканин, наприклад судин, клапанів, міокарда, із застосуванням біоміметичних наноматеріалів та біологічних структур (стовбурових клітин, волокон) [62].

7. Розробка кровозамінників на основі наноструктур, що дозволяють заміщувати функції крові у хворих під час оперативних втручань на серці й судинах, а також забезпечувати перфузію дистальних відділів артерій при проведенні інтервенційної ангіопластики [50].

Особливе медичне та соціальне значення мають «судинні катастрофи», які ґрунтуються на патологічних змінах у судинах і системі крові. Саме вплив на стінку судини, ендотелій, а також на властивості тромбоцитів і факторів зсідання крові є ключовим для корекції цих загрозливих станів. Додаткові можливості у реалізації такого впливу надає вченим і клініцистам застосування нанотехнологій.

В огляді представлено стан досліджень, присвячених застосуванню нанотехнологій у коронарній реваскуляризації, зокрема для поліпшення властивостей коронарних стентів, запобігання розвитку рестенозів, а також у галузі розробки засобів, що впливають на зсідання крові, зокрема антиагрегантів, антикоагулянтів, прокоагулянтів і фібринолітиків.

### **Інтервенційна коронарна реваскуляризація**

Балонна ангіопластика із встановленням судинного стента на сьогодні є інтервенційним втручанням при серцево-судинних оклюзивних захворюваннях, що застосовується все частіше. 16 вересня 1977 р. у Цюріху (Швейцарія) Андреас Грунціг уперше виконав черезшкірну транслюмінальну коронарну ангіопластику (ЧТКА) з метою реваскуляризації вінцевих артерій, таким чином започаткувавши новітню альтернативу хірургічним втручанням (шунтуванню). Однак обмеження і недоліки більш раннього обладнання дозволяли провести це малоінвазивне втручання менше ніж у 10 % хворих, яким була показана коронарна реваскуляризація.

До 1990 р. вдосконалення обладнання для ЧТКА сприяло поліпшенню результативності лікування, розширило показання до застосування цього методу, що привело до стрімкого збільшення щорічно виконуваних ЧТКА. У США на той час проводили близько 300 тисяч таких втручань, що приблизно дорівнювало кількості проведених

операцій шунтування. Запровадження в клінічну практику стентування, що полягає у введенні металевого каркасу в уражений сегмент судини, дозволило нівелювати два основних недоліки балонної ангіопластики: місцеві ушкодження ендотелію й атеросклеротичної бляшки, а також еластичну віддачу стінки судини. Однак ці оголені металеві стенти часто сприяють розвитку запальної реакції із формуванням рубцевої сполучної тканини, що призводить до рестенозу і порушення кровотоку в судині.

Частоту цього ускладнення вдалося значно зменшити за допомогою елютинг-стентів, введених у клінічну практику на початку 2000-х рр. Ці стенти виконують функцію системи для доставки лікарських засобів, оскільки мають полімерне покриття, з якого вивільнюються цитостатичні, імуносупресивні, протизапальні засоби, зокрема сіролімус (рапаміцин), паклітаксель. Головний недолік елютинг-стентів із полімерним покриттям – розвиток пізніх тромбозів у стенті, що може призвести до інфаркту міокарда і смерті та вимагає тривалого прийому антитромбоцитарних лікарських засобів, таких як ацетилсаліцилова кислота чи клопідогрель [42].

Проблема пізніх тромбозів елютинг-стентів, які виникають після 30 днів з моменту встановлення стента, привертає увагу у зв'язку із можливістю розвитку несприятливих наслідків, таких як інфаркт міокарда або раптова серцева смерть у 45 % випадків [29]. Цей ефект трапляється з частотою 0,2 % на рік у клінічних випробуваннях і 0,6 % на рік при використанні цих стентів у клінічній практиці із порушенням інструкцій до застосування [15, 52]. Вважають, що ці ускладнення обумовлені головним чином вираженою антипроліферативною дією лікарських засобів у складі елютинг-стента щодо ендотеліальних клітин і недостатньою біологічною сумісністю застосованих для створення стента полімерів, що призводить до порушення ендотелізації, розвитку запалення, проліферації фібробластів і відкладення фібрину [25, 26, 42]. Це питання не втрачає актуальності, тому проводяться дослідження зі створення новітніх елютинг-стентів, без вищеперерахованих недоліків, із застосуванням нанотехнологій.

### **Нанотехнології у створенні коронарних стентів**

Застосування нанотехнологій приведе до створення більш ефективних і безпечних систем

для доставки лікарських засобів, причому як дистанційних, тобто тих, що забезпечують адресну доставку лікарського засобу після системного, зокрема внутрішньовенного, введення, так і локальних, до яких належать елютинг-стенти [58]. Цікавий підхід – надання поверхні стента такої нанопорядкованої структури, в якій би лікарська речовина могла зберігатися, а в подальшому вивільнитися і діяти на поруч розташовані тканини, зокрема стінку судини, кров.

Однією з перших спроб для розроблення пористої поверхні з метою накопичення на поверхні стента певного лікарського засобу було застосування нанопористого оксиду алюмінію. При цьому на поверхні стента із нержавіючої сталі шляхом фізичної конденсації парів відкладається тонкий шар алюмінію. Подальше проведення анодизації приводить до перетворення шару алюмінію на оксид алюмінію, що формує пори у нанорозмірному діапазоні (5–15 нм). Дослідження на тваринах показали, що такі пористі стенти мають добру біологічну сумісність і можуть застосовуватися як система доставки лікарських засобів [32, 59]. Однак важлива проблема при застосуванні цих структур – регулювання інтенсивності вивільнення діючої речовини. При дослідженні стентів, покритих нанопористим оксидом алюмінію, показано, що розмір пор не впливає на динаміку вивільнення лікарських засобів, наприклад паклітакселю. Однак глибина пор при цьому має значний вплив на цей процес [34].

Поліпшити властивості коронарних елютинг-стентів можна, застосовуючи наночастинки як систему для доставки лікарських засобів. Так, за допомогою катіонної електродепозиційної технології було створено елютинг-стент із поверхневим покриттям у вигляді катіонних полімерних наночастинок полімолочної і гліколевої кислот (PLGA), що інкапсульовані флуоресцентним маркером флуоресцеїн-ізотіоціанатом (FITC). Ефективність такого підходу встановлено як у дослідях *in vitro* на культурі клітин гладенької мускулатури судини, так й *in vivo* при введенні їх у вінцеві артерії свиней. Необхідно звернути увагу, що на відміну від елютинг-стентів, що застосовують у клінічній практиці та які є системами для доставки виключно гідрофобних лікарських засобів, запропонована система на основі полімерних наночастинок здатна проникати внутрішньоклітинно і доставляти гідрофільні

агенти, зокрема білки, олігонуклеотиди, ДНК, FITC. Системи на основі PLGA повільно гідролізуються, метаболізуються і виводяться з організму [45].

У цілому елютинг-стенти на основі полімерів значно зменшують розвиток рестенозу. З другого боку, присутність полімеру може ініціювати й підтримувати запалення і, таким чином, сприяти розвитку пізніх ускладнень. У зв'язку з цим проводяться дослідження зі створення систем, що не містять полімерних речовин. Так, у дослідженні *in vivo* показано, що імплантація у вінцеві артерії свиней елютинг-стентів на основі хрому й кобальту із пористим поверхневим покриттям у вигляді наночастинок вуглецю та низьким вмістом паклітакселю забезпечує більш сприятливі темпи ендотелізації, неоінтимальної гіперплазії, накопичення фібрину, запальної реакції порівняно зі стентами, що мали полімерне покриття, зокрема із PLGA [10].

При введенні чужорідного об'єкту в організм більш гостро постає питання біологічної сумісності. На жаль, суттєвим недоліком багатьох сучасних судинних стентів є недостатня взаємодія між металевою поверхнею і ендотеліальними клітинами. Тільки за умови достатньої взаємодії може утворитися цілісний шар ендотелію, який буде маскувати структуру стента і запобігати розвитку запальної реакції. Крім того, порушення адгезії ендотеліальних клітин артерії до поверхні стента може призвести до його нестійкості, зміщення та розвитку тяжких ускладнень. В одному з досліджень для поліпшення біологічної сумісності титанових стентів запропоновано покриття з розеткових нанотрубок. В основі розеткової нанотрубки лежать макроцикли, які формують циліндричну шарувату структуру діаметром 3,5 нм. Кожний макроцикл складається з трьох молекул гуаніну і цитозину, а також шести молекул лізину як бічних ланцюгів. Застосування функціоналізованих лізином розеткових нанотрубок для покриття поверхні з титану навіть у малих концентраціях (0,01 мг/мл) приводить до зростання щільності ендотеліальних клітин на 37 і 52 % порівняно із оголеною поверхнею з титану після 4 год і 3 дів відповідно. Покриття з розеткових нанотрубок здатне до спонтанної самозбірки у біологічних рідинах, має нанорозмірну будову, притаманну екстрацелюлярному матриксу судини, що забезпечує швидку ендотелізацію. Крім того, поверхня нанотрубок може бути функціоналізована певними

хімічними групами, що може розширювати можливості застосування [24].

Ще один підхід – покриття стента за допомогою шару гідроксилапатиту. Так, нещодавно в умовах *in vitro* показано, що біоміметичне покриття коронарного стента із застосуванням шару нанорозмірного або мікропористого гідроксилапатиту, навіть за наявності у складі цієї системи сиролімусу, не підвищує активності тромбоцитів у циркулюючій крові людини і не посилює адгезії тромбоцитів до поверхні стента, порівняно із оголеними металевими стентами [8].

Сучасні досягнення нанотехнологій у розробці коронарних стентів досягають комерційної реалізації. Так, у Китаї нещодавно було випущено стенти *Nano+*<sup>™</sup>, що містять сиролімус. Розроблені стенти мають нанопористу поверхню, що забезпечує виражену адгезію і високий вміст лікарського засобу, а також сприятливу кінетику вивільнення. При цьому особливості наноструктури цієї конструкції, що сприяють адгезії й проліферації ендотелію та швидкому відновленню судинної стінки, не погіршують механічних властивостей на макроскопічному рівні. Запропоновані стенти не містять полімерних сполук, які б могли посилювати запальну відповідь (<http://lepumedical.en.gongchang.com>).

При внесенні в організм будь-якого чужорідного об'єкта органічного чи неорганічного походження головним стає принцип біологічної сумісності. Тільки ті біоматеріали та прилади, зокрема штучні кровеносні судини, клапани, пейсмейкери й стенти, що мають цю фундаментальну властивість, можуть бути вдало імплантовані в організм і ефективно та безпечно виконувати визначену функцію. Початково поняття біологічної сумісності ототожнювали з біологічною інертністю. У 1993 р. Ratner визначив біологічну сумісність як «прийняття» матеріалу організмом, зокрема здатність поверхні імплантованого матеріалу до взаємодії з клітинами і рідинами біологічних систем, і ця взаємодія повинна викликати такі ж реакції аналогічних тканин організму [49]. Важливий аспект – біоміметика (підхід для створення рукотворних об'єктів за принципами, запозиченими з біології) [39].

Властивості поверхні нанопокриття стентів (їх поверхнева нанотопографія) визначають активність тромбоцитів, і їх розглядають як ключовий чинник тромбогенності стентів та інших

біоматеріалів. V.C. Karagkiozaki та співавтори за допомогою атомного силового мікроскопа вивчали взаємодію тромбоцитів із вуглецевими нанопокриттями, які мали різну будову поверхні [33]. Встановлено, що, змінюючи поверхневу топографію нанопокриття, можна впливати на активацію тромбоцитів: вуглецеві нанопокриття із більш нерівною поверхнею виявилися менш тромбогенними.

Подальші дослідження в цьому напрямку показали, що нерівність (шорсткість) поверхні відіграє велику роль у біологічній сумісності матеріалу, зокрема тромбогенності. L. Chen та співавтори пропонують нерівність (шорсткість) поверхні розподіляти за розміром на три групи: понад 2 мкм (розмірність тромбоцитів); 50 нм – 2 мкм (розмірність білків); менше 50 нм. У першій та третій групі зростатиме тромбогенність матеріалу: в першій – через велику площу контакту із тромбоцитами, а в третій – внаслідок відносної гладкості такої поверхні для тромбоцитів. У другій групі адгезія тромбоцитів і утворення тромбу зменшуватиметься внаслідок зменшення площі контакту із тромбоцитами, яка буде обмежена лише вершинами нерівностей [13].

Застосовуючи принципи біоміметики, X. Ye та співавтори на підставі даних про мікро- і наноструктуру поверхні клапана серця кроля здійснили її штучне відтворення на поверхні полідиметилсилоксану із застосуванням фемтосекундного лазера і методу м'якої літографії. Виявилось, що така поверхня має поліпшену змочуваність і антикоагулянтні властивості порівняно із аналогічним гладким матеріалом [61]. L. Chen та співавтори за допомогою самозбірки і фізичної обробки полідиметилсилоксану здійснили спробу відтворення на нанорозмірному рівні поверхневої топографії люмінальної поверхні ендотелію судин. Дослідження показали, що така біоміметична поверхня дозволяє знизити адгезію тромбоцитів до матеріалу [13].

### **Нанотехнології для запобігання рестенозу в коронарних стентах**

Рестеноз у коронарному стенті – ускладнення, що нівелює віддалену користь від постановки стента і є причиною ішемічних і некротичних ускладнень. На сьогодні залишається нерозв'язаним питання створення новітніх систем для доставки лікарських засобів з метою запобігання виникненню і лікування рестенозів у коронарних

стентах. Підходи, засновані на застосуванні нанотехнологій, найбільш перспективні для розв'язання цієї задачі, оскільки цільова доставка наночастинок дозволяє використовувати значно менші концентрації активної діючої речовини (лікарського засобу), що сприяє зниженню системної токсичності. Крім того, такі системи, як правило, більш економічні, порівняно із застосуванням відносно дорогих елютинг-стентів. Важливим показником є розмір частинок, що визначає їх розподіл у стінці кровоносних судин. Частинок розміром 100–200 нм проникають у глибокі шари судинної стінки, а частинки більшого розміру переважно накопичуються на люмінальній поверхні судини [57].

Як носії лікарських засобів, що запобігають рестенозу у стенті, застосовують ліпосоми, полімерні, а також гелеві наночастинок. Значні переваги у цьому мають ліпосоми. Кажучи спрощено, ліпосоми – це замкнені сферичні міхурці, представлені нетоксичними фосфоліпідами і холестерином, мають як гідрофобні, так і гідрофільні властивості [53]. Поверхню ліпосом можна функціоналізувати, що дозволяє подовжити час циркуляції цих об'єктів у кровоносному руслі, а також забезпечити тканинну специфічність шляхом приєднання певних лігандів чи антитіл. Нанорозмірні ліпосоми застосовують для адресної доставки до ендотелію артерій різних класів лікарських засобів. Так, запропоновано ліпосомальну систему для доставки клодронату, що належить до біфосфонатів. Ліпосомальний клодронат при системному введенні пригнічує неоінтимальний ріст у сонній артерії кролів після балонної ангіопластики [17]. Крім того, в дослідженнях на щурах продемонстровано потенційну перспективність застосування інших ліпосомальних біфосфонатів – алендронату і памідронату [16]. Нещодавно для пригнічення рестенозу у стенті також запропоновано ліпосомальний преднізолон TRM-484 з розміром частинок близько 100 нм, який має високу афінність до протеогліканів хондроїтинсульфату. Завдяки такій специфічності пригнічення неоінтимального росту в місцях пошкодження стінки судини відбувається навіть при застосуванні низьких доз преднізолону, що дозволяє уникнути розвитку побічних ефектів, пов'язаних із системним застосуванням глюкокортикоїдів [30].

Інший напрямок у цій сфері – застосування полімерних наночастинок як носіїв лікарських

засобів. Полімерні наночастинок, основу яких складають макромолекули, належать до твердих колоїдних частинок і мають розмір від 10 до 1000 нм. При цьому активна лікарська речовина може бути всередині наночастинок (інкапсульованою чи розчиненою) або на їх поверхні [47]. Як свідчать дані літератури, цей підхід викликає високий інтерес у науковців. Так, експериментально показане дозозалежне пригнічення неоінтимальної проліферації в сонних артеріях кролів після балонної ангіопластики при одноразовому введенні полімерних наночастинок на основі PLGA, що містили паклітаксель [44]. У подальших дослідженнях встановлено, що антипроліферативний ефект паклітакселю можна значно посилити шляхом додавання інших засобів, зокрема С6-цераміду, який належить до сигнальних молекул апоптозу [19]. Виконання коронарної ангіопластики, як правило, призводить до порушення ендотеліального покриву і оголення базальної мембрани, яка містить колаген IV типу. В дослідженні *in vivo* продемонстровано безпечність і ефективність системи для адресної доставки паклітакселю до ушкодженої судинної стінки, що заснована на ліпідно-полімерних наночастинок розміром 60 нм, поверхня яких функціоналізована специфічними до колагену IV типу пептидами. Застосування цієї системи дозволяє збільшити максимально переносну дозу паклітакселю [11].

Застосування полімерних наночастинок, здатних до біологічного розкладання, має переваги, пов'язані із кращою біологічною сумісністю цих систем, а також подовженим часом вивільнення лікарської речовини. Зокрема запропоновано застосування біорозчинних полімерних наночастинок на основі полілактиду для адресної доставки антипроліферативного засобу сіролімусу при системному введенні з метою запобігання розвитку рестенозу після коронарної ангіопластики. При цьому спостерігали двофазне вивільнення лікарського засобу: коротку фазу швидкого вивільнення і тривалу фазу повільного вивільнення [41].

У рамках клінічного дослідження SNAPIST-I (Systemic Nanoparticle Paclitaxel (nab-paclitaxel) for In-Stent Restenosis I) у 2007 р. вивчали ефективність і безпечність системи для доставки паклітакселю на основі наночастинок альбуміну розміром 130 нм. У дослідженні брали участь 23 пацієнти після коронарного стентування. Наночастинок вводили внутрішньовенно в дозах

10, 30, 70 і 100 мг/м<sup>2</sup> із розрахунку за паклі-такселем. Результати показали відсутність побічних ефектів при введенні препарату в дозах 10 або 30 мг/м<sup>2</sup>. Однак при більших дозах спостерігали помірну нейтропенію, сенсорну невротатію та помірну зворотну алопецію. В цілому автори зробили висновок про безпечність запропонованої сполуки при застосуванні в дозі до 70 мг/м<sup>2</sup>. На сьогодні, за даними світової літератури, це єдине клінічне дослідження системи для профілактики рестенозу в стенті на основі нанотехнологій [43].

### Нанотехнології у створенні матеріалів і засобів, що пригнічують гемостаз

Активация тромбоцитів – це точно регульований процес, ключовий для забезпечення фізіологічного кровообігу. З одного боку, активация тромбоцитів відіграє важливу роль для фізіологічної зупинки кровотечі, з другого боку, навіть незначне посилення цього процесу може призвести до захворювань. Так, у людей із серцево-судинною і цереброваскулярною патологією спостерігають більшу реактивність тромбоцитів порівняно зі здоровими. Тромботичні порушення (інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, гострий мезентеріальний тромбоз) часто призводять до тяжких наслідків, інвалідності та смерті. Крім того, підтримувати стан зниженого тромбоутворення – важливе завдання при проведенні втручань на органах серцево-судинної системи, імплантації штучних клапанів, водіїв ритму. Перспективний напрямок пошуку більш ефективних та безпечних антитромбоцитарних засобів – застосування нанотехнологій і наноматеріалів. Так, S. Shrivastava та співавтори в дослідженнях *in vitro* та *in vivo* показали, що сферичні наночастинки срібла діаметром 10–15 нм, отримані шляхом хімічного осадження у воді, мають антитромбоцитарні властивості і дозозалежно пригнічують інтегрин-опосередковані функції тромбоцитів – агрегацію, секрецію, адгезію до іммобілізованого фібриногену чи колагену, а також ретракцію фібринового тромбу. Дослідники припускають, що антитромботична дія наносрібла пов'язана із конформаційними змінами поверхневих інтегринів  $\alpha_{IIb}\beta_3$  тромбоцитів, що порушує взаємодію із фібриногеном. При цьому наночастинки срібла не виявляли цитотоксичного ефекту щодо тромбоцитів. Таким чином, наночастинки срібла можна розглядати як потенційні анти-

тромбоцитарні й антитромботичні засоби, більше того, антибактеріальні властивості наносрібла надають додаткові переваги при застосуванні цих наночастинок при коронарному стентуванні [51]. Водночас дані, отримані *in vitro* та *in vivo*, свідчать про ефект стимуляції наносріблом процесів агрегації тромбоцитів і коагуляції крові, що пов'язано із підвищенням експресії P-селектину, вивільненням серотоніну, підвищенням внутрішньоклітинного вмісту Ca<sup>2+</sup> [31]. Можливо, така розбіжність пов'язана із властивостями самих наночастинок, що використовували дослідники: їх розміром, формою, способом отримання тощо.

Ведуться також розробки з поліпшення властивостей відомих антикоагулянтів за допомогою нанотехнологій, наприклад гепарину. Так, створено гібридний матеріал на основі гепарину, толуену та нанорозмірних оксидів рідкоземельних металів, що має нижчу цитотоксичність та порівняно кращі антикоагулянтні властивості [56]. Також розроблено композит у вигляді нанотрубок, що складається із полімеру хітозану і модифікованого гепарину. Показана висока антикоагулянтна ефективність цієї сполуки [14].

Нещодавно запропоновано наноструктуру з антикоагулянтними властивостями на основі ДНК, яка містить тромбін-зв'язувальні аптамери з максимально ефективним просторовим розташуванням. Це дає можливість зв'язувати вільний тромбін у 8 разів ефективніше, порівняно із вільними аптамерами, що приводить до ефективного вилучення цього фактора зсідання крові з каскаду зсідання [48].

Н.А. Белоусова та співавтори в експерименті екстракорпорально пригнічували реакцію агрегації тромбоцитів за допомогою наночастинок магнітокерowanego сорбенту (МУС-Б). Основу МУС-Б становлять колоїдні наночастинки магнетиту розміром 6–12 нм. Наявність у крові МУС-Б достовірно знижує швидкість та індекс агрегації тромбоцитів порівняно із контролем. При цьому також достовірно підвищується індекс дезагрегації тромбоцитів [1].

### Нанотехнології у створенні матеріалів і засобів, що посилюють гемостаз

Швидка зупинка кровотечі протягом оперативного втручання – надзвичайно важливе питання. Відомо, що під час оперативних втручань приблизно половину часу витрачають на зменшення чи припинення кровотечі з операційної

рани. Не менш важливою проблемою є інтраопераційна крововтрата, компенсація якої нерідко вимагає застосування кровозамінників чи препаратів крові. Використання нанотехнологій може надати нові можливості для зупинки кровотечі під час оперативного втручання на органах серцево-судинної системи. Так, було запропоновано новий метод зупинки інтраопераційної кровотечі за допомогою розчину пептидів, які при нанесенні на рану здатні до самозбірки на нанорівні. Це приводить до утворення бар'єра з нановолокон, який припиняє кровотечу менше ніж за 15 с. Як повідомляють дослідники, цей розчин є нетоксичним і неімуногенним, а самозбірні пептиди підлягають в організмі розпаду до L-амінокислот, які можуть брати участь у процесі регенерації [21]. У цілому такий підхід заснований на розумінні молекулярних наномеханізмів у разі фізіологічної зупинки кровотечі як прикладі природних нанотехнологій [6].

Важливий і перспективний напрямок – створення штучних клітин крові, зокрема тромбоцитів, а також наноструктур, які б виконували клітинні функції. Прикладом є синтетичні тромбоцитоподібні наноструктури, представлені полімерними наночастинками, поверхня яких функціоналізована аміноксилотною послідовністю Arg-Gly-Asp. При взаємодії із тромбоцитами крові полімерні наночастинки посилюють адгезію та агрегацію цих клітинних елементів. Внутрішньовенне введення новітнього кровоспинного засобу щурам із модельованою травмою стегнової артерії приводило до скорочення часу кровотечі вдвічі [9].

Медичне застосування протаміну сульфату – загальноприйнятого антидота гепарину – пов'язано із розвитком побічних ефектів, зокрема алергійних реакцій, гіпотензії, брадикардії, що обумовлює пошук ще більш ефективних та безпечних засобів. З огляду на це для лікування станів, пов'язаних із передозуванням гепарину, запропоновано застосування антагоніста гепарину на основі катіонних вірусоподібних наночастинок. Розробники припускають, що дія наночастинок заснована на різниці електричного заряду, яка і зумовлює інактивацію та приєднання молекул гепарину на їх поверхні [27]. Приклад опосередкованого впливу наночастинок на систему гемостазу – дендримери. Підвищення тромбогенності, яке спостерігається при індукції лейкоцитарної прокоагулянтної активності, – часте ускладнення при онкологічних захворюван-

нях і сепсисі. Тромбогенну активність шляхом індукції прокоагулянтної активності лейкоцитів виявлено у катіонних дендримерів, вона залежала від розміру та заряду цих наноструктур. У випадку дендримерів, заряджених негативно чи нейтрально, подібного ефекту не спостерігали [20].

Ефективність досить давно відомих кровоспинних засобів з народної медицини заснована на участі наномеханізмів. Приклад – «Юньнань пайяо» (Yunnan Baiyao), засіб традиційної китайської фітотерапії, який застосовували протягом багатьох років для лікування ран. За допомогою атомної силової мікроскопії виявлено уніформні нановолокна діаметром 25,1 нм і довжиною 86–726 нм. Саме завдяки цим наноструктурам, на думку дослідників, забезпечується швидкий кровоспинний і ранозагоювальний ефект [38].

### **Застосування нанотехнологій у тромболітичній терапії**

Візуалізація тромбів та тромболітична терапія на сьогодні базуються на адресній доставці контрастних агентів та тромболітиків, таких як урокіназа, стрептокіназа і тканинний активатор плазміногену (ТАП). Найбільш значний недолік таких медикаментів – короткий період напіввиведення, а також розвиток геморагічних ускладнень, пов'язаних із дифузією й екстравазацією фібринолітичних ферментів. З метою розв'язання цих проблем розроблені ліпосоми з тромболітичними лікарськими засобами. Так, інкорпоровані у ліпосомальні наночастинки молекули урокінази та стрептокінази, що помічені за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$ , виявили значну ферментативну активність і тривалість перебування у кров'яному руслі. За допомогою радіонуклідної візуалізації показано, що такі ліпосоми поглиналися тромбом більшою мірою, ніж вільні молекули тромболітиків, результатом чого стала якісніша контрастна візуалізація та ефективніша терапія [22, 23].

Один із перспективних підходів – розроблення ехогенних ліпосом, що вивільнюють речовини під дією акустичного подразника. До таких належать, зокрема, розроблені S.M. Demos та співавторами ліпосоми, сполучені тіоетерною групою з антифібриновими антитілами. Ці наночастинки здатні фіксуватися на вкритих фібрином поверхнях тромбів як у дослідах з культурами клітин, так і у дослідженнях

на моделях *in vivo*. Останні дані з використанням *in vivo* моделі тромбу аорти кроля показали, що ультразвуковий вплив здатний прискорювати процеси тромболізу [18, 35].

З метою лікування інфаркту міокарда розроблено ліпосоми з ТАП, що в експерименті на моделі тромбозу яремної вени кроля виявили вищу активність, ніж ТАП у вільному стані. Автори дійшли висновку, що активність тромболітика у цьому досліді зумовлена саме інкорпорацією медикаменту в нанорозмірні ліпосоми, а отже – локальним адресним вивільненням лікарського засобу в ділянці патологічного процесу [40]. Крім ліпосом, для адресної доставки ТАП можна використовувати також пегільований аніонний желатиновий комплекс або нанопухирці з тетрапептидом Арг-Глі-Асп-Сер. В обох випадках після внутрішньовенного введення в організм активна речовина може вивільнитися з наночастинки під дією ультразвуку [28, 54].

Також відомі дослідження з інкапсуляції стрептокінази у ліпосомах з метою порівняння ефективності такої комбінації та вільного медикаменту. Результати досліджень на експериментальних моделях тромболізу в кролів показали, що ліпосомальний препарат зменшував залишкову масу тромбу та поліпшував кровопостачання дослідної ділянки порівняно з вільною стрептокіназою, застосованою в аналогічному дозуванні [37].

Відомо, що для адресної доставки тромболітичних агентів також можна використовувати фібриноген-міметичний циклічний пептид аргінілгліциласпартат (АГА), що має високу афінність до активованих тромбоцитів. В. Vaidya та співавтори розробили ліпосоми з АГА та стрептокіназою. Досліди *in vitro* показали, що у фосфатному буферному розчині протягом 12 год вивільнювалося близько 40 % медикаменту, тоді як при інкубації з активованими тромбоцитами – майже 90 % лікарського засобу протягом 45 хв [55]. Іншою групою вчених запропоновано специфічні до фібрину наночастинки перфторкарбону, на поверхні яких містяться молекули фібринолітичних ферментів, що забезпечують розчинення тромбу при безпосередньому контакті. Такий підхід дозволяє досягти ефективного тромболізу при нижчих дозах та із меншою вірогідністю розвитку геморагічних ускладнень. Доза фібринолітичної активності в цьому випадку в

10–100 разів менша, ніж при застосуванні вільних ферментів [36].

Ще один представник тромболітиків – урокіназа, яку також можна використовувати у ліпосомах для адресної доставки до патологічного осередку. При застосуванні таких наноструктур тромболітична ефективність медикаменту значно підвищується порівняно з його вільною формою, що підтверджено у дослідженнях на моделі легеневої тромбоемболії кролів [40].

Перспективними у фібринолітичній терапії є також «тераностичні» наночастинки. Завдання таких наноструктур – поєднання терапевтичної та діагностичної функції. Розроблення тераностичних наночастинок все ще перебуває у початковому стані. Вважають, що вони забезпечать можливість візуалізаційного підтвердження факту адресної доставки ліків. Експериментальний приклад таких наноструктур – система покритих фібрином перфторвуглецевих наночастинок зі стрептокіназою, яку можна використовувати для акустичної та МРТ візуалізації патологічних ділянок з одночасним здійсненням локального тромболізу [46].

## Висновки

Нанорівень (0,1–100 нм) – це такий розмірний діапазон, у якому утворюються і взаємодіють молекули, поєднуються складові частини живої клітини, а також функціонують штучно створені об'єкти, наприклад найдрібніші компоненти комп'ютерної пам'яті та процесорів. Саме на цьому рівні організації існує можливість нівелювати різницю між рукотворними об'єктами й біологічними системами та розв'язати фундаментальні питання взаємодії живого і неживого – біологічної сумісності й біоміметики [5, 6]. Останні досягнення в нанонауці і нанотехнологіях зумовлюють швидку конвергенцію кардіології й кардіохірургії з іншими науками й технологіями, що відкриває нові перспективи для діагностики, лікування та запобігання виникненню серцево-судинних захворювань. При цьому слід детально досліджувати й оцінювати можливі ризики, пов'язані із стрімким впровадженням здобутків у цій галузі. Тільки після різнопланового вивчення ефективності й безпечності наноматеріалів з урахуванням можливих віддалених наслідків та опосередкованих ефектів можна застосовувати ці об'єкти в медицині.



## Література

1. Белоусова Н.А., Белоусов А.Н. Влияние наночастиц магнетита (магнитоуправляемого сорбента – МУС-Б) на показатели агрегации тромбоцитов // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія.– 2008.– № 2 (Д).– С. 26–29.
2. Коваленко В.М., Корнацький В.М., Манойленко Т.С. та ін. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу: Аналітично-статистичний посібник / За ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького.– К.: Медінформ, 2009.– 146 с.
3. Чекман І.С. Нанофармакологія.– К.: Задруга, 2011.– 424 с.
4. Чекман І.С., Маланчук В.О., Рибачук А.В. Основи наномедицини.– К.: Логос, 2011.– 250 с.
5. Чекман І.С., Небесна Т.Ю., Дорошенко А.М. Конвергентні технології – нанобіомедичний аспект // Укр. мед. часопис.– 2011.– Т. 82, № 2.– С. 25–27.
6. Чекман І.С., Сімонов П.В. Природні наноструктури та наномеханізми.– К.: Задруга, 2012.– 104 с.
7. Чекман І.С., Ульберг З.Р., Маланчук В.О. та ін. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація. Монографія.– К.: Поліграф плюс, 2012.– 328 с.
8. Alviar C.L., Tellez A., Wang M. et al. Low-dose sirolimus-eluting hydroxyapatite coating on stents does not increase platelet activation and adhesion *ex vivo* // J. Thromb. Thrombolysis.– 2012.– Vol. 34, N 1.– P. 91–98.
9. Bertram J.P., Williams C.A., Robinson R. et al. Intravenous hemostat: nanotechnology to halt bleeding // Sci. Transl. Med.– 2009.– Vol. 1, N 11.– P. 11–22.
10. Bhargava B., Reddy N.K., Karthikeyan G. et al. A novel paclitaxel-eluting porous carbon-carbon nanoparticle coated, nonpolymeric cobalt-chromium stent: evaluation in a porcine model // Catheter. Cardiovasc. Interv.– 2006.– Vol. 67, N 5.– P. 698–702.
11. Chana J.M., Rhee J.-W., Drumc C.L. et al. In vivo prevention of arterial restenosis with paclitaxel-encapsulated targeted lipid-polymeric nanoparticles // PNAS.– 2011.– Vol. 108, N 48.– P. 19347–19352.
12. Chekman I.S., Ulberg Z.R., Gorchakova N.O. et al. The prospects of medical application of metal-based nanoparticles and nanomaterials // Лікарська справа.– 2011.– Т. 1108, N 1–2.– С. 3–21.
13. Chen L., Han D., Jiang L. On improving blood compatibility: from bioinspired to synthetic design and fabrication of biointerfacial topography at micro/nanoscales // Colloids. Surf. Biointerfaces.– 2011.– Vol. 85, N 1.– P. 2–7.
14. Cui W., Cui Y., Zhu P. et al. An anticoagulant activity system using nanoengineered autofluorescent heparin nanotubes // Chem. Asian J.– 2012.– Vol. 7, N 1.– P. 127–132.
15. Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K. et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study // Lancet.– 2007.– Vol. 369, N 9562.– P. 667–678.
16. Danenberg H.D., Fishbein I., Epstein H. et al. Systemic depletion of macrophages by liposomal bisphosphonate reduces neointimal formation following balloon injury in rat carotid artery // J. Cardiovasc. Pharmacology.– 2003.– Vol. 42, N 5.– P. 671–679.
17. Danenberg H.D., Fishbein I., Gao J. et al. Macrophage depletion by clodronate containing liposomes reduces neointimal formation after balloon injury in rats and rabbits // Circulation.– 2002.– Vol. 106, N 5.– P. 599–605.
18. Demos S.M., Onyüksel H., Gilbert J. et al. In vitro targeting of antibody-conjugated echogenic liposomes for site-specific ultrasonic image enhancement // J. Pharm. Sci.– 1997.– Vol. 86, N 2.– P. 167–171.
19. Deshpande D., Devalapally H., Amiji M. Enhancement in anti-proliferative effects of paclitaxel in aortic smooth muscle cells upon coadministration with ceramide using biodegradable polymeric nanoparticles // Pharm. Res.– 2008.– Vol. 25, N 8.– P. 1936–1947.
20. Dobrovolskaia M.A., Patri A.K., Potter T.M. et al. Dendrimer-induced leukocyte procoagulant activity depends on particle size and surface charge // Nanomedicine (Lond.).– 2012.– Vol. 7, N 2.– P. 245–256.
21. Ellis-Behnke R.G., Liang Y.-X., Tay D.K.C. et al. Nano hemostat solution: immediate hemostasis at the nanoscale // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine.– 2006.– Vol. 2, N 4.– P. 207–215.
22. Erdoğan S., Ozer A.Y., Bilgili H. In vivo behaviour of vesicular urokinase // Int. J. Pharm.– 2005.– Vol. 295, N 1–2.– P. 1–6.
23. Erdoğan S., Ozer A.Y., Volkan B. et al. Thrombus localization by using streptokinase containing vesicular systems // Drug Deliv.– 2006.– Vol. 13, N 4.– P. 303–309.
24. Fine E., Zhang L., Fenniri H. et al. Enhanced endothelial cell functions on rosette nanotube-coated titanium vascular stents // Int. J. Nanomedicine.– 2009.– Vol. 4.– P. 91–97.
25. Finn A.V., Joner M., Nakazawa G. et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialisation // Circulation.– 2007.– Vol. 115, N 18.– P. 2435–2441.
26. Finn A.V., Nakazawa G., Joner M. et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2007.– Vol. 27, N 7.– P. 1500–1510.
27. Gale A.J., Elias D.J., Averell P.M. et al. Engineered virus-like nanoparticles reverse heparin anticoagulation more consistently than protamine in plasma from heparin-treated patients // Thromb. Res.– 2011.– Vol. 128, N 4.– P. e9–e13.
28. Hua X., Liu P., Gao Y.H. et al. Construction of thrombus-targeted microbubbles carrying tissue plasminogen activator and their in vitro thrombolysis efficacy: a primary research // J. Thromb Thrombolysis.– 2010.– Vol. 30, N 1.– P. 29–35.
29. Jaffe R.M.D., Strauss B.H. Late and very late thrombosis of drug-eluting stents. evolving concepts and perspectives // J. Am. Coll. Cardiol.– 2007.– Vol. 50, N 2.– P. 119–127.
30. Joner M., Morimoto K., Kasukawa H. et al. Site-specific targeting of nanoparticle prednisolone reduces in-stent restenosis in a rabbit model of established atheroma // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2008.– Vol. 28, N 11.– P. 1960–1966.
31. Jun E.A., Lim K.M., Kim K. et al. Silver nanoparticles enhance thrombus formation through increased platelet aggregation and procoagulant activity // Nanotoxicology.– 2011.– Vol. 5, N 2.– P. 157–167.
32. Kang H.J., Kim D.J., Park S.J. et al. Controlled drug release using nanoporous anodic aluminum oxide on stent // Thin Solid Films.– 2007.– Vol. 515, N 12.– P. 5184–5187.
33. Karagkiozaki V.C., Logothetidis S.D., Kassavetis S.N., Giannoglou G.D. Nanomedicine for the reduction of the thrombogenicity of stent coatings // Int. J. Nanomed.– 2010.– Vol. 5.– P. 239–248.
34. Kwak D.H., Yoo J.B., Kim D.J. Drug release behavior from nanoporous anodic aluminum oxide // J. Nanosci. Nanotechnol.– 2010.– Vol. 10, N 1.– P. 345–348.
35. Laing S.T., Moody M., Smulevitz B. et al. Ultrasound-enhanced thrombolytic effect of tissue plasminogen activator-loaded echogenic liposomes in an in vivo rabbit aorta thrombus model – brief report // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2011.– Vol. 31, N 6.– P. 1357–1359.
36. Lanza G.M., Marsh J.N., Hu G. et al. Rationale for a nanomedicine approach to thrombolytic therapy // Stroke.– 2010.– Vol. 41, N 10.– P. S42–S44.
37. Leach J.K., O'Rear E.A., Patterson E. et al. Accelerated thrombolysis in a rabbit model of carotid artery thrombosis with liposome-encapsulated and microencapsulated streptokinase // Thromb Haemost.– 2003.– Vol. 90, N 1.– P. 64–70.
38. Lenaghan S.C., Xia L., Zhang M. Identification of nanofibers in the chinese herbal medicine: Yunnan Baiyao // J. Biomed. Nanotechnol.– 2009.– Vol. 5, N 5.– P. 472–476.
39. Lerner E.J. Biomimetic nanotechnology // The Industrial Physicist.– 2004.– Vol. 10, N 4.– P. 16–19.
40. Levchenko T.S., Hartner W.C., Torchilin V.P. Liposomes in diagnosis and treatment of cardiovascular disorders // Methodist Debaquey Cardiovasc. J.– 2012.– Vol. 8, N 1.– P. 36–41.

41. Luderer F., Lobler M., Rohm H.W. et al. Biodegradable sirolimus loaded poly(lactide) nanoparticles as drug delivery systems for the prevention of in-stent restenosis in coronary stent application // J. Biomater. Appl.– 2010.– Vol. 25.– P. 851–875.
42. Luscher T.F., Steffel J., Eberli F.R. et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications // Circulation.– 2007.– Vol. 115, N 8.– P. 1051–1058.
43. Margolis J., McDonald J., Heuser R. et al. Systemic nanoparticle paclitaxel (nab-paclitaxel) for in-stent restenosis I (SNAPIST-I): a first-in-human safety and dose-finding study // Clin. Cardiol.– 2007.– Vol. 30, N 4.– P. 165–170.
44. Mei L., Song C.X., Jin X. et al. Surface modified paclitaxel loaded nanoparticles as local delivery system for the prevention of vessel restenosis // Yao Xue Xue Bao.– 2007.– Vol. 42, N 1.– P. 81–86.
45. Nakano K., Egashira K., Masuda S. et al. Formulation of nanoparticle-eluting stents by a cationic electrodeposition coating technology: efficient nano-drug delivery via bioabsorbable polymeric nanoparticle-eluting stents in porcine coronary arteries // JACC Cardiovasc. Interv.– 2009.– Vol. 2, N 4.– P. 277–283.
46. Pan D., Lanza G.M., Wickline S.A. et al. Nanomedicine: perspective and promises with ligand-directed molecular imaging // Eur. J. Radiol.– 2009.– Vol. 70, N 2.– P. 274–285.
47. Patel D., Bailey S.R. Nanotechnology in cardiovascular medicine // Cath. Cardiovasc. Interv.– 2007.– Vol. 69, N 5.– P. 643–654.
48. Rangnekar A., Zhang A.M., Li S.S. et al. Increased anticoagulant activity of thrombin-binding DNA aptamers by nanoscale organization on DNA nanostructures // Nanomedicine.– 2012.– Vol. 8, N 5.– P. 673–681.
49. Ratner B.D. New ideas in biomaterials science – a path to engineered biomaterials // J. Biomed. Mater. Res.– 1993.– Vol. 27, N 7.– P. 837–850.
50. Shi Q., Huang Y., Chen X. et al. Hemoglobin conjugated micelles based on triblock biodegradable polymers as artificial oxygen carriers // Biomaterials.– 2009.– Vol. 30, N 28.– P. 5077–5085.
51. Shrivastava S., Bera T., Singh S.K. et al. Characterization of antiplatelet properties of silver nanoparticles // ACS Nano.– 2009.– Vol. 3, N 6.– P. 1357–1364.
52. Stone G.W., Moses J.W., Ellis S.G. et al. Safety and efficacy of sirolimus and paclitaxel-eluting coronary stents // New Engl. J. Med.– 2007.– Vol. 356, N 10.– P. 998–1008.
53. Torchilin V.P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers // Nat. Rev. Drug Discov.– 2005.– Vol. 4, N 2.– P. 145–160.
54. Uesugi Y., Kawata H., Jo J. et al. An ultrasound-responsive nano-delivery system of tissue-type plasminogen activator for thrombolytic therapy // J. Control Release.– 2010.– Vol. 147, N 2.– P. 269–277.
55. Vaidya B., Nayak M.K., Dash D. et al. Development and characterization of site specific target sensitive liposomes for the delivery of thrombolytic agents // Int. J. Pharm.– 2011.– Vol. 403, N 1–2.– P. 254–261.
56. Wang K.J., Li H.X., Song Y.M. et al. Study on syntheses and anticoagulant action of heparin/rare earth nano-oxides hybrid material // Biopolymers.– 2010.– Vol. 93, N 10.– P. 887–892.
57. Westedt U., Barbu-Tudoran L., Schaper A.K. et al. Deposition of nanoparticles in the arterial vessel by porous balloon catheters: localisation by confocal laser scanning microscopy and transmission electron microscopy // AAPS Pharm. Sc.– 2002.– Vol. 4.– P. 41.
58. Wickline S.A., Neubauer A.M., Winter P. et al. Applications of nanotechnology to atherosclerosis, thrombosis, and vascular biology // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2006.– Vol. 26.– P. 435–441.
59. Wieneke H., Dirsch O., Sawitowski T. et al. Synergistic effects of a novel nanoporous stent coating and tacrolimus on intima proliferation in rabbits // Catheter Cardiovasc. Interv.– 2003.– Vol. 60, N 3.– P. 399–407.
60. Yang X. Nano- and microparticle-based imaging of cardiovascular interventions: overview // Radiology.– 2007.– Vol. 243, N 2.– P. 340–347.
61. Ye X., Shao Y.L., Zhou M. et al. Research on micro-structure and hemo-compatibility of the artificial heart valve surface // Appl. Surf. Sci.– 2009.– Vol. 255, N 13–14.– P. 6686–6690.
62. Zhang Y., Tang Y., Wang Y., Zhang L. Nanomaterials for cardiac tissue engineering application // Nano-Micro Lett.– 2011.– Vol. 3, N 4.– P. 270–277

Надійшла 20.12.2012 р.

## Nanomedicine and cardiology: nanotechnology in coronary revascularization and correction of haemostasis

I.S. Chekman, N.O. Gorchakova, A.K. Galytska, A.M. Doroshenko, P.V. Simonov

*Cardiovascular disease continue to be a major source of mortality and morbidity. Nanomedicine is an emerging field of medicine which utilizes nanotechnology concepts for advanced diagnosis, therapy, and prophylaxis. This review presents recent developments in nanomedicine research, which have significant influence on modern cardiology, including problem of interventional coronary revascularization, development of nanoparticles-eluting stent, prevention of coronary in-stent restenosis, creation of effective and safe antithrombotic, prothrombotic and fibrinolytic agents and issue of biocompatibility. But biosafety of nanostructured materials is still a challenging problem that is going to be resolved in the nearest future.*