

РЕФЕРАТ

Магистерская диссертация по теме «Влияние наночастиц магнетита на функциональную активность печени в условиях *ex vivo*» содержит 67 страниц текстового документа и 104 использованных источника.

Цель работы: Оценка влияния наночастиц магнетита на функциональную активность печени в условиях *ex vivo*.

В работе проведен анализ жизнеспособности печени с добавлением наночастиц магнетита в перфузионную среду, оценено количественное содержание наночастиц магнетита в печени во время *ex vivo* перфузии, определена эффективность протекания внутриклеточных метаболических процессов с использованием математического моделирования.

В ходе исследования было обнаружено, что добавление наночастиц магнетита в перфузионную среду не приводит к снижению функциональной активности печени. Данный результат позволяет рассматривать наночастицы магнетита в качестве перспективного объекта для биомедицинских приложений, в частности в качестве протектора образования вторичного льда при проведении процедуры криоконсервации.

Ключевые слова: ПЕЧЕНЬ, НАНОЧАСТИЦЫ МАГНЕТИТА, EX VIVO ПЕРФУЗИЯ, УРАВНЕНИЕ ЦИПФА-ПАРЕТО, МЕТАБОЛИЗМ, МОДЕЛИРОВАНИЕ, РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ РЕСУРСОВ.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1 Экскреция наночастиц печенью	7
1.1 Особенности функциональной морфологии печени.....	7
1.1.1 Анатомическое строение печени	7
1.1.2 Ретикулоэндотелиальная система.....	10
1.1.3 Гепатобилиарная система	11
2.1 Перфузия печени	13
3.1 Клиренс наночастиц металлов	14
4.1 Идентификация наночастиц металлов в биопробах	17
5.1 Биомедицинское применение наночастиц магнетита	20
6.1 Математическое моделирование метаболизма печени в условиях <i>ex vivo</i>	22
2 Материалы и методы.....	Ошибка! Закладка не определена.
2.1 Схема экспериментального исследования	Ошибка! Закладка не определена.
2.2 Определение жизнеспособности печени при <i>ex vivo</i> перфузии	Ошибка! Закладка не определена.
2.2.1 Определение удельной скорости поглощения кислорода печенью	Ошибка! Закладка не определена.
2.2.2 Определение удельной скорости выделения углекислого газа печенью	Ошибка! Закладка не определена.
2.3 Синтез и характеристика нанокompозитов магнетита	Ошибка! Закладка не определена.

2.4	Определение количественного содержания наночастиц магнетита в печени методом масс-спектрометрии	Ошибка! Закладка не определена.
2.5	Потоковое моделирование метаболизма печени в условиях <i>ex vivo</i>	Ошибка! Закладка не определена.
2.6	Оценка согласованности распределения энергетических ресурсов	Ошибка! Закладка не определена.
2.7	Статистическая обработка результатов	Ошибка! Закладка не определена.
3	Результаты оценки метаболической активности печени в условиях <i>ex vivo</i> при воздействии наночастиц магнетита	Ошибка! Закладка не определена.
3.1	Описание динамики показателей метаболической активности печени в условиях <i>ex vivo</i>	Ошибка! Закладка не определена.
3.2	Определение количественного содержания наночастиц магнетита в печени	Ошибка! Закладка не определена.
3.3	Математическое моделирование метаболизма печени в условиях <i>ex vivo</i>	Ошибка! Закладка не определена.
3.4	Оценка эффективности протекания внутриклеточных метаболических процессов	Ошибка! Закладка не определена.
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	Ошибка! Закладка не определена.
	ВЫВОДЫ	Ошибка! Закладка не определена.
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	25
	ПРИЛОЖЕНИЕ А. ЗНАЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОТОКОВ	36

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время существует проблема нехватки донорских органов, которую решают расширением критериев для людей, способных быть донорами. В категорию доноров с расширенными критериями входят люди пожилого возраста, люди с рядом заболеваний, таких как гипертонические болезни, сахарный диабет и так далее, а также люди, погибшие в результате несчастных случаев [1, 2].

После извлечения органа из тела ему необходимо обеспечивать такие условия, чтобы орган был в функционирующем состоянии до проведения операции по его пересадке. Для поддержания жизнедеятельности органа отдельно от организма всё чаще используют *ex vivo* перфузию. Такой способ проведения перфузии является перспективным направлением в трансплантологии, позволяющий снизить риск послеоперационных осложнений [3, 4, 5].

Одним из наиболее часто трансплантируемых органов является печень. Количество операций по трансплантации печени составляет 32 тыс. в год по данным на 2018 год [6]. Если она поражена прогрессирующим или необратимым заболеванием (например, цирроз печени на поздних стадиях, вирусные гепатиты), то единственным методом лечения является её пересадка. Для того, чтобы повысить жизнеспособность трансплантируемого органа используют различные добавки в перфузионную среду. В последнее время применяют фармакологические препараты, для того чтобы поддержать функциональное состояние органа, в частности печени [7, 8]. Однако всё более перспективным кажется использование для этих целей наночастиц металлов, которые также обладают рядом свойств, нацеленных на поддержание нормального функционирования органа [9]. Одними из наиболее обсуждаемых и исследуемых являются магнитные наночастицы, а именно магнетит. С использованием данного нанокompозита стал доступен метод терапии под

названием магнитно-жидкостная гипертермия, которая заключается в нагреве тканей посредством введения в них наноразмерных магнитных частиц. Нагрев локальных областей позволяет разрушить опухолевые очаги, тем самым продлевая срок жизни органа [10].

При использовании наноконпозитов в *ex vivo* перфузии встает вопрос об их воздействии на печень, поскольку наноматериалы способны оказывать влияние на метаболизм клеток органа [11]. Для исключения возможности некорректной функциональной работы органа необходимо обеспечить адекватное поступление энергии в его клетки. Однако, если распределение энергии будет несбалансированным, это может привести к нарушению метаболизма. Одним из таких нарушений, вызванных добавлением наночастиц, может являться рассогласование процесса распределения внутриклеточных энергетических ресурсов.

Контроль уровня внутриклеточных метаболитов, отражающих изменение функционального состояния, не всегда возможно оценить экспериментально. Для решения подобных задач в настоящее время используют математическое моделирование. Известно использование моделирования для получения комплексных карт метаболических потоков печени [98]. Такие количественные карты оказались чрезвычайно полезными для сравнения эффектов различных стрессоров на метаболизм органа [100], поскольку они дают общую картину и понимание изменений в соответствующих метаболических путях [14]. Однако стресс для органа бывает разным, например, недостаточное количество кислорода, воздействие температуры, метаболитов и др. [97, 99, 100]. К сожалению, в литературе не обнаружено информации о влиянии наночастиц магнетита на изолированный перфузированный орган.

Цель исследования: Оценка влияния наночастиц магнетита на функциональную активность печени в условиях *ex vivo*.

Объект исследования: печень.

Предмет исследования: метаболизм печени.

Задачи исследования:

1. Проанализировать показатели функциональной активности печени при перфузии раствором наночастиц магнетита.
2. Определить количественное содержание наночастиц магнетита в перфузируемой печени с помощью метода масс-спектрометрии.
3. Оценить влияние наночастиц магнетита на показатели метаболической активности печени в условиях *ex vivo* с использованием математического моделирования.
4. Выявить влияние наночастиц магнетита на распределение внутриклеточных энергетических ресурсов печени в условиях *ex vivo*.

1 Экскреция наночастиц печенью

1.1 Особенности функциональной морфологии печени

1.1.1 Анатомическое строение печени

Печень – самый большой твердый орган в организме. В среднем печень взрослого человека весит 1,5–2,0 кг (рис. 1). Она расположена в правом верхнем квадранте живота, ниже диафрагмы и частично защищена грудной клеткой. Печень разделяют на восемь сегментов, образующих правую и левую доли. Данные доли разделены ходом средней печеночной вены [15]. Прикрепление печени к диафрагме, желудку, кишечнику и брюшной стенке осуществляется с помощью связок. Также орган покрыт слоем соединительной ткани, называемой глиссоновой капсулой, которая окружает все структуры, входящие в печень и выходящие из нее [16].

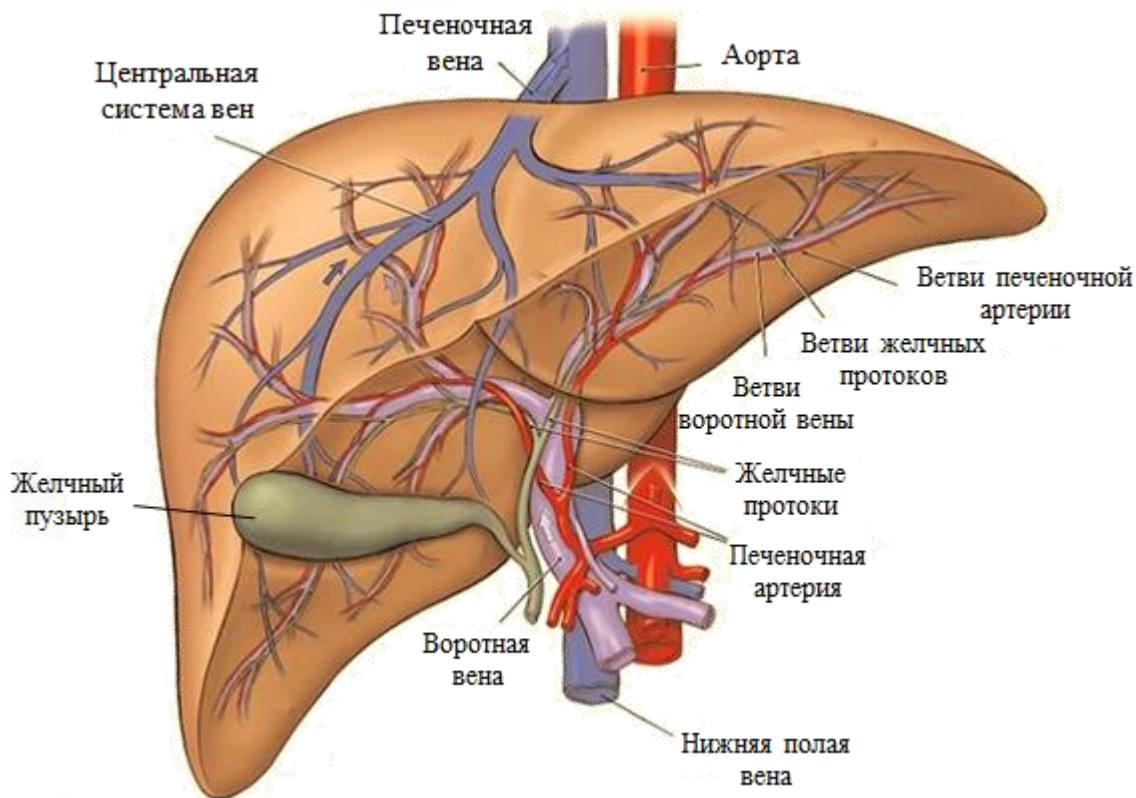


Рисунок 1 – Схема кровоснабжения печени [<https://icvl.ru>].

Печень имеет два основных источника кровоснабжения: печеночную артерию и портальную вену [15, 17]. Левая и правая печеночные артерии снабжают кровью печень, обогащенную кислородом. Это составляет всего 25–30% общего объема крови, попадающего в печень, процентное соотношение кислорода в ней составляет 70%. Воротная вена несет богатую питательными веществами (но относительно менее насыщенную кислородом) кровь из селезенки, поджелудочной железы и кишечника к печени и составляет оставшиеся 65–70% объема крови. Печеночная артериальная и портальная кровь объединяются в печеночных синусоидах (Рис.2). Затем большая часть крови уходит через левую, среднюю и правую печеночные вены [18].

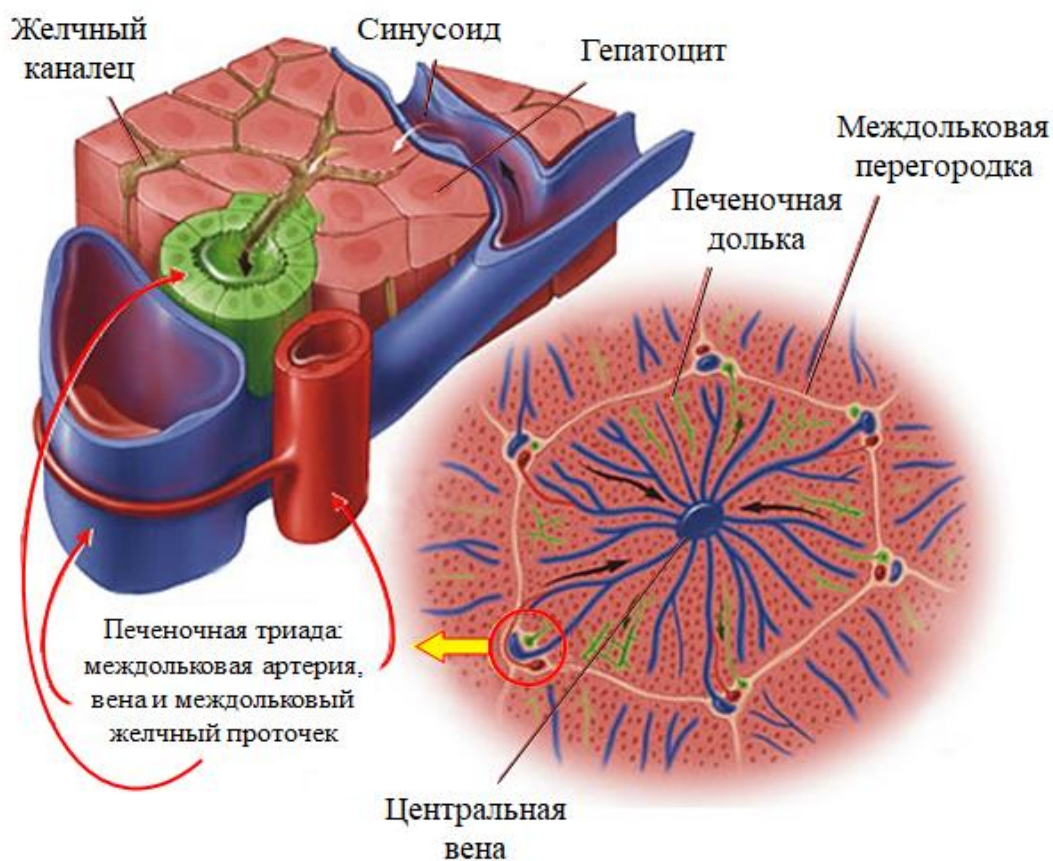


Рисунок 2 –Строение дольки печени [<https://www.semanticscholar.org>].

Структурно-функциональной единицей печени является печеночная долька. Основной ее составляющей являются печеночные клетки – гепатоциты, которые располагаются рядом и имеют полигональное строение [15]. В центре каждой дольки находится центральная вена (печеночная жилка), которая в конечном итоге впадает в печеночную вену большего размера, а затем в нижнюю полую вену для транспортировки крови обратно к сердцу. Центральные вены связаны с портальными триадами через синусоиды печени. Портальные триады находятся в углах между соседними дольками. Каждая портальная триада состоит из печеночной артерии, воротной вены и желчного протока, которые способствуют транспортировке кислорода, питательных веществ и желчи соответственно [19]. Помимо печеночных долек употребляют термин «ацинус печени», который обозначает определенную ромбовидную область на дольках печени, где в острых углах данной зоны расположены центральные вены, а в тупых – триады. В ацинусе кровь течет от центра к периферии.

Обмен веществ между клетками печени и кровью происходит в синусоидах – разновидности кровеносных капилляров. Междольковые артерии и вены выбрасывают кровь в синусоиды, тем самым создавая смешанную кровь, которая далее уходит в центральную вену [15]. Синусоиды содержатся во множестве клеток печени, включая тканевые макрофаги и клетки Купфера, которые могут удалять синтетические частицы из кровообращения [17]. Эндотелиальные клетки, выстилающие синусоиды печени, образуют фенестры – мембранные отверстия. Фенестры позволяют крови взаимодействовать с гепатоцитами через пространство Диссе, – областью между слоями эндотелия и гепатоцитами.

Основными выделяемыми функциями печени являются производство и выделение желчи, хранение железа, витаминов и микроэлементов, метаболизм углеводов и хранение гликогена, резервуар и фильтр для крови, поддержание гормонального баланса, детоксикация, выработка иммунных факторов для

борьбы с инфекцией против патогенов и преобразование продуктов для выведения почками и кишечником [19].

Помимо гепатоцитов, составляющих около 60-80% объема паренхимы [20], в печени присутствуют и другие специализированные клетки, которые представляют собой сложную сеть взаимосвязанных клеток. Дополнительные клетки включают клетки Купфера и подвижные макрофаги, синусоидальные эндотелиальные клетки печени, звездчатые клетки печени, билиарные эпителиальные клетки (холангиоциты), резидентные иммунные клетки (дендритные клетки, естественные клетки-киллеры и лимфоциты) и циркулирующие клетки крови, проходящие через печень [20].

1.1.2 Ретикулоэндотелиальная система

Ретикулоэндотелиальная система, или макрофагическая система, – это совокупность тканевых макрофагов и клеток эндотелия, которые способны к фагоцитозу, за счет этого они принимают участие в иммунном ответе, осуществляют поглощение инородных частиц, микроорганизмов, а также удаляют старые клетки крови из циркулирующего кровотока [54].

В печени в качестве макрофагической системы представлены специализированные клетки Купфера, которые составляют около 8-12% от общего количества клеток печени [21]. Они расположены внутри синусоид печени и прикреплены к синусоидным эндотелиальным клеткам. Клетки Купфера имеют многочисленные отростки, проникающие в пространство Диссе. Помимо фагоцитарной функции они участвуют в секреции ряда белков [55], цитокинов [56], факторов гемопоэза [57] и т.д. Клетки Купфера активируют гормоны (инсулин, кортикостероиды), влияют на рост и регенерацию гепатоцитов [58].

1.1.3 Гепатобилиарная система

Гепатобилиарная система представляет собой комплекс органов, ответственных за процессы пищеварения и экскреции. В нее, помимо самой печени, входят также желчный пузырь и желчные протоки (Рис.3) [22].

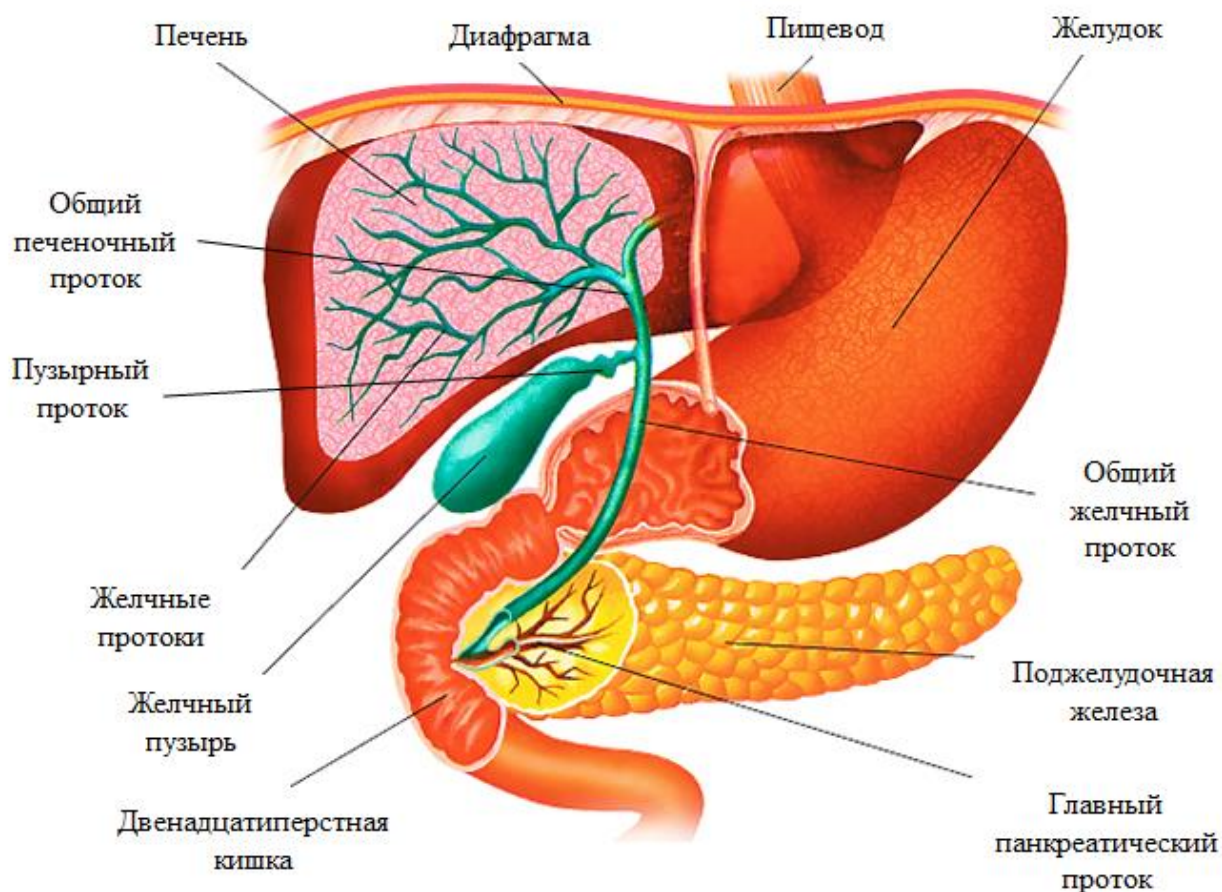


Рисунок 3 – Схема строения гепатобилиарной системы и прилежащие к ней органы [<https://www.dobrev.eu.com>].

Желчный пузырь – полый орган грушевидной формы, расположенный на нижней поверхности печени на стыке правой и левой долей печени. Его объем в умеренно растянутом состоянии составляет примерно от 30 до 60 мл. Кроме того, объем желчного пузыря варьируется в зависимости от периода потребления пищи или голодания [24].

Желчные протоки представляют собой любые трубки-подобные структуры, которые несут желчь (Рис. 3). Желчные протоки выстланы эпителиальными клетками под названием холангиоциты. Холангиоциты представляют собой кубовидный эпителий, который выделяет слизь, препятствующий разрушению гепатоцитов во время транспорта желчных кислот. Помимо защиты данные клетки способствуют регуляции секреции желчи за счет высвобождения бикарбоната и воды. Желчевыводящие пути разделяют на три группы: внутripеченочные, внепеченочные и желчный пузырь [23].

С помощью желчных протоков осуществима связь печени с желчным пузырем и кишечником. Желчь, выделяемая гепатоцитами, проходит через каналы между гепатоцитами к центру ацинуса, чтобы присоединиться к небольшим желчным протокам. Небольшие желчные протоки внутри правой и левой долей соединяются, образуя правый и левый печеночные протоки, которые выходят из нижней поверхности печени. Данные протоки соединяются в единый желчный проток, который называется общий печеночный проток. Далее общий печеночный проток соединяется с пузырным протоком, который отходит от желчного пузыря, образуя общий желчный проток. Затем общий желчный проток открывается в просвет двенадцатиперстной кишки (Рис. 3) [25].

Желчь, выделяемая печенью, представляет собой жидкость желто-зеленого цвета, главной функцией которой является переваривание жиров. Печеночная желчь состоит из 97–98% воды, 0,7% солей желчных кислот, 0,2% билирубина, 0,51% жиров (холестерин, жирные кислоты и лецитин) и 200 мэкв/л неорганических солей [26]. Двумя основными пигментами желчи являются билирубин желтого цвета и его окисленная форма – биливердин зеленого цвета.

Желчь действуют как поверхностно-активное вещество, помогая эмульгировать липиды, содержащиеся в пище. Анионы желчных солей

являются гидрофильными на одной стороне и гидрофобными на другой; следовательно, они имеют тенденцию собираться вокруг капель липидов (триглицеридов и фосфолипидов) с образованием мицелл, причем гидрофобные стороны обращены к жиру, а гидрофильные стороны - наружу. Гидрофильные стороны заряжены отрицательно, и этот заряд предотвращает повторную агрегацию покрытых желчью капелек жира в более крупные частицы жира [24].

На данный момент механизмы выведения веществ посредством гепатобилиарной системы представлены преимущественно в теоретическом варианте [25, 53]. Тем не менее, использование желчи в качестве средства выведения инородных веществ или частиц из печени может открыть новые возможности в применении и создании инновационных материалов и методик для поддержания жизнедеятельности и лечения органа.

2.1 Перфузия печени

Перфузия изолированных органов – метод пропускания жидкости через полость или кровеносные сосуды органа, выделяемого из целого организма. Проведение перфузии существует как на полностью изолированном от тела органе (*ex vivo*), так и на органе вскрытого анестезированного животного (*in situ*) [60]. В последнем случае остается возможным не повредить нервные волокна и сохранить часть сосудистой системы. При этом перфузия сохраняет функциональное состояние органов на определенное время [59].

Метод основывается на изолировании изучаемого органа из организма с последующим его помещением в специальный термостатируемый прибор [41]. После подключения к прибору в орган через артерию подается перфузионная среда, в которую добавляют исследуемое соединение и затем анализируют жидкость, выходящую через вену из органа [61]. Существует несколько вариантов подачи перфузионной среды: самотёком или с помощью насоса, а

также пропусканием ее через орган однократно («незамкнутый» тип перфузии) или многократно («замкнутый» тип перфузии) [63]. При многократном пропускании перфузионного раствора через орган применяют насос. В других случаях подача перфузионной среды осуществляется импульсами, что приближает условия эксперимента к ситуации *ex vivo*, имитируя процесс перекачивания крови сердцем [62].

В зависимости от температуры, пропускаемой перфузируемой жидкости, перфузию разделяют на несколько типов: гипотермическая (0-10°C), субнормотермическая (22-35°C), нормотермическая (35-38°C). Каждый вид имеет ряд своих особенностей, которые влияют на метаболизм органа [42]. Так, гипотермическая машинная перфузия проводится с целью замедления клеточного метаболизма (до 10-18%) и противодействия нежелательным и вредным последствиям ишемии [65, 66]. Субнормотермическая перфузия направлена на то, чтобы избежать повреждений, вызванных холодом, без увеличения скорости метаболизма до уровня, при котором требуется оксигенировать перфузионную среду [64]. При субнормотермической перфузии скорость метаболизма в тканях может составлять 35-85% от скорости метаболизма *ex vivo* [68]. Нормотермическая перфузия направлена на восстановление нормальных клеточных процессов, тогда в данном случае скорость метаболических процессов в тканях составляет более 86% [64, 67].

3.1 Клиренс наночастиц металлов

Метаболизм и удаление чужеродных наночастиц имеют огромное влияние на функциональное состояние печени. Существует общая схема очистки от наночастиц, которая осуществляется с помощью трех основных механизмов: почечный путь, гепатобилиарный путь, макрофагическая система (Рис. 4).

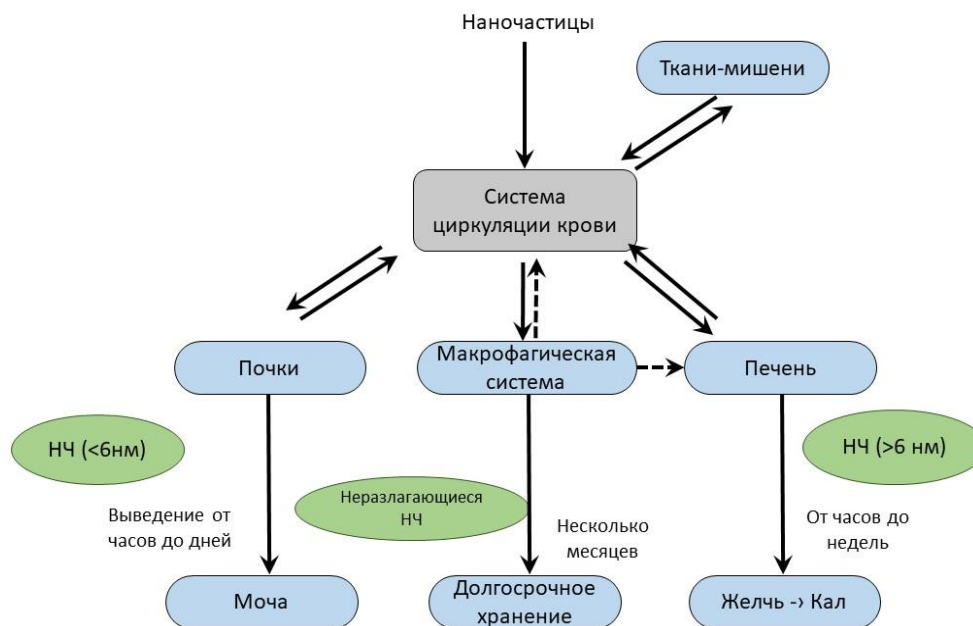


Рисунок 4 – Схема выведения наночастиц (Сплошные стрелки – наиболее вероятные пути выведения, пунктирные – возможные пути выведения) (адаптировано с [25])

В гепатобилиарном пути выведения гепатоциты в печени устраняют посторонние вещества и частицы путем эндоцитоза с их последующим ферментативным распадом и выведением с желчью через желчную систему [27]. Схематично данный процесс возможно представить так: наночастицы попадают в печень через портальные триады. Однако для успешного прохождения через билиарную систему наночастицы сначала должны избегать захвата клетками Купфера. Было показано, что клетки Купфера поглощают наночастицы в широком масштабе, охватывающем несколько сотен нанометров [28]. Циркулирующие наночастицы меньше диаметра способны проникать в синусоидальные фенестрации печени (до 150-200 нм) и экстравазировать в пространство Диссе, напрямую взаимодействуя с гепатоцитами [29].

Поверхностный заряд наночастиц также имеет значение при их поглощении различного типа печеночными клеткам из-за различий в

электростатическом взаимодействии наночастиц с клеточной мембраной и адсорбция белка на поверхности наночастиц [30]. Помимо этого, существуют синусоидальные клетки печени и клетки Купфера, которые обильно экспрессируют рецепторы захвата на их поверхности, эффективно связываясь с отрицательно заряженными наночастицами [29, 31]. С другой стороны, гепатоциты принимали положительно заряженные наночастицы, но не их отрицательно заряженные аналоги [29, 31].

В таблице 1 представлена эффективность гепатобилиарного клиренса в организме лабораторных животных, которая определяется как процент введенной дозы наночастиц, выводимых с калом после внутривенного введения. Физико-химические свойства наночастиц, включая тип ядра, химический состав поверхности, размер, форму и поверхностный заряд, определяют их взаимодействие с гепатоцитами. Данные свойства влияют на процесс обработки наночастиц клетками печени, вследствие чего процесс их выведения способен проходить от нескольких часов до месяцев [27, 32]. Однако продолжительная длительность выведения наночастиц способна вызывать опасения по поводу токсического воздействия на паренхиму печени [27, 33]. Считается, что наночастицы выводятся из гепатоцитов в основном через опорожнение лизосомального содержимого в желчный канал [13].

Таблица 1 – Наночастицы, выводимые через гепатобилиарную систему.

Тип НЧ	Размер НЧ (нм)	Модель	Время выведения	Источник
Мезопористые НЧ кремнезема	80	Голые мыши/крысы	Начало с 30 минут после введения	34
НЧ гадолиния	220	Крысы	Появление в желчи через 5 минут	35
НЧ золота	20	Крысы	50% через 22 дня	13
НЧ золота, покрытые БСА	55,6	Крысы	1,5% через 14 дней	36
НЧ оксида марганца (MnO)	6,3	Мыши	>70% в течение 48 часов	37
НЧ оксида марганца (Mn ₃ O ₄)	9	Мыши	50% в течение 1,5 недели	38
НЧ оксида железа	7-13	Крысы	Без выведения	39
НЧ оксида железа	30	Мыши	16-21% в течение 84 дней	40

Основную роль за выведение частиц из организма играет почечная система [79], однако при ее дисфункции или отсутствии, могут существовать и другие способы выведения такие как ретикулоэндотелиальная и гепатобилиарная системы как, например, в условиях *ex vivo* перфузии печени, когда использование почек является невозможным.

4.1 Идентификация наночастиц металлов в биопробах

Исследование процессов влияния наночастиц на биологические объекты невозможно без определения параметров наночастиц, находящихся в

исследуемых образцах. Понимание эффектов, возникающих при воздействии наночастиц на биологические объекты невозможно без определения таких морфологических параметров, как форма и размер, а также концентрации наночастиц в биологических образцах [34-40].

Для оценки формы и размера частиц в биопробах применяют различные виды электронной микроскопии. В частности, для большинства наночастиц используют метод просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ), разрешение изображения которой может составлять до 1-2 Å [69]. Визуализация наночастиц методом электронной микроскопии также позволяет определять их расположение и характер скопления по отношению к клеточным структурам, например, таким как клеточная стенка [70], митохондрии и другие органеллы [71]. Так, например, Abdulqadir S.Z. и Aziz F.M с использованием метода ПЭМ продемонстрировали наличие наночастиц никеля в клетках почек крыс [71]. На рисунке 5 представлены изображения контрольной группы (А) с нормальной ультраструктурой митохондрий, аппарата Гольджи и ядра. Для опытной группы (В), обработанной наночастицами, выявлены электронно-плотные частицы, окружающие митохондрии (указаны стрелками).

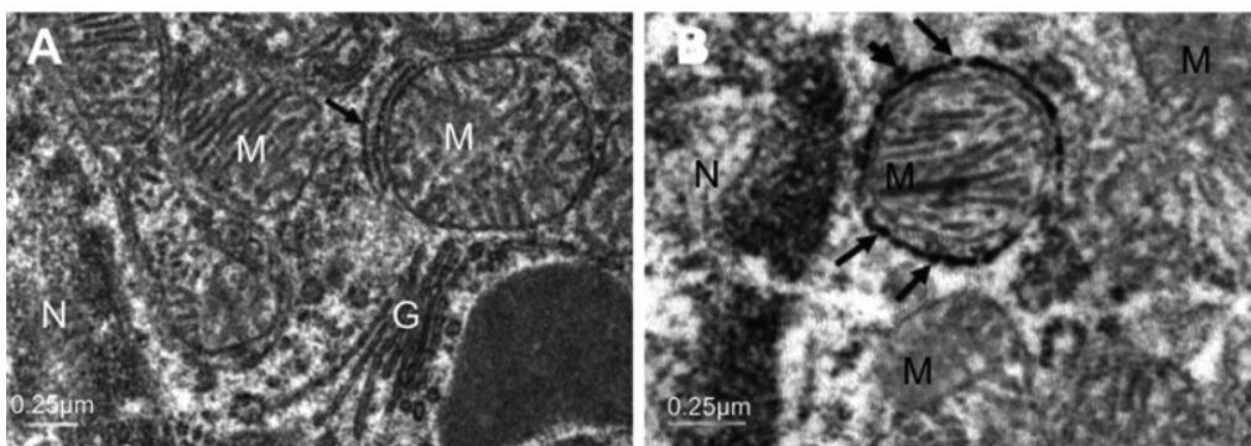


Рисунок 5 – Внутриклеточная локализация наночастиц никеля: (А) – контрольная группа; (В) – Группа, обработанная наночастицами никеля. Обозначения: М-митохондрия, N-ядро, G-аппарат Гольджи [71].

Также важную роль в понимании воздействия наночастиц на биологический материал является оценка концентрации наночастиц в исследуемом образце. Для оценки концентрации веществ в пробе обычно применяют метод масс-спектрометрии, который основан на разделении ионов исследуемого образца по массе вещества к его заряду, а затем измерении этих величин [72]. Так, например, данным методом были вычислены концентрации наночастиц кремнезема и оксида марганца в секретлируемой желчи мышей и крыс [34, 38].

Для более полного понимания влияния частиц на биологические объекты бывает недостаточно измерить только концентрацию определенного элемента в пробе. Существуют методы, с помощью которых возможно узнать в окружении каких ионов находится исследуемое вещество и, следовательно, предугадать его влияние на биологические системы [74]. Одним из таких методов детекции не только наличия исследуемого вещества, но и его влияние на окружающие ионы, является метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) [73]. В основе метода лежит резонансное поглощение электромагнитного излучения неспаренными электронами, которые помещены в магнитное поле [74]. Именно поэтому данный метод является одним из основных методов обнаружения свободных радикалов и комплексов металлов переменной валентности [75, 76]. Особо следует выделить магнитные наночастицы, а именно наночастицы магнетита, обладающие в своем составе железом с переменной валентностью, и наиболее часто определяемые методом ЭПР [77, 78]. Применение наночастиц магнетита в медицине благодаря его магнитным свойствам [84], способности вызывать окислительный стресс в клетках [85], а также нагреваться внутри живых тканей и органов за счет магнитного поля [86, 88], делает магнетит особо перспективным для использования в диагностике [87], лечении [88] и терапии [89] различного рода заболеваний.

5.1 Биомедицинское применение наночастиц магнетита

В настоящее время одним из многообещающих методов лечения опухоли в тканях органов является термотерапия, для которой характерно нагревание клеток, а с недавнего времени с использованием наночастиц магнетита, для их последующего уничтожения. В термотерапии используются два основных типа нагрева: гипертермия и термическая абляция [43].

Гипертермия – это термотерапия, при которой тепло используется для повышения температуры всего тела или части тела от нормальной температуры тела 37°C до диапазона $41\text{--}45^{\circ}\text{C}$. Нагрев опухоли до этой температуры используется для усиления терапевтического эффекта лучевой и химиотерапии. Этот нагрев может избирательно убивать раковые клетки, не нанося вреда окружающим здоровым тканям [44]. Одной из фундаментальных причин использования гипертермии в качестве метода лечения рака является открытие того, что опухоль более чувствительна к нагреванию, чем здоровые ткани. Это означает, что если опухоль нагреть до $41\text{--}45^{\circ}\text{C}$, то ее клетки будут разрушены, не нанося вреда окружающим здоровым тканям [49].

Термическая абляция относится к применению высокой температуры, выше 45°C , с целью вызвать значительное разрушение ткани. Этот нагрев вызовет гибель клеток как опухоли, так и окружающих тканей [45]. Во время гипертермии температура опухоли повышается примерно до 42°C в течение часа или дольше [46]. Это приложенное тепло изменяет биомолекулярные системы клеток [47] и приводит к их гибели в результате апоптоза или некроза [48].

Для локального лечения опухолевых образований в органах на данный момент возможно применение наночастиц, способных нагреваться за счет действия внешнего электромагнитного поля [50].

Метод магнитной гипертермии обычно осуществляется с помощью окиси железа — магнетита Fe_3O_4 , т.к. она отличается наличием хороших

магнитных свойств и высокой биосовместимостью [51]. Кроме этого в гипертермии возможно использование наночастиц магнетита с другими веществами, например, с добавлением ионов гадолиния, за счет которого увеличивается скорость поглощения электромагнитной энергии [52].

Помимо ожидаемой гибели опухолевых клеток, лечение гипертермией с использованием наночастиц также вызывало неожиданные биологические реакции, такие как опухолеспецифические иммунные реакции в результате экспрессии белка теплового шока [80]. Эти результаты свидетельствуют о том, что гипертермия способна убивать не только локальные опухоли, подвергшиеся термической обработке, но и опухоли отдаленных локализаций, в том числе метастатические раковые клетки [81].

Свойства наночастиц магнетита также активно используют при криоконсервации органов, а именно витрификации [91]. При данном процессе происходит быстрое охлаждение органа до «стекловидной» фазы. Однако, если с биологическими объектами, такими как сердца крыс [92], такни [93] и т.д., проблем при нагревании не возникает, за счет их малого размера, то для больших человеческих органов, например, печени, существует риск неравномерного нагревания, что приводит к термомеханическим напряжениям и растрескиванию. Данную проблему решают добавлением наночастиц магнетита в физиологическую среду при перфузии органа перед витрификацией. При последующем нагревании орган помещают в переменное магнитное поле, в котором происходит возбуждение наночастиц магнетита, распределенных по сосудистой сети печени, что приводит к быстрому и равномерному нагреву [91].

Применение наночастиц неорганической природы в биомедицинских целях, несмотря на удовлетворительные показатели функциональной активности органа, связано с рисками, поскольку не видно целостного влияния на метаболические процессы и распределение внутриклеточных ресурсов. Для того чтобы понять данные механизмы, не прибегая к измерениям *in vivo*,

приводящим к нарушениям целостности органа, используют методы математического моделирования.

6.1 Математическое моделирование метаболизма печени в условиях *ex vivo*

Выделяют два метода математического моделирования: кинетический и потоковый. Кинетический метод подразумевает описание динамики метаболических параметров системы посредством дифференциальных уравнений. В итоге получается модель нелинейных дифференциальных уравнений с большим количеством констант, которые получают экспериментальным путем. Одним из явных недостатков кинетического подхода является невозможность представить биологическую систему в стационарном состоянии, которое нужно для математических вычислений. Отсюда появляются трудности при решении дифференциальных уравнений и получении кинетических констант, входящих в уравнения [101].

Потоковый метод является альтернативой кинетическому методу. Для потокового метода используется система линейных алгебраических уравнений. Переменными в ней являются скорости протекания метаболических реакций стационарной метаболической системы, а параметры такой модели представлены в виде стехиометрических констант [101]. Нахождение неизвестных величин метаболических потоков осуществляется путем решения оптимизационной задачи линейного, квадратичного, многокритериального программирования. В последнем случае решение задачи ищется на поверхности так называемого Парето-фронта, который в двумерном пространстве представляет собой линию, на которой находится набор оптимальных решений [102]. Другим приложением методологии Парето можно считать нахождение оптимальных условий функциональной системы в условиях распределения ресурсов. Изначально ее применяли в экологии, и суть

ее состоит в том, что успешность вида в экосистеме определяется его конкурентоспособностью за ограниченный ресурс. Если все компоненты имеют равные стартовые условия, то оптимальным распределением ресурсов будет уравнение Парето. Если распределение не соответствует этому уравнению, значит, есть преимущества у каких-либо видов или использование ресурсов, в таком случае распределение описывается уравнением Ципфа-Парето-Мандельброта [103]. Коэффициент детерминации R^2 в данных уравнения показывает согласованность распределения. Данный подход может быть полезен для оценки оптимальности распределения ресурсов не только в экологических, но и в метаболических системах.

В настоящее время для сохранения жизни пациентов трансплантация печени является неизбежной при критических состояниях органа. В современной трансплантологии для поддержания функциональной активности печени применяют метод *ex vivo* перфузии, при котором возможно контролировать жизнедеятельность органа посредством использования различных добавок в перфузионную среду. Одним из наиболее важных факторов, определяющих длительность сохранности органа в условиях *ex vivo*, является сбалансированный уровень АТФ в клетках, дисбаланс которого может приводить к нарушениям метаболизма. Одним из таких нарушений, может являться рассогласование процесса распределения внутриклеточных энергетических ресурсов, что может иметь место при добавлении, нанокompозитов, в частности наночастиц магнетита. Использование наночастиц магнетита в биомедицинских исследованиях является перспективным за счет их магнитных свойств и, как следствие, возможности их контролируемо доставки в очаги поражения. Однако вопрос о степени влияния наночастиц магнетита на функциональную активность печени в условиях *ex vivo* остается открытым.

Изъято с 25 по 54 страницы в связи с авторскими правами

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Шмарина Н. В. и др. Трансплантации почек от доноров с расширенными критериями пожилым реципиентам в НИИ СП им. НВ Склифосовского // Трансплантология. – 2018. – Т. 10. – №. 3.
2. D'Allesandro A.M. Liver transplantation: Expanding donor pool // American society of transplant surgery web site-http //: www.astso.org Дата обращения: 11.10.21
3. Application of perfusate with human-derived oxygen carrier solution under subnormothermic machine perfusion for donation after cardiac death liver grafts in pigs / T. Shonaka, N. Matsuno, H. Obara et al. // Transplantation Proceedings. – 2018. – Vol. 50. – №. 9. – P. 2821–2825.
4. Improved kidney graft function after preservation using a novel hypothermic machine perfusion device / Maathuis M. H., Manekeller S., van der Plaats A. et al. // Ann. Surg. – 2007. – Vol. 246. – P. 982-991.
5. Technical aspects of isolated organ perfusion systems / D. Rodrigues-Martinez, R. Cabello-Benavente, G. Pedemonte et al. // Actas Urológicas Españolas. – 2008. – Vol. 32. – №. 1. – P. 59–66.
6. Gómez M. P., Irazábal Jr M. M., Manyalich M. International registry in organ donation and transplantation (iRODAT)–2019 worldwide data // Transplantation. – 2020. – Т. 104. – №. S3. – С. S272.
7. Ostróżka-Cieślik A. Tips for optimizing organ preservation solutions / A. Ostróżka-Cieślik, B. Dolińska, F. Ryszka // Acta Biochimica Polonica. – 2018. – Vol. 65. – №. 1. – P. 9–15.
8. Экспериментальная гипотермическая машинная перфузия трансплантатов печени раствором «Кустодил» / А. Е. Щебра, С. В. Коротков, О. А. Лебедев и др. // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22. – №. 1. – С. 75–82.

9. Xu J. et al. Renal clearable noble metal nanoparticles: photoluminescence, elimination, and biomedical applications // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*. – 2017. – Т. 9. – №. 5. – С. e1453.
10. Никифоров В. Н. Медицинские применения магнитных наночастиц // *Известия Академии инженерных наук им. АМ Прохорова*. – 2013. – №. 1. – С. 23-34.
11. Abdelhalim M. A. K., Jarrar B. M. Gold nanoparticles induced cloudy swelling to hydropic degeneration, cytoplasmic hyaline vacuolation, polymorphism, binucleation, karyopyknosis, karyolysis, karyorrhexis and necrosis in the liver // *Lipids in Health and Disease*. – 2011. – Т. 10. – №. 1. – С. 1-6.
12. Sharma A. et al. Cryopreservation of Whole Rat Livers by Vitrification and Nanowarming // *Annals of biomedical engineering*. – 2023. – Т. 51. – №. 3. – С. 566-577.
13. Renaud G., Hamilton R. L., Havel R. J. Hepatic metabolism of colloidal gold low density lipoprotein complexes in the rat: Evidence for bulk excretion of lysosomal contents into bile // *Hepatology*. – 1989. – Т. 9. – №. 3. – С. 380-392.
14. Orman M. A. et al. Metabolic flux determination in perfused livers by mass balance analysis: effect of fasting // *Biotechnology and bioengineering*. – 2010. – Т. 107. – №. 5. – С. 825-835.
15. Abdel-Misih S. R. Z., Bloomston M. Liver anatomy // *The Surgical clinics of North America*. – 2010. – Т. 90. – №. 4. – С. 643.
16. Reddy L. H., Couvreur P. Nanotechnology for therapy and imaging of liver diseases // *Journal of hepatology*. – 2011. – Т. 55. – №. 6. – С. 1461-1466.
17. Arias I. M. et al. (ed.). *The liver: biology and pathobiology*. – John Wiley & Sons, 2020.
18. Kelly P. et al. Depicting surgical anatomy of the porta hepatis in living donor liver transplantation // *Journal of visualized surgery*. – 2017. – Т. 3.

19. Ghibellini G., Leslie E. M., Brouwer K. L. R. Methods to evaluate biliary excretion of drugs in humans: an updated review // *Molecular pharmaceutics*. – 2006. – T. 3. – №. 3. – C. 198-211.
20. Racanelli V., Rehmann B. The liver as an immunological organ // *Hepatology*. – 2006. – T. 43. – №. S1. – C. S54-S62.
21. Lavon N., Benvenisty N. Study of hepatocyte differentiation using embryonic stem cells // *Journal of cellular biochemistry*. – 2005. – T. 96. – №. 6. – C. 1193-1202.
22. Rogers A. B., Dintzis R. Z. Hepatobiliary system // *Comparative Anatomy and Histology*. – Academic Press, 2018. – C. 229-239.
23. Takayama T., Makuuchi M., Kogure K. Relevant hepatobiliary anatomy // *Laparoscopic Liver, Pancreas, and Biliary Surgery*. – 2016. – C. 148-168.
24. Wang D. Q. H., Neuschwander-Tetri B. A., Portincasa P. The biliary system // *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function*. – Morgan & Claypool Life Sciences, 2012. – T. 4. – №. 2. – C. 1-148.
25. Zhang Y. N. et al. Nanoparticle–liver interactions: cellular uptake and hepatobiliary elimination // *Journal of controlled release*. – 2016. – T. 240. – C. 332-348.
26. Hall J. E. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Jordanian Edition E-Book. – Elsevier, 2016.
27. Longmire M., Choyke P. L., Kobayashi H. Clearance properties of nano-sized particles and molecules as imaging agents: considerations and caveats. – 2008.
28. He C. et al. Effects of particle size and surface charge on cellular uptake and biodistribution of polymeric nanoparticles // *Biomaterials*. – 2010. – T. 31. – №. 13. – C. 3657-3666.
29. Wang H. et al. Diagnostic imaging and therapeutic application of nanoparticles targeting the liver // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2015. – T. 3. – №. 6. – C. 939-958.

30. Yang Y. et al. Ligand-directed stearic acid grafted chitosan micelles to increase therapeutic efficacy in hepatic cancer // *Molecular pharmaceutics*. – 2015. – T. 12. – №. 2. – C. 644-652.
31. Poelstra K., Prakash J., Beljaars L. Drug targeting to the diseased liver // *Journal of controlled release*. – 2012. – T. 161. – №. 2. – C. 188-197.
32. Sadauskas E. et al. Protracted elimination of gold nanoparticles from mouse liver // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. – 2009. – T. 5. – №. 2. – C. 162-169.
33. Balasubramanian S. K. et al. Bio-distribution of gold nanoparticles and gene expression changes in the liver and spleen after intravenous administration in rats // *Biomaterials*. – 2010. – T. 31. – №. 8. – C. 2034-2042.
34. Souris J. S. et al. Surface charge-mediated rapid hepatobiliary excretion of mesoporous silica nanoparticles // *Biomaterials*. – 2010. – T. 31. – №. 21. – C. 5564-5574.
35. Bulte J. W. M. et al. MR cholangiography demonstrates unsuspected rapid biliary clearance of nanoparticles in rodents: implications for clinical translation // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. – 2014. – T. 10. – №. 7. – C. 1385-1388.
36. Wang L. et al. Characterization of gold nanorods in vivo by integrated analytical techniques: their uptake, retention, and chemical forms // *Analytical and bioanalytical chemistry*. – 2010. – T. 396. – №. 3. – C. 1105-1114.
37. Chevallier P. et al. Tailored biological retention and efficient clearance of pegylated ultra-small MnO nanoparticles as positive MRI contrast agents for molecular imaging // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2014. – T. 2. – №. 13. – C. 1779-1790.
38. Xiao J. et al. Ultrahigh relaxivity and safe probes of manganese oxide nanoparticles for in vivo imaging // *Scientific reports*. – 2013. – T. 3. – №. 1. – C. 1-7.

- 39.Souris J. S. et al. Surface charge-mediated rapid hepatobiliary excretion of mesoporous silica nanoparticles // *Biomaterials*. – 2010. – Т. 31. – №. 21. – С. 5564-5574.
- 40.Bourrinet P. et al. Preclinical safety and pharmacokinetic profile of ferumoxtran-10, an ultrasmall superparamagnetic iron oxide magnetic resonance contrast agent // *Investigative radiology*. – 2006. – Т. 41. – №. 3. – С. 313-324.
- 41.Багненко С. Ф. и др. Реабилитация донорских органов. Направление в консервации или новая парадигма трансплантологии? // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. 11. – №. 3. – С. 17-29.
- 42.Jochmans I. et al. Past, present, and future of dynamic kidney and liver preservation and resuscitation // *American Journal of Transplantation*. – 2016. – Т. 16. – №. 9. – С. 2545-2555.
- 43.Habash R. W. Y. et al. Thermal therapy, part 1: an introduction to thermal therapy // *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*. – 2006. – Т. 34. – №. 6.
- 44.Habash R. W. Y. et al. Thermal therapy, part 2: hyperthermia techniques // *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*. – 2006. – Т. 34. – №. 6.
- 45.Habash R. W. Y. et al. Thermal therapy, Part III: ablation techniques // *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*. – 2007. – Т. 35. – №. 1-2.
- 46.Barry S. E. Challenges in the development of magnetic particles for therapeutic applications // *International journal of hyperthermia*. – 2008. – Т. 24. – №. 6. – С. 451-466.
- 47.Roti Roti J. L. Cellular responses to hyperthermia (40–46 C): Cell killing and molecular events // *International Journal of hyperthermia*. – 2008. – Т. 24. – №. 1. – С. 3-15.
- 48.Sellins K. S., Cohen J. J. Hyperthermia induces apoptosis in thymocytes // *Radiation research*. – 1991. – Т. 126. – №. 1. – С. 88-95.

49. Brown S. L., Hunt J. W., Hill R. P. Differential thermal sensitivity of tumour and normal tissue microvascular response during hyperthermia // International journal of hyperthermia. – 1992. – Т. 8. – №. 4. – С. 501-514.
50. Laurent S. et al. Magnetic fluid hyperthermia: focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles // Advances in colloid and interface science. – 2011. – Т. 166. – №. 1-2. – С. 8-23.
51. Никифоров В. Н., Брусенцов Н. А. Магнитная гипертермия в онкологии // Медицинская физика. – 2007. – №. 2. – С. 51-59.
52. Lee J. H. et al. Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging // Nature medicine. – 2007. – Т. 13. – №. 1. – С. 95-99.
53. Poon W. et al. Elimination pathways of nanoparticles // Acs Nano. – 2019. – Т. 13. – №. 5. – С. 5785-5798.
54. Singh I. Textbook of human histology:(with colour atlas & practical guide). – New Delhi, St Louis : Jaypee Brothers Medical Publishers, 2011. – Т. 6.
55. West M. A. et al. Evidence that rat Kupffer cells stimulate and inhibit hepatocyte protein synthesis in vitro by different mechanisms // Gastroenterology. – 1989. – Т. 96. – №. 6. – С. 1572-1582.
56. Knoll P. et al. Human Kupffer cells secrete IL-10 in response to lipopolysaccharide (LPS) challenge // Journal of hepatology. – 1995. – Т. 22. – №. 2. – С. 226-229.
57. Otsuka H. et al. Kupffer cells support extramedullary erythropoiesis induced by nitrogen-containing bisphosphonate in splenectomized mice // Cellular Immunology. – 2011. – Т. 271. – №. 1. – С. 197-204.
58. Takeishi T. et al. The role of Kupffer cells in liver regeneration // Archives of histology and cytology. – 1999. – Т. 62. – №. 5. – С. 413-422.
59. Michelotto J. et al. Ex vivo machine perfusion: current applications and future directions in liver transplantation // Langenbeck's Archives of Surgery. – 2021. – Т. 406. – №. 1. – С. 39-54.

- 60.Luo Z. et al. Ex vivo and in situ approaches used to study intestinal absorption // Journal of pharmacological and toxicological methods. – 2013. – T. 68. – №. 2. – C. 208-216.
- 61.Mabrut J. Y. et al. Ex vivo liver splitting and hypothermic oxygenated machine perfusion: technical refinements of a promising preservation strategy in split liver transplantation // Transplantation. – 2021. – T. 105. – №. 8. – C. e89-e90.
- 62.Rigo F. et al. Ex vivo normothermic hypoxic rat liver perfusion model: an experimental setting for organ recondition and pharmacological intervention // In Vitro Models for Stem Cell Therapy. – Humana, New York, NY, 2021. – C. 139-150.
- 63.Goldaracena N. et al. Anti-inflammatory signaling during ex vivo liver perfusion improves the preservation of pig liver grafts before transplantation // Liver Transplantation. – 2016. – T. 22. – №. 11. – C. 1573-1583.
- 64.Goldaracena N., Barbas A. S., Selzner M. Normothermic and subnormothermic ex-vivo liver perfusion in liver transplantation // Current opinion in organ transplantation. – 2016. – T. 21. – №. 3. – C. 315-321.
- 65.Leemkuil M. et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion of the human donor pancreas // Transplantation direct. – 2018. – T. 4. – №. 10.
- 66.Dondossola D. et al. Preliminary experience with hypothermic oxygenated machine perfusion in an Italian liver transplant center // Transplantation proceedings. – Elsevier, 2019. – T. 51. – №. 1. – C. 111-116.
- 67.Ravikumar R. et al. Liver transplantation after ex vivo normothermic machine preservation: a phase 1 clinical trial // American Journal of Transplantation. – 2016. – T. 16. – №. 6. – C. 1779-1787.
- 68.Barbas A. S. et al. Ex-vivo liver perfusion for organ preservation: Recent advances in the field // Transplantation reviews. – 2016. – T. 30. – №. 3. – C. 154-160.

- 69.Zhang D. et al. Atomic-resolution transmission electron microscopy of electron beam-sensitive crystalline materials // *Science*. – 2018. – T. 359. – №. 6376. – C. 675-679.
- 70.Zhen X., Cheng P., Pu K. Recent advances in cell membrane-camouflaged nanoparticles for cancer phototherapy // *Small*. – 2019. – T. 15. – №. 1. – C. 1804105.
- 71.Abdulqadir S. Z., Aziz F. M. Internalization and effects on cellular ultrastructure of nickel nanoparticles in rat kidneys // *International journal of nanomedicine*. – 2019. – T. 14. – C. 3995.
- 72.Pace H. E. et al. Determining transport efficiency for the purpose of counting and sizing nanoparticles via single particle inductively coupled plasma mass spectrometry // *Analytical chemistry*. – 2011. – T. 83. – №. 24. – C. 9361-9369.
- 73.Davies M. J. Detection and characterisation of radicals using electron paramagnetic resonance (EPR) spin trapping and related methods // *Methods*. – 2016. – T. 109. – C. 21-30.
- 74.Roessler M. M., Salvadori E. Principles and applications of EPR spectroscopy in the chemical sciences // *Chemical Society Reviews*. – 2018. – T. 47. – №. 8. – C. 2534-2553.
- 75.Odularu A. T. Metal nanoparticles: thermal decomposition, biomedical applications to cancer treatment, and future perspectives // *Bioinorganic Chemistry and Applications*. – 2018. – T. 2018.
- 76.Quini C. C. et al. Real-time liver uptake and biodistribution of magnetic nanoparticles determined by AC biosusceptometry // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. – 2017. – T. 13. – №. 4. – C. 1519-1529.
- 77.Little C. A. E. et al. On-wafer magnetic resonance of magnetite nanoparticles // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. – 2015. – T. 393. – C.15-19.
- 78.Nasibova A., Kazimli L., Khalilov R. An EPR study of iron oxide magnetic nanoparticles in biological systems // *Editorial board*. – 2021. – C. 31.

79. Yu M., Zheng J. Clearance pathways and tumor targeting of imaging nanoparticles // ACS nano. – 2015. – Т. 9. – №. 7. – С. 6655-6674.
80. Ito A., Honda H., Kobayashi T. Cancer immunotherapy based on intracellular hyperthermia using magnetite nanoparticles: a novel concept of “heat-controlled necrosis” with heat shock protein expression // Cancer Immunology, Immunotherapy. – 2006. – Т. 55. – №. 3. – С. 320-328.
81. Kobayashi T. Cancer hyperthermia using magnetic nanoparticles // Biotechnology journal. – 2011. – Т. 6. – №. 11. – С. 1342-1347.
82. Гительзон И. И. Культура изолированных органов / И. И. Гительзон, В. П. Нефедов, В. А. Самойлов. – Л. : Наука, 1977. – 196 с.
83. Особенности транспорта кислорода через поверхность изолированной перфузируемой печени крысы / К. В. Шадрин [и др.] // Доклады Академии наук. – 2015. – Т. 464, № 3. – С. 369–372.
84. Kenchegowda M. et al. Smart nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy: A review // Molecules. – 2021. – Т. 27. – №. 1. – С. 146.
85. Lamichhane N. et al. Iron oxide-based magneto-optical nanocomposites for in vivo biomedical applications // Biomedicines. – 2021. – Т. 9. – №. 3. – С. 288.
86. Mleczko J. et al. Limitation of tuning the antibody-antigen reaction by changing the value of pH and its consequence for hyperthermia // The Journal of Biochemistry. – 2016. – Т. 159. – №. 4. – С. 421-427.
87. Frenea-Robin M., Marchalot J. Basic principles and recent advances in magnetic cell separation // Magnetochemistry. – 2022. – Т. 8. – №. 1. – С. 11.
88. Vangijzegem T., Stanicki D., Laurent S. Magnetic iron oxide nanoparticles for drug delivery: applications and characteristics // Expert opinion on drug delivery. – 2019. – Т. 16. – №. 1. – С. 69-78.
89. Gozuacik D. et al. Anticancer use of nanoparticles as nucleic acid carriers // Journal of biomedical nanotechnology. – 2014. – Т. 10. – №. 9. – С. 1751-1783.
90. Lee K. et al. Profiling of dynamic changes in hypermetabolic livers // Biotechnology and bioengineering. – 2003. – Т. 83. – №. 4. – С. 400-415.

- 91.Sharma A. et al. Cryopreservation of Whole Rat Livers by Vitrification and Nanowarming //Annals of biomedical engineering. – 2023. – Т. 51. – №. 3. – С. 566-577.
- 92.Manuchehrabadi N. et al. Improved tissue cryopreservation using inductive heating of magnetic nanoparticles // Science translational medicine. – 2017. – Т. 9. – №. 379. – С. eaah4586.
- 93.Chiu-Lam A. et al. Perfusion, cryopreservation, and nanowarming of whole hearts using colloiddally stable magnetic cryopreservation agent solutions // Science Advances. – 2021. – Т. 7. – №. 2. – С. eabe3005.
- 94.Максимова Е. Н. и др. Определение экологической безопасности наночастиц на примере магнетита //Ответственный редактор. – 2021. – С. 216.
- 95.Metabolic response of perfused livers to various oxygenation conditions / M. A. Orman [et al.] // Biotechnology and Bioengineering. – 2011. – Vol. 108, is. 12. – P. 2947–2957.
- 96.Wang X. The Application of Genetic Algorithms in the Biological Medical Diagnostic Research / X. Wang // International Journal Bioautomation. – 2016. – Vol. 20, is. 4. – P. 493–504.
- 97.Модификация действия адреналина на метаболизм тканей изолированной печени крыс при перфузии средами различного состава / В. П. Нефедов [и др.] // Успехи гепатологии. – 1990. – Т. XV. – С. 335–352.
- 98.Chalhoub E., Hanson R. W., Belovich J. M. A computer model of gluconeogenesis and lipid metabolism in the perfused liver // American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. – 2007. – Т. 293. – №. 6. – С. E1676-E1686.
- 99.Chan C. et al. Metabolic flux analysis of hepatocyte function in hormone-and amino acid-supplemented plasma // Metabolic engineering. – 2003. – Т. 5. – №. 1. – С. 1-15.

100. Banta S. et al. Effects of dehydroepiandrosterone administration on rat hepatic metabolism following thermal injury // *Journal of Surgical Research*. – 2005. – Т. 127. – №. 2. – С. 93-105.
101. Математическое моделирование метаболизма живой растущей клетки методом баланса стационарных метаболических потоков / Н. Н. Назипова, В. В. Панюков, Р. А. Звягильская [и др.] // *Вестник биотехнологии и физико- химической биологии имени Ю.А. Овчинникова*. – 2007 – Т. 3, № 1 – С. 5–20.
102. Computer-assisted needle trajectory planning and mathematical modeling for liver tumor thermal ablation: A review / R. Zhang [et al.] // *Mathematical Biosciences and Engineering*. – 2019. – Vol. 16, is. 5. – P. 4846–4872.
103. Суховольский В. Г. Экономика живого: Оптимизационный подход к описанию процессов в экологических сообществах / В. Г. Суховольский. – Новосибирск : Наука, 2004 – 140 с.
104. Metabolic network analysis of perfused livers under fed and fasted states: Incorporating thermodynamic and futile-cycle associated regulatory constraints / M. A. Orman, I. P. Androulakis, F. Berthiaume, M. G. Ierapetritou [et al.]. – // *Journal of theoretical biology*. – 2012. – Vol. 293. – P. 101–110.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. ЗНАЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОТОКОВ

Таблица А.1 – Рассчитанные значения метаболических потоков

Номер потока	Группа «Контроль»	Группа «Наночастицы»
1	3,721611	4,353949
2	-1,33127	-3,72094
3	4,579804	6,049736
4	-1,33127	-3,72094
5	-13,2684	-15,3662
6	2,849863	3,871981
7	2,600964	4,234905
8	5,133976	8,121654
9	4,579804	6,049736
10	16,1183	19,2382
11	5,223308	7,182417
12	0,081092	0,046767
13	32,34051	31,71772
14	1,72·10 ⁻¹⁴	2,39·10 ⁻¹⁶
15	-1,4·10 ⁻¹³	1,42·10 ⁻¹⁴
16	2,849863	3,871981
17	2,849863	3,871981
18	3,032052	4,079275
19	3,032052	4,079275
20	7,755097	8,599296
21	7,11·10 ⁻¹⁴	-1,1·10 ⁻¹³
22	8,94·10 ⁻¹⁶	4,69·10 ⁻¹⁷
23	-88,3817	-85,9406
24	47,74721	46,40201
25	0	0
26	22,88261	19,07679
27	-8,02237	-11,8332
28	1,477553	1,878071
29	0	0
30	0,18219	0,207294
31	2,849863	3,871981
32	7,70376	8,441126
33	16,95743	16,52943
34	1,72·10 ⁻¹⁴	2,39·10 ⁻¹⁶
35	0	0
36	0	0
37	3,35·10 ⁻¹⁴	4,32·10 ⁻¹⁶
38	-2,78315	-4,4422
39	7,589911	8,201766
40	2,82·10 ⁻¹⁴	5,08·10 ⁻¹⁶
41	2,25·10 ⁻¹⁴	1,63·10 ⁻¹⁶

Окончание таблицы А.1

42	1,228331	1,418213
43	10,60589	7,924346
44	1,72·10 ⁻¹⁴	2,39·10 ⁻¹⁶
45	1,324621	1,27141
46	9,368638	8,753068
47	10,84619	10,63114
48	19,14053	16,72488
49	13,16625	16,59729
50	13,16625	16,59729
51	1,094614	2,404256
52	5,555747	7,168265
53	1,42·10 ⁻¹⁴	1,71·10 ⁻¹³
54	-10,6059	-7,92435
55	-1,4·10 ⁻¹⁴	0
56	0	0
57	-1,22833	-1,41821
58	-1,41237	-3,76771
59	-32,3405	-31,7177
60	7,755097	8,599296
61	-11,9735	-13,388
62	-9,20233	-7,93013
63	-7,7551	-8,5993
64	88,38174	85,94062
65	-55,7696	-58,2352
66	0	0
67	-22,8826	-19,0768
68	38,92734	42,74314
69	21,81133	21,09857
70	-7,70376	-8,44113
71	0	0
72	0	0
73	0	0
74	10,37306	12,64396
75	-7,58991	-8,20177
76	-1,47755	-1,87807
77	0	0
78	-0,18219	-0,20729
79	-6,88382	-4,46823
80	19,14053	16,72488
81	0,210639	0,215178
82	3,923548	3,102339
83	33,14229	25,04445
84	3,900199	5,416026
85	1,73·10 ⁻¹⁴	2,34·10 ⁻¹⁶

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждения
высшего образования
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии
Кафедра биофизики

УТВЕРЖДАЮ

Заведующей кафедрой
биофизики

 В.А.Кратасюк

подпись инициалы, фамилия

« 16 » июня 20 23 г.

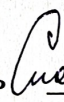
Кафедра биофизики, Базовая
кафедра медико-биологических
систем и комплексов

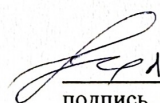
МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

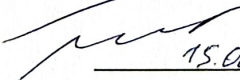
Влияние наночастиц магнетита на функциональную активность печени в
условиях *ex vivo*

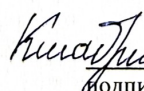
03.04.02 Физика

03.04.02.10 Биофизика и медицинская инженерия

Научный руководитель  16.06.23 профессор, д.ф.-м.н. С. В. Столяр
подпись, дата должность, ученая степень инициалы, фамилия

Выпускник  15.06.23 Ю. А. Яковлева
подпись, дата инициалы, фамилия

Рецензент  15.06.23 с.н.с., к.б.н. К.В. Пуртов
подпись, дата должность, ученая степень инициалы, фамилия

Консультант  15.06.23 н.с., к.б.н. К. В. Шадрин
подпись, дата должность, ученая степень инициалы, фамилия

Красноярск, 2023