

MODERN ASPECTS OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY OF ENDOGENIC UVEITIS

Zhaboedov D. G., Ivanova N. V., Kopaenko A. I.

Kyev, Ukraine

The paper presents data of modern studies on application of immunosuppressive therapy in the treatment of severe endogenous uveitis. The results of the treatment with modern immunosuppressants are analyzed: inhibitors of tumour necrosis factor, antibodies to cytokine receptors and interferon $\alpha 2a$.



УДК 617.7(047)(048.8)

НАНОТЕХНОЛОГИИ, НАНОМЕДИЦИНА, НАНООФТАЛЬМОЛОГИЯ (СООБЩЕНИЕ 1)

Н. В. Пасечникова, проф., Э. В. Мальцев, проф., О. А. Мороз, канд. мед. наук

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМН Украины»

Нанотехнологии, кто сегодня не слышал этого термина? Слышать то слышали, а вот что он означает, и, главное, почему о них все говорят — остается неясным широкому кругу читателей. Желая восполнить очевидный пробел в представлениях офтальмологов о состоянии современной науки, ее близких и отдаленных перспективах, мы и предприняли настоящую попытку изложить в доступной медику форме некоторые основные представления об этой бурно развивающейся сфере познания.

Определение понятий и информация общего характера. В настоящее время к нанобиомиру (нанокосмосу, нанотехнологиям) относят материальные объекты, измеряющиеся в нанометрах (миллимикронах) и обладающие особыми свойствами, поскольку при таких масштабах главную роль играют взаимодействие атомов внутри материи и квантово-механические характеристики электронов и фотонов. Этим объясняются их особые, по сравнению с атомарным и объемным состоянием, свойства, такие как агрегация, фотоэмиссия, электро- и теплопроводность, каталитическая активность (W. N. Liu, 2006, S. Hede, Huilgol N., 2006). Иные качества наноматериалов по сравнению с большими объектами связаны с возрастанием в них доли поверхностных атомов и молекул (А. Б. Брик, 2008), благодаря резкому увеличению отношения поверхности к его массе. Нанотехнология — термин производный от греческого слова «нано», означающего «карликовый», применим к принципам машиностроения, электроники, физики, материаловедения, а также производства на молекулярном или субмикронном уровнях. Б. А. Мовчан, 2008, определяет нанотехнологии как совокупность научных знаний, способов и средств, направленных на регулируемую сборку (синтез) из отдельных атомов и молекул разных веществ, материалов с линейным размером структурных элементов до 1 нм (миллиардная доля метра). Получение наноматериалов возможно путем химического синтеза либо физическим методом,

т. е. прямым видимым синтезом новых веществ. В дополнение к разработкам в области других научных дисциплин, таких как электроника и робототехника, ожидается, что нанотехнология достигает значительных успехов в основных биомедицинских областях, включая области генной терапии, доставки лекарств, получения изображений и методов открытия новых лекарств (Sahoo S. K. et al., 2008). Нас же, естественно, будет интересовать далее то, что имеет непосредственное отношение к биологическим и медицинским проблемам вообще и офтальмологии, в частности, оставаясь тесно связанным с нанотехнологией.

Непосредственно наночастица диаметром, скажем, 5-100 нм состоит из примерно тысячи-миллиона атомов. А некоторые известные биологические структуры, например, обладают следующими размерами: эритроцит — 8000-10000 нм, митохондрия — 1500-2000 нм, бактерии — 300-1000 нм, вирусы — 100-200 нм, рибосомы — 15-20 нм, антитела — 10 нм, мембрана клетки — 6-19 нм при диаметре ее пор 0,7-0,8 нм, диаметр молекулы ДНК — 2,5 нм (Розенфельд Л. Г. и др., 2008). Размер молекулы аспирина 1 нм, молочной кислоты 0,54 нм, а глюкозы 0,86 нм (Иост Х., 1975). Если принять во внимание, что к нанотехнологиям относят структуры размерами 1-100 нм, то очевидна сопоставимость приведенных величин (Mc Neil S. E., 2005; Oberdorster G. et al., 2005; Мовчан Б. А., 2007). Впрочем, некоторые авторы расширяют эти размеры до 500 нм (Суенса А. et al., 2006) и даже до 1000 нм (Соловьев А., 2007; Medina C. et al., 2007; Bawarski W. E. et al., 2008). Объясняется это, скорее всего, тем обстоятельством, что в медицинских целях иногда использование объектов (носителей), превышающих 100 нм, оказывается предпочтительным, поскольку такие переносчики лекарственного начала не проникают через эндотелиальные клетки капилляров нор-

© Н. В. Пасечникова, Э. В. Мальцев, О. А. Мороз, 2009.

мальной ткани, но легко преодолевают эндотелий малигнизированной. Это и послужило, вероятно, обоснованием решения, принятого Европейским центром экотоксикологии и токсикологии химикалий (Барселона, 2005) о том, что наночастицами являются одномерные образования меньше 100 нм или агрегаты и агломераты размером меньше 1000 нм (Warheit D. B., 2007). Во всяком случае, А. Соловьев, 2007 прямо указывает, что для медицины, в отличие от физики, наноразмеры — это все, что меньше 1 мкм, т. е. 1000 нм.

В соответствии с рекомендациями VII Международной конференции по нанотехнологиям (Висбаден, 2004) рассматриваются следующие типы наноматериалов: нанопористые структуры, наночастицы, нанотрубочки и нановолокна, нанодисперсия (коллоиды, золи), наноструктурированные поверхности и пленки, нанокристаллы и нанокластеры (Головенко М. Я.). Следует заметить, однако, что наиболее существенные успехи фармацевтической химии связаны с коллоидными носителями лекарственных средств. В зависимости от агрегатного состояния и морфологических особенностей коллоидные системы делят (Головенко М., Ларионов В., 2008) на:

- наносуспензии;
- липосомы;
- смешанные мицеллы;
- кристаллические структуры (лиотропы), образующие «мезофазы»;
- микроэмульсии;
- нанозэмульсии;
- нанокапсулы, сурфактанты;
- полимерные наночастицы;
- твердые липидные наносастицы и нанолипидные носители.

С достаточно подробной характеристикой каждого названного представителя коллоидных систем можно познакомиться в только что приведенной выше работе.

Разумеется, не все они сегодня включены в арсенал нового научного направления, именуемого наномедициной, но будущее медицины XXI века за ними. Наномедицину же определяют (Белоусова Е. Ю. и др., 2005, Moghimi S. et al., 2005, Wawarski W. E. et al., 2008) как слежение, исправление, конструирование и контроль над биологическими системами человека на молекулярном уровне, используя разработанные наноустройства и наноструктуры. Среди наиболее перспективных направлений наномедицины следует, в первую очередь, отметить (Кисилев О. И., Пиотровский Л. Б., 2008) наиболее подготовленные для научной реструктуризации направления:

- конструирование биосовместимых материалов;
- искусственные ткани;
- кислородные носители;

- новые диагностические зонды — нанозонды;
- диагностические устройства и приборы;
- носители лекарственных препаратов;
- нановакцины.

М. А. Пальцев и др., 2008 разделы наномедицины определяют с некоторыми малосущественными от вышеприведенных отличиями, выделяя в ней:

- нанофармацевтику;
- имплантируемые материалы;
- имплантируемые устройства (в том числе импланты сетчатки и внутреннего уха);
- операционный инструментарий и хирургические роботы, объединенные в раздел хирургии;
- диагностику в виде генетического тестирования и визуализации (метки на основе наночастиц и системы визуализации).

Преимуществами использования нанотехнологий в медицине является сопоставимость размеров биологических структур (клетки, органеллы, макромолекулы) с «наноинструментами», которые предполагается использовать для их «ремонта». По сути дела, наноустройства и наноматериалы позволяют медику производить манипуляции, начиная от диагностики и мониторинга до уничтожения патогенных микроорганизмов, восстановления поврежденных органов и снабжения организма необходимыми ему веществами. Использование наночастиц для доставки лекарств уменьшает их токсичность и побочные эффекты. Наноразмеры позволяют им проходить через гематоэнцефалический барьер, проникать внутрь клеток и их ядер. Отношение суммарной площади частиц размерами от 100 нм к их массе гораздо большее, чем у более крупных, что позволяет им адсорбировать и переносить большее количество других компонентов — лекарств, белков, зондов (De Jong W. H., Borm P. J., 2008), а равным образом и выделять их со своей поверхности, наряду с ионами, в окружающую среду. Здесь достаточно напомнить, что, скажем, площадь шара, определяемая известной формулой $4\pi R^2$, оказывается на несколько порядков меньшей, чем суммарная площадь равной ему по диаметру, но состоящей из множества мелких шариков структуры (рис. 1).

Вместе с тем, в поле зрения исследователей, изучающих все эти новые и новейшие наноматериалы, постоянно должен находиться вопрос об их возможных токсических свойствах. Это связано с тем, что наноразмерные частицы присутствуют в окружающей среде и количество их постоянно возрастает вследствие хозяйственной деятельности человека. Сейчас же в связи с бурным развитием нанотехнологий процесс этот резко ускоряется. А наночастицы способны проникать и через дыхательные пути, и через пищеварительный тракт, и через кровеносную систему во внутренние органы, клетки и внутриклеточные структуры (Oberdorster G. et al., 2005, Gwinn M. R., Valluathan V., 2006). При этом различ-

ные по химической природе наночастицы вызывают разные токсические эффекты *in vivo* и *in vitro*, такие как пневмонии, опухоли, ингибирование фагоцитоза макрофагами, агрегация тромбоцитов, нарушение транспорта кальция и функций митохондрий (De Jong W. H., Borm P. J., 2008). Публикаций по этому вопросу достаточно много. В частности, в работе Schrand A. M. et al., 2007 показана безопасность для клеток такого углеродного материала, как алмазные наночастицы. А вот наночастицы серебра повреждают культивируемые клетки печени крыс, причем это действие опосредуется окислительным стрессом (Hussian S. M. et al., 2005). К сожалению, оказался неприемлем для внутривитреального введения из-за сильного иммунного ответа и хитозан (деацетилованный хитин, являющийся вторым по массе природным полимером после целлюлозы), который предполагалось использовать для доставки генов к сетчатке вместо вирусного вектора (Prow T. W. et al., 2008).

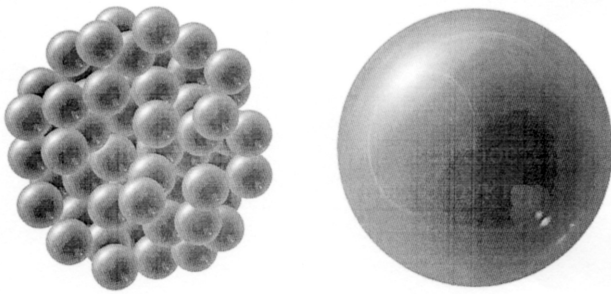


Рис. 1. Соотношение площадей поверхностей наноструктур и объемных структур.

Подытоживая сказанное, остается заметить, что сейчас вслед за информационным взрывом и компьютерной эрой наступает эра нанотехнологий, и грядущая очередная научная революция сделает медицину и, в частности, офтальмологию совершенно неузнаваемой.

Отдаленные перспективы наномедицины. О широком применении в медицине вообще и офтальмологии, в частности, таких искусственно создаваемых нанообъектов-нанороботов как респирициты (искусственные эритроциты), клотоциты (искусственные аналоги тромбоцитов), микрофагоциты (механические фагоциты — нанофагоциты), функции которых понятны из сказанного, ни завтра, ни послезавтра речь не идет. Однако принципы их создания и функционирования уже изложены в работах Роберта Фрейтаса на заре третьего тысячелетия (Головенко М. Я., 2007). Нанороботы определяют как автономные субмикроскопические машины, способные перемещаться внутри тела и участвовать в удалении агентов, вызывающих заболевания (Ткачук В. А. и др., 2008). Подобные молекулярные моторы работают в наших клетках (миозин, кинезин, динеин, участвующих в мышечном сокраще-

нии и делении клеток, черпая необходимую для работы энергию из АТФ и минуя при этом тепловую стадию, благодаря чему их КПД достигает 90%). В офтальмологии сферой их применения в свое время явится, прежде всего, воспалительная и сосудистая патология глаза.

Надо полагать, что и создание искусственной сетчатки, а по сути искусственного видящего глаза, тоже свершение не завтрашнего дня. И хотя работы в этом направлении ведутся, даже получено устройство, различающее форму объекта (Нанотехнологии на службе офтальмологии, 2007), а функционирующий имплант, способный улучшать зрение при дегенерации сетчатки скоро ожидается на рынке (Zeitz O. et al., 2009) — окончательный успех весьма далеко. И проблема здесь не столько в разработке биологической батареи для питания искусственной сетчатки, совершенствовании самой ткани сетчатки, сколько в механизмах обмена информацией между ней и головным мозгом. Как здесь не напомнить о полемике на страницах «Офтальмологического журнала» именно по этому вопросу, имевшей место почти двадцать лет назад (Новохатский А. С., 1991, Мальцев Э. В., 1992).

Нанотехнология может помочь при изготовлении наноустройств для сложных глазных операций, таких как глаукома, манипуляции на сосудах сетчатки и т. д. В качестве примера здесь может быть назван пинцет-наноманипулятор. Он представляет собой две углеродные нанотрубки диаметром по 50 нм, которые прикреплены к стеклянному волокну, диаметром 2 нм. Под действием напряжения эти трубки могут сходить и расходиться, действуя как пинцет (Чекман I., Ніцак O., 2007). Определенные перспективы открываются и перед разработкой способов локальной химиотерапии злокачественных новообразований глаза, его придатков и орбиты. А использование ДНК-наночастиц может обеспечить надежную терапию генетических заболеваний, вызывающих слепоту, в то время как факторы роста смогут транспортироваться к целям посредством нанопереносчиков (Sahoo S. K. et al., 2008). Карбоксифуллерены, как выяснилось, обладают супероксиддисмутазной активностью, что, учитывая их способность проникать в клетки, возможно, позволит использовать их как нейротропные, в том числе и нейронов сетчатки (Sameh Saad Ali et al., 2008).

Перспективы близкого будущего наномедицины. Здесь может идти речь об использовании с диагностическими целями наночипов, зондами в которых являются белки, фрагменты ДНК, РНК, олигонуклеотиды. Белок-антитело, нанесенный на поверхность нанопроволоки, например, способен специфически связывать белок — антиген или вирус. Межмолекулярное взаимодействие регистрируется за счет изменения электропроводности.

С помощью такого транзистора анализируется одна вирусная частица (Jia S. et al., 2002). Использование ДНК-чипов позволяет выявлять в организме пациентов наличие соответствующей последовательности ДНК вирусов, бактерий, опухолевых клеток (Головенко М. Я., 2007). Актуальность таких методик для офтальмодиагностики очевидна, не говоря уже о еще более близком по времени расширении возможностей оптической когерентной томографии сетчатки с помощью нанотехнологии, которая позволит ввести наночастицы (контрастное вещество) в определенную ткань или клеточную структуру (Van Velthoven M. E. et al., 2007). Возможный кандидат на эту роль — нанораковины, состоящие из неметаллического (диэлектрического) компонента, ядра, и тонкой металлической оболочки, ракушки, чаще всего золотой (Щербакова А. Б. и др., 2007). Однако еще более перспективны и многообещающи поиски средств доставки различных фармакологических препаратов, в первую очередь химиотерапевтических, к тем «мишеням» в организме (глазу) пациента, для которых они, собственно, и предназначены.

Необходимо заметить, что целевая доставка лекарств и контролируемое выделение терапевтического вещества — это вообще одна из наиболее важных и интересных для медицины потенциальных возможностей нанотехнологии. Внедрение лекарств в наночастицы предотвращает их быстрое распространение в жидкостях и тканях организма и позволяет пролонгировать высвобождение препаратов. Перспективна так называемая «таргетная» терапия, основанная на модификации поверхности наноконтейнеров антигенами и другими лигандами, способными связываться с поверхностными маркерами клеток. В частности, предлагается в такую модифицированную наночастицу включить альфа-излучающий радионуклид или излучатель Ожэ-электронов, что позволит использовать такие излучатели для избирательного воздействия на нано- и микроструктуры опухолевых клеток — ДНК и хромосомы (Цыб А. Ф., 2008). Несомненно, что способность некоторых наночастиц, например, поли (N-бутилцианоакрилата), проходить сквозь гематоэнцефалический и гематоретинальный барьеры (Weiss S. K. et al., 2008) будет использована фармакологами для целевой доставки в забарьерные пространства необходимых там препаратов.

Покрытие же наночастиц остатками полиэтиленгликоля предотвращает их распознавание иммунной системой, что существенно продлевает время пребывания наноконтейнеров с лекарствами в организме (Forssen E., Willis M., 1998, Ткачук В. А. и др., 2008, De Jong W. H., Borm P. J., 2008). В первую очередь здесь речь идет о полисомах (как наиболее изученных и часто применяемых) — небольших искусственных пузырьках, получаемых из природных нетоксичных фосфолипидов и холестерина (други-

ми представителями переносчиков липидной природы, реже используемыми, являются мицеллы и полимерсомы). Размеры липосом варьируют до 400 нм, а мицелл — до 50 нм (Bawarski W. E. et al., 2008). Свойства липосом существенно меняются в зависимости от липидного состава, размера, поверхностного заряда, способа подготовки. Лекарственная составляющая располагается в полости липосомы либо между липидными слоями в зависимости от ее гидрофильности или гидрофобности (Соловьев А., 2007) (рис. 2 и рис. 3). Интересные данные представили Chun Man Lee et al., 2002 о липосомах, покрытых полиэтиленгликолем и содержащих новый катионный липид TRX-20. Этот липид способен избирательно связываться с хондроитинсульфатами, которые содержат много анионов и в повышенном количестве располагаются на поверхности опухолевых клеток. Если такие липосомы нагрузить цисплатином, то этот химиотерапевтический препарат избирательно доставляется к опухоли и ее метастазам. Наличие же полиэтиленгликоля на поверхности липосом предохраняет их от захвата фагоцитами и продлевает время их циркулирования в крови, следствием чего является увеличение накопления липосом в солидных опухолях. Положительные результаты были получены как на опухолевых клетках в условиях их культивирования, так и с метастазами таких опухолей в печень у животных. Широкое применение липосом пока ограничивается малым сроком их хранения из-за нестабильности, небольшим количеством вводимых лекарств, проблемами при стерилизации, быстрым поглощением клетками ретикуло-эндотелиальной системы (Cuencsa A. et al., 2006, Bawarski W. E., 2008).

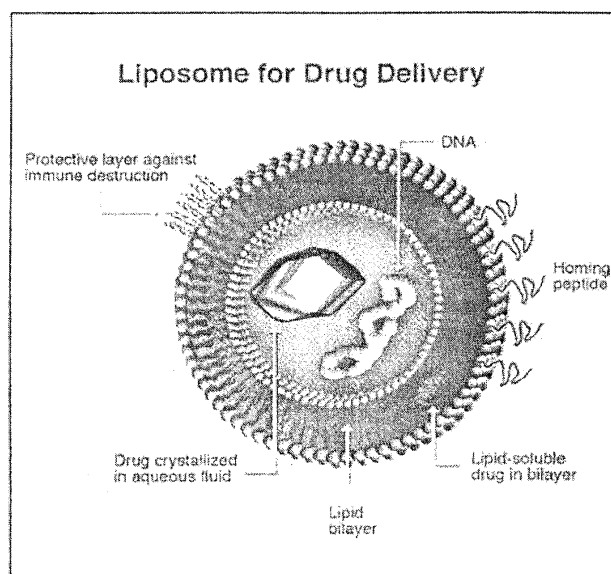


Рис. 2. Липосома — наночастица (наносома) с лигандами для клеток — мишеней, расположенных на ее поверхности и позволяющих прикрепляться и накапливаться в очаге патологического процесса (по Соловьеву А., 2007).

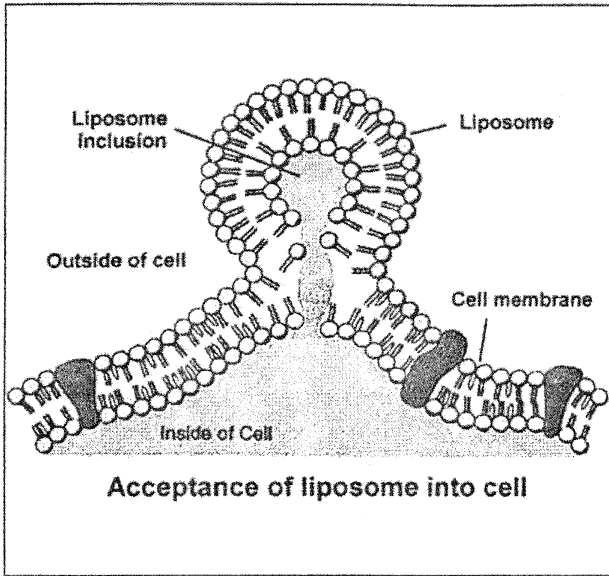


Рис. 3. Липосома — взаимодействие липосомы с клеткой (по Соловьеву А., 2007).

Полимерные мицеллы представляют собой сферические коллоидные частицы с гидрофобным ядром и гидрофильной оболочкой. Лекарство может быть включено в гидрофобное ядро или ковалентно присоединено к поверхности мицеллы. Подобно липосомам, мицеллы могут модифицироваться молекулами лигандов для целевой доставки, например, к опухолевым клеткам. Получены их препараты с эстрадиолом, доксорубицином, цисплатином, паклитакселом, индометацином, амфотерицином, циклоспорином, ибупрофеном, кеторолаком, фталоцианином, тестостероном и другими (Bawarski W. E. et al., 2008). Мицеллы образуются из полигистидина, полиглутаминовой кислоты и прочих амфифильных молекул, имеющих гидрофильный и гидрофобный сегменты. Гидрофильные сегменты образуют оболочку, а гидрофобные — ядро мицеллы (рис. 4).

В качестве других нанотехнологических систем доставки лекарств, пригодных и для лечения глазных заболеваний, Sahoo K. S. et al., 2008 называют

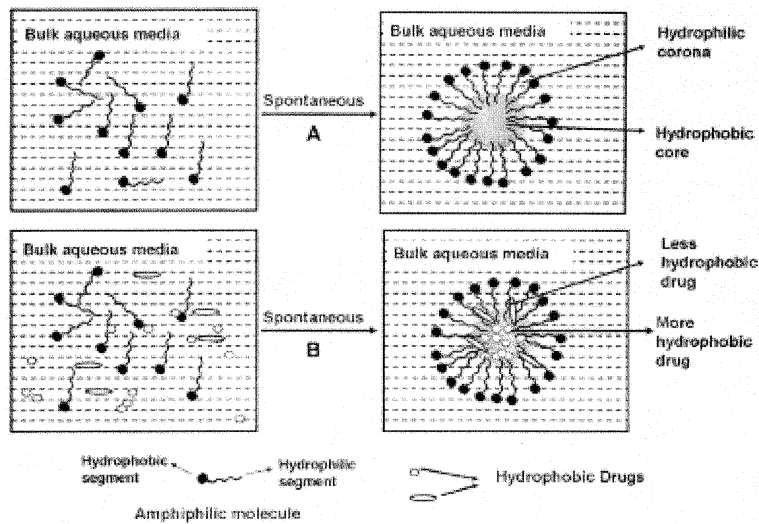


Рис. 4. Образование мицелл — переносчиков лекарств (по Bawarski W. E. et al., 2008).

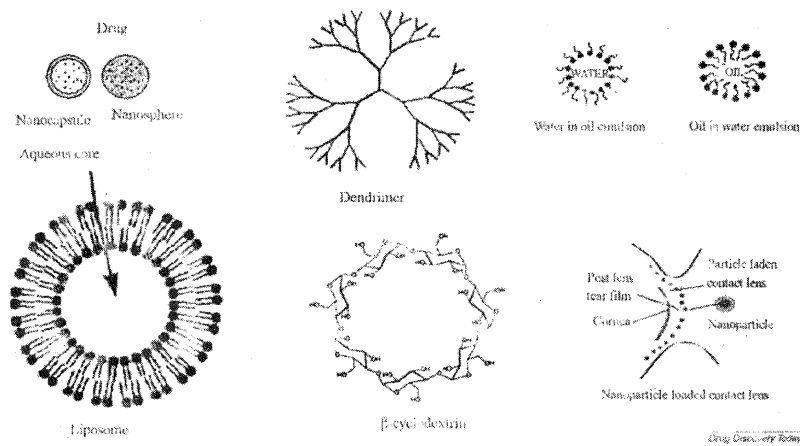


Рис. 5. Носители лекарственных средств (по Sahoo S. K. et al., 2008).

нанокапсулы и наносферы, дендримеры, циклодекстрины и некоторые иные переносчики (рис. 5). Нанокапсулы и наносферы относятся к наночастицам — небольшим полимерным коллоидным частицам, содержащим терапевтический агент, который либо диспергирован в полимерном матриксе (наносфера), либо инкапсулирован в полимерной же оболочке (нанокапсула). Дендримеры — это макромолекулярные симметричные соединения размерами 10-100 нм, состоящие из ряда ветвей вокруг внутреннего сердечника, содержащие поверхностные активные (например, аминные, карбоксильные, гидроксильные) группы для биологического распознавания и включающие хорошо и плохо растворимые в воде лекарства в свои внутренние зоны. Они хороши для доставки нестероидных противовоспалительных средств, антибактериальных, противовирусных препаратов. Модификация их поверхности антителами повышает прицельность доставки ими лекарств (De Jong W. H., Borm P. J., 2008). Циклодекстрины представляют собой циклические олигосахариды, способные удерживать в растворе молекулы гидрофобных лекарств. Часто используют сплошные (солидные) наночастицы, представляющие собой сферические объекты из биodeградируемых материалов, таких как альбумин, коллаген, жиры и полимеры, и имеющие размеры от 10 до 1000 нм. Их можно модифицировать поверхностными молекулами для целевой доставки лекарств. Для офтальмологических целей предпочтительны такие наночастицы, которые имеют липидную природу. Так, de Kozak Y. et al., 2004 успешно использовали наночастицы с тамоксифеном, вводимые в стекловидное тело для ингибирования развития аутоиммунного увеоретинита.

Весьма интересны и квантовые точки, представляющие собой полупроводниковые коллоидные нанокристаллы диаметром 2-20 нм. Они могут быть из селенида кадмия, теллурида кадмия и других веществ. Их можно использовать для одновременной доставки к цели лекарств и получения изображений, например опухолевых клеток, поскольку они являются контрастными веществами и как средства для визуализации объектов превосходят флуоресцентные красители (Bawarski W. E. et al., 2008), но токсичность их изучена мало. Последнее справедливо даже по сравнению с такими новыми представителями наномира как однослойные или многослойные углеродные нанотрубки или фуллерены C₆₀ (De Jong W. H., Borm P. J., 2008). Все названные переносчики лекарственных агентов имеют свои достоинства и недостатки, а общее представление о некоторых из них и о материалах, из которых их изготавливают, может быть получено при ознакомлении с таблицей 1.

Таблица 1

Наноразмерные технологии доставки лекарств (модифицировано по Huges C. A., 2005)

Технологии доставки лекарств	Материалы	Наноструктурные формы
Биологические	Липиды Пептиды Нуклеиновые кислоты Вирусы	Пузырьки Наночастицы Нанотрубки Кольца
Полимерные (некоторые представители)	Полимолекулярная кислота Полигликолевая кислота Полиэтиленгликоль Полиаминоамин Поли L-глутаминовая кислота	Пузырьки Сферы Наночастицы Мицеллы Дендримеры
На базе силикона	Силикон Силикондиоксид	Пористый силикон Наночастицы Наноиглы
На базе углерода	Углерод	Нанотрубки Фуллерены
Металлические	Золото Серебро Палладий Платина	Наночастицы Нанопокрты или нанокаркас

Кроме того, необходимо учитывать весьма важное обстоятельство, а именно — органную специфичность. Речь идет, например, о существовании барьеров — гематоэнцефалического и гематоретинального, ветвлении бронхиального дерева в легких, наличии плотных межклеточных контактов в эпидермисе кожи. Это должно учитываться при определении размеров носителей лекарств. Так, для направления в легкие средства доставки должны быть менее 100 нм, а для гастроинтестинальной абсорбции и чрезкожного поступления частицы носителя могут иметь размеры 100 и 50 нанометров соответственно (Huges C. A., 2005). Что же касается гематоэнцефалического барьера (Борисов Н. М., 2008), то он задерживает поступление в головной мозг всех молекул за исключением тех, которые проходят через мембраны эндотелиальных клеток в жирорастворимом состоянии (кислород, двуокись углерода, этанол, стероидные гормоны), а также тех молекул, которые распознают специфические переносчики (сахара, некоторые аминокислоты). Разумеется, что, попадая в кровь и ткани, наночастицы и липосомы фагоцитируются циркулирующими моноцитами и тканевыми макрофагами, особенно Купферовскими клетками печени (Gelperina S. et al., 2005, Bawarski W. E., 2008).

Весьма интересно, что восстановление морфологической и функциональной целостности эндотелиального монослоя сосудов при кардиоваскулярном шунтировании трансплантатами малого диаметра,

артериальной гипертензии, последствиях воздействия ионизирующей радиации и осложнениях сахарного диабета может быть достигнуто путем эндотелизации *in situ*, использованием фосфолипидных наноконтейнеров (Соловьев А., 2007, de Mel A. et al., 2008) или селенопротеиновых веществ (Нероев В. В. и др., 2007). Эти разработки могут оказаться весьма полезными и для офтальмологии (достаточно вспомнить одну только диабетическую ретинопатию). Особенно, если в качестве носителя лекарственного начала в этой ситуации применять гликолипосомы, нацеливаемые на E-селектин активированных эндотелиальных клеток (Stahn R. et al., 2001).

Наличие особой сахарной цепи на поверхности липосомы повышает их накопление в воспалительном или опухолевом очаге, улучшая при этом доставку туда различных субстанций, как-то флуоресцирующие материалы, химические вещества, белки, гены и т. д. Развивая эти исследования, удалось установить, что поверхность липосомы, конъюгированной с полиэтиленгликолем, можно модифицировать тетрасахаридом Sialil Lewis X (sLe^x) на одном из этапов сборки липосомы (рис. 6), что обеспечивает их связывание с E-селектином и P-селектином эндотелиальных клеток сосудов (Hashida N. et al., 2008). На мышах с экспериментальным аутоиммунным увеоретинитом было показано, что концентрация дексаметазона в воспалительном очаге в глазу в случае доставки в него лекарства (после внутривенного введения) такими липосомами оказывалась вдвое более высокой, чем после введения 1 мг свободного гормона. А именно: $13,84 \pm 5,10$ против ($6,67 \pm 0,32$) нг/мг сырого веса ткани. Средний диаметр сконструированных липосом был 103 нм, варьируя от 50 до 300 нм. Авторы работы справедливо полагают, что ими предложен перспективный способ клинического использования активных наночастиц, которые специфически нацелены на активированные эндотелиальные клетки сосудов.

При проведении подобных исследований на таком объекте как глаз следует иметь в виду, что сетчатка лишена лимфатической системы, а новообразующиеся в ней и в сосудистой оболочке сосуды (ангиогенез при диабетической ретинопатии, тромбозе центральной вены сетчатки, малигнизации и т. д.) структурально близки к имеющимся в твердых опухолях, в частности, по размерам пор их эндотелиальной выстилки (Sahoo K. S. et al., 2008). Известно, что размеры пор в микрососудах опухолей колеблются в пределах 100-1000 нм, что существенно больше чем в нормальной ткани, где эти размеры варьируют от 100 до 200 нм (Drummond D. et al., 1999, Hugues G. A., 2005, Соловьев А., 2007). Тем самым облегчается избирательность проникновения лекарства в патологически измененный участок ткани в том случае, разумеется, если размеры его носителя превышают размеры пор капилляров

здоровой ткани, но менее пор микрососудов опухоли. В качестве примера может быть назван препарат АВ1-007, представляющий собой паклитаксел, связанный с альбумином и предназначенный для лечения рака молочной железы, в том числе метастазирующего, и других опухолей (Damascelli B. et al., 2001, Ibrachim N. K. et al., 2005). Другая разновидность того же паклитаксела — это Капксол, где действующее начало также связано с альбумином (Teng X. Y. et al., 2004).

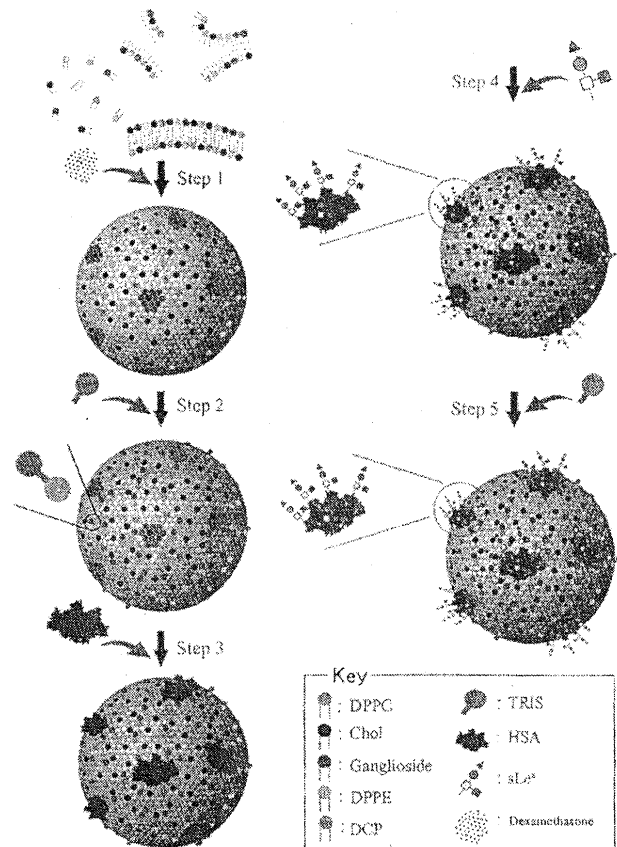


Рис. 6. Липосома, состоящая из липидов, белков и углеводов с дексаметазоном на различных этапах конструирования (по Hashida N. et al., 2008).

Для нацеливания липосом в очаги малигнизации предлагается использование опухолеспецифичных лигандов, а для улучшения выхода их из сосудов — гипертермия (Drummond D. et al., 1999). Кроме того, помещение лекарства в наносферы, липосомы и т. д. обеспечивает его защиту от метаболизирования и удлиняет его действие, а в случае интравитреальных инъекций при этом не развиваются аутоиммунные явления, сопровождающиеся дегенерацией фоторецепторов, чем чревато обычное введение препаратов в стекловидное тело (Merodio M. et al., 2002). Контролируемое выделение терапевтического вещества из носителя — это тоже одна из задач нанотехнологии. По мнению В. И. Швеца, 2008, выход лекарства из липосомы может облегчаться той

же гипертермией, под воздействием которой проницаемость ее стенки резко увеличивается.

Несколько иной, но интересный, подход для доставки к опухоли доксорубина предлагает В. А. Митькина, 2008*. Ею получен нанопорошок железа со средним размером частиц 80-150 нм, на

поверхность которых сорбирован химиотерапевтический препарат. Такая магнитоуправляемая лекарственная форма доставляется к органу-мишени с помощью внешнего магнитного поля.

Продолжение следует.

* Список литературы, приведенной в данном сообщении, будет опубликован после второй части обзора.



Лекция

ЛЮТЕИН И ЗЕАКСАНТИН: ДВА ОСНОВНЫХ КОМПОНЕНТА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ГЛАЗ

Вольфган Шальк, PhD

Базель, Швейцария

Resume: Presented data about importance of lutein and zeaxanthin in prevention and treatment of age macular degeneration (AMD). In the article cited the main differences between esterified and non-esterified lutein and showed advantages of non-esterified (pure) lutein. Here described the unique microgranulate Actilease technology which provides 100% bioavailability of pure lutein.

Проблема:

ВМД относят к одним из наиболее серьезных заболеваний глаз и считают ведущей причиной необратимой потери зрения в развитых странах. «Сухая» форма ВМД характеризуется образованием друз и прогрессирующей атрофией ретинального пигментного эпителия. При «влажной» форме в макуле образуются новые дисфункциональные сосуды (неоваскуляризация), способные значительно снизить остроту зрения и вызвать слепоту. Отсутствие центрального зрения делает невозможным чтение, что значительно снижает качество жизни. Этиология ВМД изучена мало. Значительную роль играет наследственность, кроме этого, имеют значение такие факторы как курение и повышенная инсоляция (особенно ультрафиолетовой частью спектра), т. е. ситуации, запускающие реакции свободнорадикального окисления. Установлено, что при ВМД нарушается целостность комплекса фоторецепторов и ретинального пигментного эпителия. При этом наружная часть фоторецепторов, выполняя свою естественную функцию — поглощение индуцированных светом электрических сигналов, необратимо повреждается. Одной из причин такого повреждения считают высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот, что повышает чувствительность к окислительному стрессу. С другой стороны, постоянное присутствие в сетчатке света и кислорода создает оптимальные условия для синтеза потенциально опасных активных форм кислорода.

Классификация:

вовлечение фоторецепторов;
вовлечение пигментного эпителия.

Формы:

сухая;
влажная.

Влажная форма ВМД имеет ограниченные возможности лечения, и это лечение является дорогостоящим. Важным аспектом является профилактика или снижение риска развития заболевания.

ВМД является мультифакторным заболеванием, патогенез которого изучен не полностью.

К факторам развития ВМД относят:

генетическую предрасположенность;
факторы окружающей среды (облучение сетчатки голубым светом и поражение свободными радикалами).

Решение:

Большую роль в снижении риска развития ВМД и в замедлении скорости развития этого заболевания играют природные вещества — ксантофиллы — лютеин и зеаксантин. В природе встречается порядка 60 видов ксантофиллов, в рационе человека — 50, в плазме крови — 13, а в сетчатке только 2 — лютеин и зеаксантин. Лютеин и зеаксантин попадают в организм человека с пищей (источником этих веществ в рационе человека могут служить: шпинат, кукуруза, красный перец), транспор-

© Вольфган Шальк, 2009.