

«Премудрости» липосомальной лекарственной формы

За 50 лет с момента открытия липосомы не только успешно применяются в качестве моделей клеточных мембран в биохимии, биофизике и клеточной биологии, но и получили широкое распространение как носители различных лекарственных веществ в экспериментальной и клинической фармакологии. Однако оказалось, что так называемая липосомальная лекарственная форма не ограничивается только транспортными функциями. О некоторых важных ее особенностях рассказывает Анатолий Соловьев, д-р мед. наук, проф, зав. отделом экспериментальной терапии и руководитель Межведомственной лаборатории доклинического изучения лекарственных средств ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМНУ»

— **Анатолий Иванович, в чем заключается принципиальное различие между липосомальной и другими лекарственными формами препаратов?**

— Главное отличие в том, что состав липосом-носителей находится в сродстве с природными мембранами клеток. Именно это обстоятельство позволило впервые «контрабандным» путем доставить «яд», заключенный в липосомах, внутрь клеток злокачественной опухоли. Липосомы как носители лекарств получили наиболее широкое применение в экспериментальной онкологии. Дело в том, что существует целый ряд ЛС, эффективно разрушающих злокачественные клетки или тормозящих их рост, однако применить их в терапевтических целях не всегда представляется возможным из-за высокой токсичности или плохой растворимости в воде. С помощью липосом эти трудности можно преодолеть: благодаря их полусинтетической природе появляется возможность варьировать размеры, физические характеристики и состав поверхности, что позволяет использовать липосомы для доставки самых разных фармакологически активных веществ.

Ныне липосомальные формы существуют для противоопухолевых и противомикробных препаратов, гормонов, ферментов, вакцин, а также дополнительных источников энергии для клетки, генетического материала и др.

— **Существуют ли еще какие-либо преимущества липосомальной формы?**

— Способность липосом включать в себя самые разные вещества почти без ограничений в отношении их химической природы, свойств и размеров молекул открывает истинно уникальные возможности для решения некоторых медицинских проблем. Так, многие ЛС имеют низкий терапевтический индекс. Это означает, что концентрация, в которой они оказывают лечебное действие, мало отличается от концентрации, при которой препарат становится токсичным. Некоторые ЛС при введении в организм быстро утрачивают активность под действием инактивирующих агентов. Включение таких препаратов в липосомы может значительно повысить их терапевтическую эффективность, поскольку, с одной стороны, препарат, находящийся в липосоме, защищен ее мембраной от действия неблагоприятных



Анатолий Соловьев

факторов, а с другой — та же мембрана не позволяет токсичному препарату превысить допустимую концентрацию в биологических жидкостях организма. Так, например, токсичность кверцетина в липосомальной лекарственной форме уменьшается почти на порядок. Липосома принимает на себя роль хранилища, из которого препарат высвобождается постепенно, в соответствующей дозе и в течение определенного

времени. Кроме того, липосомы сравнительно легко разрушаются в организме, высвобождая доставленные вещества, но по пути следования надежно оберегают свой «груз» от контакта с иммунной системой. Сами по себе липосомы лишены свойства антигена и не вызывают защитных и аллергических реакций организма.

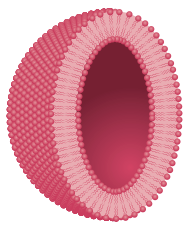
— Каков характер взаимодействия такого носителя с клеточной мембраной?

— Взаимодействие липосом-носителей с клетками играет весьма важную роль. Оно может принимать разные формы: самая простая — липосомы адсорбируются (прикрепляются) на клеточной поверхности. На этом взаимодействие может закончиться, а может пойти дальше: липосому поглотит клетка (этот процесс «заглатывания» называется эндоцитозом), вместе с которой внутрь клетки попадут те вещества, которые она доставила. Наконец, липосомы могут слиться с мембранами клеток и стать их частью. При этом могут изменяться свойства клеточных мембран: например, их вязкость и проницаемость, величина электрического заряда. В мембранах может также изменяться фосфолипидное окружение каналов и ферментов. Таким образом, благодаря липосомам появляется даже новый способ направленного воздействия на клетку, который можно назвать «мембранной инженерией».

— По-видимому, эти эффекты следуют как-то учитывать при назначении препаратов в липосомальной форме?

— Одно из наиболее интересных свойств липосомального носителя заключается в том, что липосомы сами по себе, как уже отмечалось, не являются биологически инертным материалом. Установлено, что фосфолипиды мембран липосом могут модифицировать фармакокинетические параметры лекарственных веществ, включенных в липосомы, увеличивая их доступность, время циркуляции в кровотоке и пр. Необходимо учитывать, что комплекс «липосома — биологически активное вещество» может иметь совсем другие механизмы действия на функциональные системы организма или по крайней мере модулировать эффекты биологически активного вещества.

Нами было проведено исследование по выявлению способности липосом модулировать адренергические реакции в гладких мышцах сосудистой стенки, поскольку результаты такого исследования помогут прогнозировать усиление или ослабление целевого эффекта того вещества, которое заключено в липосомы, за счет влияния на адренорецепторные системы материала носителя, т.е. фосфолипидов самих липосом. Оказалось, что липосомы способны



Ныне липосомальные формы существуют для противоопухолевых и противомикробных препаратов, гормонов, ферментов, вакцин, а также дополнительных источников энергии для клетки, генетического материала и др.

усиливать максимальную реакцию гладких мышц на агонисты и ослаблять блокирующий эффект антагонистов α -адренергических рецепторов. В большей мере испытывали влияние эффекты лигандов, мишенью которых являются α_2 -адренорецепторы. Можно заключить, что нарушения величины максимальной реакции реализуются за счет изменения количества активных рецепторов. Таким образом, при назначении липосомальных лекарственных форм в каждом случае необходимо учитывать самостоятельное действие носителя, т.е. тех фосфолипидов, из которых состоит липосома.

— Исучались ли фармакологические свойства самих липосом, не нагруженных активным веществом?

— О самостоятельных фармакологических и клинически значимых эффектах липосом до недавнего времени было известно совсем немного: в литературе существовали лишь отдельные сведения о применении так называемых пустых липосом из фосфатидилхолина в лечении таких нозологических форм, как глаукома, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, различные виды аритмий, бронхиальная астма, ожирение, доброкачественная гиперплазия предстательной железы и некоторых других.

При глаукоме эффект липосом исследователи объясняли улучшением обменных процессов, снижением уровня перекисного окисления липидов, повышением неспецифической резистентности организма и адаптогенными свойствами фосфатидилхолина. Гипотензивное действие обусловлено

свойством фосфатидилхолиновых липосом стимулировать синтез азота оксида эндотелиоцитами. По мнению авторов, при бронхиальной астме влияние было связано со стабилизацией пневмоцитов и уменьшением воспаления. При ожирении лечебное влияние, по мнению ученых, происходит за счет блокады α_2 -адренорецепторов, которые отвечают за снижение липолиза в адипоцитах.

Эти предпосылки послужили основанием для проведения несколькими институтами НАН и НАМН Украины фундаментальных исследований, посвященных изучению антигипоксических, антиоксидантных, детоксикационных и эндотелиопротекторных свойств лецитиновых липосом на моделях гипоксической гипоксии, ишемии и реперфузии миокарда, септического шока, геморрагического шока, а также оксидантного стресса, вызванного ионизирующей радиацией. По результатам этих исследований было установлено, что гипоксия и перекисное окисление липидов являются взаимосвязанными звеньями одной цепи развития патологических процессов. Синергизм их действия приводит к усилению повреждения тканей. Фосфатидилхолиновые липосомы, блокируя некоторые механизмы патологического действия гипоксии, а также предупреждая активацию перекисного окисления липидов, нормализуют функциональную активность тканей и органов при патологических процессах. Таким образом, проведенные эксперименты убедительно продемонстрировали универсальность антигипоксического, антиоксидантного и детоксикационного действия фосфатидилхолиновых липосом при патологических процессах, в которых основными повреждающими механизмами являются тканевая гипоксия и активация процессов свободнорадикального окисления, вызывающих нарушения структуры и функций клеточных мембран. На основании этих данных сотрудниками нашего института под руководством академика А.В. Стефанова был разработан и внедрен в практику здравоохранения лекарственный препарат, представляющий собой лиофилизированный яичный фосфатидилхолин, который образует суспензию из липосом в воде и кристаллоидных растворах. По сути, это и есть «пустые» липосомы. Препарат является одновременно антигипоксантом, антиоксидантом и детоксикантом, а эффективность и высокая безопасность обусловили возможность его применения в пульмонологии, кардиологии, нефрологии, гепатологии, а также лучевой терапии, в том числе в педиатрической практике.

Подготовил Руслан Примак, канд. хим. наук