



УДК 619:615.3:620.3

Т.В. НЕМОВА, канд. вет. наук, асистент
Національний університет біоресурсів і природокористування України, Київ

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ НАНОТЕХНОЛОГІЙ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ

Показано основні аспекти використання препаратів, виготовлених на основі нанотехнологій, у ветеринарній медицині. Описано роль ліпосом у транспортуванні лікарських речовин та особливості їх дії залежно від способу введення в організм тварин і людини.

Лікарські засоби, що використовуються у ветеринарній медицині, окрім спрямованого терапевтичного ефекту, виявляють ще й побічну дію, оскільки розносяться з кров'ю до всіх клітин тіла. Наприклад, лише одна частина таблетки аспірину впливає на головний мозок, тоді як 99 її частин поширюються по всьому організму. Лише одна зі 100 тис. молекул внутрішньовенно введеного аспірину досягає місця призначення [6].

Натомість препарати, створені на основі нанотехнологій, цілеспрямовано діють на певний орган, тканини або групи клітин на рівні окремих наночастинок, що дає змогу значно зменшити дозу препарату й уникнути його побічних дій. Таким чином зменшується токсичність медикаментозного засобу й досягається висока ефективність його дії.

Нанопрепарати – лікарські речовини, що застосовуються у формі наночастинок, діапазон яких становить 10^9 . Вони складаються з двох основних компонентів: фармакологічної складової та матриці, яка захищає фармакологічну складову й доставляє її до пошкоджених клітин. Крім лікарської речовини, на матрицю можуть бути нанесені й інші елементи, які сприяють більш точному потраплянню ліків до певного органа [8].

Багатошаровість поверхні наночастинок (нанокапсул) підвищує стійкість препарату до дії захисних механізмів організму, даючи змогу зберігати свою структуру й активність на триваліший час і досягати місця призначення.

Останнім часом дедалі більше визнання в світі як перспективні носії лікарських речовин здобувають ліпосоми.

Згідно з результатами численних клінічних випробувань ліки, що вводяться в організм тварин чи людини у складі ліпосом, є більш ефективними й менш токсичними, ніж застосовувані в інших формах [2, 5].

Ліпосоми – мікроскопічні, заповнені рідиною сферичні частинки, мембрана яких складається з молекул тих самих природних фосфоліпідів, що й клітинні мембрани. Водорозчинні (гідрофільні) лікарські речовини розміщені у внутрішньому просторі ліпосом, тоді як жиророзчинні (гідрофобні) – в бішаровій ліпідній мембрані.

Властивості ліпосом та їх поведінка визначаються насамперед наявністю в них замкнутої мембрани. Незважаючи на молекулярну товщину (близько 4 нм), ліпідний бішар ліпосом характеризується надзвичайною механічною міцністю і гнучкістю. У рідкокристалічному стані бішару ліпосоми його компоненти мають високу молекулярну рухливість, так що в цілому мембрана поводить себе як досить рідка, текуча фаза. Завдяки цьому ліпосоми зберігають цілісність при різних пошкоджуючих впливах, а їх мембрана має здатність до «самоліквідації» структурних дефектів, що виникають у ній. Разом з тим через гнучкість бішару та його плинність ліпосома надзвичайно пластична. Так, ліпосоми змінюють форму й розміри у відповідь на зміну осмотичної концентрації зовнішнього водного розчину. При сильному осмотичному тиску цілісність бішару може зруйнуватися, й ліпосоми розпадаються на частинки меншого розміру [10].

Для практичного застосування ліпосом і мікрокапсул виключно важлива їх

здатність включати в себе й утримувати речовини різної природи. Це може бути зроблено різними способами. Спектр речовин, що включаються в ліпосоми, надзвичайно широкий – від неорганічних іонів і низькомолекулярних органічних сполук до великих білкових молекул і нуклеїнових кислот. Хоча ліпосоми досить міцні й стабільні структури в широкому діапазоні умов, їх можна легко зруйнувати до міцелярного стану за допомогою поверхнево-активних речовин, що належать до розряду детергентів. Такий процес, що називається солюбілізацією, є зворотним, і ліпосоми знову формуються, якщо детергент видалити з міцелярного розчину. «Самолікування» мембран шляхом видалення солюбілізуючого детергенту зазвичай застосовують для вбудовування інтегральних мембранних білків у ліпідний бішар. Цей процес зветься реконструкцією, а одержувані при цьому білокмісні ліпосоми – протеоліпосомами [2].

Перевага ліпосом перед іншими носіями ліків – це насамперед спорідненість їх з природними мембранами клітин за хімічним складом. Відомо, що ліпіди, які входять до складу мембран, становлять 20–80 % їх маси. Тому в разі правильного підбору компонентів ліпосом їх введення в організм тварин не викликає негативних реакцій.

Іншою важливою властивістю ліпосом є їх універсальність. Завдяки напівсинтетичній природі можна широко варіювати їх розміри, характеристики, склад поверхні тощо. Універсальність дає змогу ліпосоми переносити велику кількість фармакологічно активних речовин: протипухлинні й протимікробні препарати, гормони, ферменти, вакцини, а також додаткові джерела енергії для клітини, генетичний матеріал.

З точки зору біологічної сумісності ліпосоми ідеальні як переносники лікар-



ських засобів. Їх виготовляють з природних ліпідів, тому вони не токсичні, не викликають небажаних імунних реакцій і руйнуються під дією звичайних ферментів, присутніх в організмі [6].

З мембраною клітини ліпосоми взаємодіють у різних формах:

- ліпосома може збільшувати проникність мембрани – викликати утворення додаткових каналів;

- ліпосома може прикріпитися до мембрани – адсорбуватися;

- може відбутися поглинання ліпосоми клітиною. У такому випадку речовина, що транспортується ліпосоною, потрапляє безпосередньо в клітину;

- клітинна мембрана й ліпосоми можуть обмінюватися ліпідами;

- мембрани ліпосоми й клітини можуть зливатися.

Залежно від розміру часток і кількості їх ліпідних шарів розрізняють такі ліпосоми:

- малі моноламельарні, утворені одиночним ліпідним бішаром (діаметр 20–50 нм);

- великі моноламельарні, утворені також одиночним бішаром (діаметр 50–200 нм і вище);

- багат шарові (мультиламельарні), що налічують до кількох десятків і навіть сотень ліпідних бішарів (діаметр 5000–10 000 нм) [2, 5].

Форми взаємодії ліпосом з клітинами пояснюють їх здатність долати деякі анатомічні бар'єри організму, зокрема мембрани ентероцитів.

Здатність ліпосом включати в себе різні речовини практично без будь-яких обмежень щодо їх хімічної природи, властивостей і розміру молекул дає унікальні можливості для вирішення деяких медичних проблем. Так, багато лікарських препаратів мають низький терапевтичний індекс. Це означає, що концентрація, в якій вони чинять лікувальний ефект, мало відрізняється від концентрації, за якої препарат стає токсичним. В інших випадках лікарський препарат при введенні в організм може швидко втрачати активність під дією інактивуючих агентів. Включення таких препаратів у ліпосоми може значно підвищити їх терапевтичну ефективність, оскільки, з одного боку,

препарат, який перебуває в ліпосомі, захищений її мембраною від дії несприятливих чинників, а з іншого – та ж мембрана не дозволяє перевищити допустиму концентрацію препарату в біологічних рідинах організму, зменшуючи таким чином його токсичність. Ліпосома в такому випадку виконує роль сховища, з якого препарат вивільняється поступово, в потрібних дозах і впродовж необхідного проміжку часу.

Сьогодні великі можливості відкриваються щодо активного «адресування» ліпосомальних форм лікарських речовин до органа-мішені за допомогою різних, у т. ч. й фізичних, впливів – тепло, іонізація тощо. Унікальною особливістю ліпосом є можливість доставки лікарських препаратів всередину клітин, з якими вони взаємодіють шляхом злиття або ендцитозу. Модифікуючи мембрану ліпосом молекулами, що забезпечує «впізнання» клітини або органа-мішені, можна здійснювати спрямоване (адресне) транспортування ліків.

Уже розроблено систему лікування ліпосомальними антибактеріальними препаратами так званих «інфекцій РЕМ». Доведено їх ефективність при багатьох захворюваннях, як-от лейшманіоз, сальмонельоз, черевний тиф, бруцельоз, малярія тощо. З'явилися роботи з використання ліпосомальних противірусних препаратів при герпесі, вірусному гепатиті, лихоманці долини Рифт, ВІЛ-інфекції в експериментах на тваринах [7].

Отримано позитивні результати з включення нативної ДНК або РНК у ліпосоми, розроблено ліпосомальні форми таких протипухлинних препаратів, як метотрексат, доксорубіцин, вінкрисдин, вінбластин, актиноміцин, L-аспарагіназа, протигрибковий препарат амфотерицин В, ряд пептидів, поліенових антибіотиків, протизапальних кортикостероїдних препаратів (кортизон, гідрокортизон, дексаметазон; бичачий інсулін) і деяких інших препаратів.

Терапевтичний ефект ліпосомальних препаратів значною мірою залежить від шляхів їх введення в організм тварин чи людини.

Так, при парентеральному введенні розподіл ліпосом в організмі залежить

від складу ліпосомальної мембрани, розміру, заряду, інших хімічних і фізичних параметрів везикул та іммобілізованих у них речовин, а також від способу введення. Наприклад, після підшкірного введення основна кількість ліпосом депонується в місці введення й елімінується звідти переважно лімфогенним шляхом. Таким чином, місцеве введення ліпосомальних препаратів є оптимальним способом їх доставки в регіонарні лімфовузли [6]. При внутрішньом'язовому введенні ліпосоми здатні створювати депо препарату в місці введення, швидкість елімінації з якого залежить від розміру й властивостей ліпосом і становить від кількох годин (якщо ліпосоми дрібні) до кількох днів (якщо ліпосоми великі). Дрібні бішарові ліпосоми, на відміну від великих, при внутрішньоочеревинному або внутрішньом'язовому введенні набагато швидше проникають у кровеносне русло, що вказує на обмежену здатність останніх проходити через капіляри й мембрани судин. При внутрішньовенному введенні дрібні ліпосоми виводяться з кровотоку повільніше, ніж великі. Хоча внутрішньовенне введення ліпосомальних форм препаратів і найбільш ефективне, проте й небезпечніше, оскільки існує певна небезпека емболії судин [10].

Доцільним також є місцеве застосування лікарських препаратів, створених на основі ліпосомальних форм. Такі препарати, порівняно з традиційними лікарськими формами для зовнішнього застосування, як-от мазі й гелі, мають більшу здатність проникати в шкіру і волосся, а тому вони більш доступні для живих клітин-мішеней. Встановлено, що ліпосоми інтенсифікують процеси взаємодії активних речовин зі шкірою при зовнішній терапії, що підвищує терапевтичну ефективність іммобілізованих у них лікарських речовин. Ефективність трансдермального ліпосомального введення лікарських речовин можна посилювати, використовуючи методи іоно- та фонофорезу.

Використання рідких форм ліпосомальних препаратів має певну складність, оскільки їх зберігання і транспортування передбачає низькі температури, що обмежує використання препаратів у клініці. Слід зазначити, що застосування



великих доз препарату, укладеного в ПЕГ-ліпосоми, ускладнене через високу токсичність стабілізатора для шкіри і слизових оболонок. У таких випадках використовують ліофільно висушені ліпосомальні форми препаратів.

Для підвищення тропності (здатності впливати на щось) ліпосом до певних органів і тканин їх виготовляють із фосфоліпідів, ізольованих з цих органів, або фіксують на їх поверхні специфічні антигіла проти відповідних тканинних антигенів, або застосовують так звані молекули-посередники, що мають два типи спорідненості: з одного боку – до клітин макроорганізму, з іншого – до ліпосоми.

Ліпіди ліпосом певною мірою беруть участь у «впізнаванні» клітин, оскільки кожному типу мембран відповідає характерне тільки для нього співвідношення полярних ліпідів. У процесі «впізнавання» важливу роль відіграють також гліколіпіди, які беруть участь у міжклітинних взаємодіях, і вони є специфічними рецепторами низки біологічно активних речовин. Тобто механізм взаємодії ліпосом з клітинами визначають не тільки фосфоліпіди, але й гліколіпіди, що входять до складу ліпосом. Дослідження розподілу ліпосом, які містять фосфатидилхолін, холестерол і гліколіпіди, при внутрішньовенному введенні в організм тварин засвідчило, що найкращим гліколіпідом для ліпосом щодо їх перенесення в тканини головного мозку й печінки є сульфатиди, а в тканини легенів – сфінгомелін. Так, наприклад, α -інтерферон людини, іммобілізований в ліпосоми, мембрана яких побудована з фосфатидилхоліну, холестеролу і сульфатидів, після внутрішньочеревного введення більшою мірою виявляється в крові, печінці, селезінці й тканинах мозку.

Ефективність використання ліпосом як носіїв ліків багато в чому залежить ще й від того, чи зуміють вони зберегти свою цілісність після введення в організм. У ліпосом є ще один досить серйозний «ворог» – сироватка крові. До її складу входять ліпопротеїди – складні білки, які містять ліпіди. Обмінюючись з ліпосомами ліпідами, ліпопротеїди сприяють руйнуванню ліпосом і витіканню їх вмісту назовні. Проте нині вже знайдено способи, що дають змогу збіль-

шити стійкість ліпосом до дії ліпопротеїдів. Наприклад, цьому допомагає введення до складу ліпосом холестеролу.

Після потрапляння в організм більшість ліпосом поглинаються клітинами ретикулоендотеліальної системи, яка складається в основному з макрофагів, здатних поглинати з крові сторонні частинки й знищувати їх, що необхідно для підтримання сталості внутрішнього середовища. Найбільше скупчення цих клітин реєструють у печінці, селезінці, кістковому мозку, лімфатичних вузлах і кровотоці [3].

Проте природна спрямованість макрофагів на ліпосоми може бути використана для їх активації, що дуже корисно для боротьби з вірусними, бактеріальними й грибковими інфекціями. А той факт, що ліпосоми не затримуються такими органами, як серце, нирки, мозок, а також клітинами нервової системи, дозволяє за рахунок використання ліпосомальних лікарських засобів значно знизити кардіотоксичність, нефротоксичність і нейротоксичність багатьох препаратів, які застосовуються в т. ч. і для протипухлинної терапії. Крім того, прикріплення до поверхні ліпосом молекул, специфічних щодо клітин-мішеней (наприклад, імуноглобулінів), у деяких випадках є ефективним для спрямованої доставки протипухлинних, протинфекційних і протизапальних препаратів [6].

Таким чином, комбінуючи способи введення, можна сподіватися на успішне лікування за допомогою ліпосом захворювань різної етіології в тварин і людини.

СПИСОК

ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Балабанов В.И.** Нанотехнологии: Наука будущего / В.И. Балабанов. – М.: Эксмо, 2009. – 256 с.
2. **Барсуков Л.И.** Липосомы / Л.И. Барсуков // СОЖ. – 1998. – № 10. – С. 2–9.
3. **Белоусов Н.А.** Влияние препаратов нанотехнологии на клеточный метаболизм / Н.А. Белоусов // Лаборатория прикладных нанотехнологий А.Н. Белоусова. – www.nanolab.com.ua/article.html.
4. **Белоусов Н.А.** Нанотехнологии на пути продления жизненных процессов в организме / Н.А. Белоусов // Лаборатория при-

- кладных нанотехнологий А.Н. Белоусова. – www.nanolab.com.ua/article5.html.
5. **Каплун А.П.** Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ / А. П. Каплун, Ле Банг Шон, Ю.М. Краснополянский, В.И. Швеце // Вопросы медицинской химии. – 1999. – № 4(1). – С. 3–12.
 6. **Материалы** круглого стола «Безвредность и безопасность нанотехнологий, наноматериалов и нанопрепаратов» // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2008. – Приложение 3 (23). – С. 489–491.
 7. **Нанотехнологии.** Азбука для всех / Под ред. Ю.Д. Третьякова. – М.: Физматлит, 2008. – 368 с.
 8. **Ткачук В.А.** Нанотехнологии и медицина / В.А. Ткачук // www.Nanogu.Ru : Российские нанотехнологии. – 2009. – Т. 4. – № 7–8. – С. 11–13.
 9. **Фаворова О.О.** Лікування генами – фантастика чи реальність? / О.О. Фаворова // СОЖ. – 1997. – № 2. – С. 21–27.
 10. **Швец В.И.** Липиды в лекарственных препаратах / В.И. Швеце, Ю.М. Краснополянский // Вестник АМН СССР. – 1990. – № 6. – С. 19–28.
 11. **Dass C.R.** Enhanced anticoucer therapy mediated by specialized liposoms / C.R. Dass, T.L. Walker, M.A. Burton, E.E. Decruz // J. Pharm. Pharmacol. – 1997. – Vol. 49 (10). – P. 972–975.

Одержано 20.11.2012

Перспективы применения препаратов на основе нанотехнологий в ветеринарной медицине. Т.В. Немова

Показаны основные аспекты использования препаратов, изготовленных на основе нанотехнологий, в ветеринарной медицине. Описаны роль липосом в транспортировке лекарственных веществ и особенности их действия в зависимости от способа введения в организм животных и человека.

Prospects for the use of drugs based on nanotechnology in veterinary medicine. T.V. Nemova

The following major aspects of the use of products manufactured on the basis of nanotechnology in veterinary medicine. Describe the role of liposomes in the transportation of drugs and especially their action depending on the mode of administration to animals and humans. ◉