

тальной брюшины, и вне зависимости от свойств оставшихся для ее наружного укрытия тканей, в том числе подкожной клетчатки. Предпочтительной для остальных изученных сетчатых алломатериалов является перитонеовротическая фиксация с обязательным восстановлением парietальной брюшины.

**Н.В. Баталова, Е.В. Михайлов, И.Х. Измаилов,
С.В. Костюкова, О.Г. Макеев, А.А. Агапочкин**

ЛИПОСОМЫ КАК СРЕДСТВО НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

*Лаборатория радиоизотопных методов ЦНИЛ,
Кафедра патологической физиологии*

Важнейшей проблемой современной фармакологии является направленный транспорт лекарственных веществ в пораженную ткань. Изменение кровотока в последней смещает эту проблему в разряд неразрешимых. Несмотря на широту диапазона исследуемых носителей, в частности синтетических частиц, достичь избирательного накопления лекарственных средств в поврежденной ткани так и не удалось. Поэтому наибольший интерес привлекают носители на основе липидов, характеризующиеся максимальными пенетрирующими свойствами.

В последнее время возросло внимание к липосомам-искусственным липидным везикулам. Использование липосом, во внутреннюю водную фазу или в липидную оболочку которых включено лекарственное средство, позволяет защитить препарат от преждевременного разрушения до его попадания в ткань, значительно уменьшить побочные реакции организма на вводимый препарат и упростить проникновение доставляемого средства через гемато-паренхиматозный барьер поврежденных тканей благодаря повышению накопления липидов именно в них.

Ранее было показано, что находящиеся в кровотоке немодифицированные липосомы связываются преимущественно с клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров, что может быть использовано при лечении заболеваний соответствующих тканей. Однако, одной из важнейших задач в направленном транспорте липосом, является увеличение эффективности захвата их нефагоцитирующими клетками.

Одним из возможных путей увеличения эффективности контакта и последующего слияния липосом с клеткой-мишенью является сходство структурных характеристик контактирующих мембран. При этом лучше захватываются липосомы, полученные из липидов мембран клеток-мишеней соответствующих видов. Некоторый успех был достигнут при моделировании на контактных мембранах липосом аффинетных пар: антиген-антитело, гормон-рецептор, лектин-гликолипид.

Исследование селективности связывания липосом с органами и тканями проводилось на зрелых крысах. Было исследовано изменение распределения меченого ^3H -тимидина в организме при его введении в чистом виде и в инкапсулированной в липосомах форме. Липосомы с меченым ^3H -тимидином готовили из экстрагированных липидов миелокариоцитов крысы по методу Фолча. Полученную эмульсию в количестве 0.6 мл с концентрацией липосом 1 млн. шт. на 1 мл под эфирным наркозом вводили в брюшную полость одной группе крыс (опыт), другой группе крыс для сравнения вводили 0.8 мл идентичного раствора с меткой тимидина без липосом (контроль). После 30 минут экспозиции животных забивали декапитацией и выделяли внутренние органы. В выделенных органах измеряли количество включившегося радиоактивного ^3H -тимидина как в целые клетки, так и непосредственно в ДНК клеток. Полученные данные радиоактивности пересчитывались на сухой вес органов.

В таблице 1 представлены данные, характеризующие распределение свободной метки и метки, связанной с липосомами между органами и тканями экспериментального животного.

Несмотря на то, что включение свободного радионуклида превышает включение активности, связанной с липосомами, количество меченого тимидина, включившегося в молекулу ДНК, в первом и втором случаях остается сходными. Полученные данные свидетельствуют о том, что меченое вещество введено в достаточных количествах, а носитель (липосома) не препятствует включению метки в ДНК. В то же время при введении меченых липосом, распределение включения несколько меняется. При этом наибольшие изменения приходится на костный мозг и легкие, а общее включение метки в органы снижается в 2-3 раза по сравнению с уровнем, достигнутым при включении радионуклида, не связанного с липосомами.

Таблица 1.

Распределение ³H-тимидина между органами и тканями, включение меченого тимидина в ДНК и процент его утилизации в клетках, в Бк/г.

Орган	Свободный ³ H-тимидин					³ H-Тимидин в составе липосом				
	Включение в ткань		Включение в ДНК		% утилизации	Включение в ткань		Включение в ДНК		% утилизации
	Х, сред	г. откл.	Х, сред	г. откл.		Х, сред	г. откл.	Х, сред	г. откл.	
Головной мозг	799.12	127.78	252.28	22.70	31.57	1069.40	199.72	252.27	22.60	23.59
Легкое	15101.44	399.47	202.99	50.48	1.34	2214.80	525.87	202.93	55.72	9.16
Сальник	2800.30	325.96	247.63	10.31	8.84	1655.94	19.07	247.56	15.96	14.95
Почки	1799.92	174.08	283.30	33.00	15.74	1245.85	191.23	283.34	37.31	22.74
Селезенка	1587.31	3.61	718.36	9.78	45.26	1335.04	80.84	718.33	7.84	53.81
Сердце	1538.17	119.41	48.11	5.18	3.13	898.99	206.25	58.61	8.74	6.52
Мышцы	988.94	197.64	80.80	2.69	8.17	612.24	13.38	80.82	4.11	13.20
Печень	811.69	103.84	224.08	20.12	27.61	556.45	43.45	224.07	23.74	40.27
Костный мозг	20329.42	523.46	411.81	67.29	2.03	6772.67	126.46	411.64	64.80	6.08
Кровь	570.93	17.65				1056.11	105.78			

Следует отметить, что активность образцов крови животных, которым вводились меченые липосомы, пропорционально выше радиоактивности крови животных с введением свободной метки. Таким образом, меченый тимидин, будучи связанный с липосомами, циркулирует в крови более длительное время. Поэтому в пределах фиксированной продолжительности времени эксперимента (30 минут), наибольший интерес представляют расчетные значения, в частности утилизация тимидина.

Оказалось, что величина коэффициента утилизации тимидина, который характеризует «представление» этого предшественника для синтеза ДНК, во всех случаях выше при его «липосомальной» доставке, за исключением головного мозга. При этом в селезенке крыс «представление» тимидина выше лишь на 17%, менее чем в 2 раза больше в сальнике, почках, мышцах и печени, более чем двухкратно повышено в сердце и костном мозге, более чем в 6 раз – в легких. В последнем случае, по-видимому, происходит основная задержка липосом. И лишь в головном мозге утилизация тимидина на треть лучше при его свободном пребывании в крови. Это может быть обусловлено потерей липосом на путях поступления в мозг, в частности легких.

В связи с этим есть основания считать, что липосомальный транспорт может быть наиболее эффективен для доставки лекарственных препаратов в легочную ткань и сердце, то есть определяется особенностями кро-

вотока, а состав липосом для доставки в эти органы будет играть второстепенную роль.

В свою очередь, почти трехкратное увеличение использования тимидина из липосом в костном мозге можно объяснить лишь исходя из предположения об избирательности липосом по отношению к миелокариоцитам.

Видимо липосомы, полученные из липидов мембран миелокариоцитов, обладают повышенной тропностью к аналогичным липидам, а если учесть структурное строение костного мозга, в частности то, что жировые клетки примыкают к стенке костно-мозгового синуса, становится очевидной повышенной способностью жировых клеток взаимодействовать с гомологичными по составу липидов липосомами.

Вероятно, что при индукции кроветворения в условиях возрастания кровотока через костный мозг и из-за изменения функциональной активности ткани, тропность липосом к гемопозитической ткани существенно возрастет.

Совместный анализ полученных результатов с литературными данными, показывает зависимость включения липосом от объема кровеносного русла. Это сравнение показывает, что включение метки, связанной с липосомами, в высокой степени зависит от объема кровеносного русла исследованных органов, объемного кровотока и их функциональной активности.

Таким образом, подобный подход может быть использован как способ направленной доставки лекарственных веществ в некоторые ткани, а гомология липидного состава позволяет создать дополнительное перераспределение потоков транспорта лекарственных средств.