

УДК 615.032:620.3

А. С. Барбарович¹, А. А. Барбарович, Г. Е. Литвинов, М. Ф. Пальцева²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

²Учреждение здравоохранения

«Гомельская университетская клиника —

областной госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны»

г. Гомель, Республика Беларусь

НАНОМАТЕРИАЛЫ: ДОСТАВКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Введение

Одним из перспективных и стремительно развивающихся направлений современной фармакологии является адресная (или таргетная) доставка лекарственных препаратов. Несмотря на достижения медицины в лечении ряда заболеваний, многие лекарственные препараты обладают серьезным недостатком — негативным воздействием на интактные ткани. Иммобилизация лекарств на наноносителях позволяет повысить их биодоступность, улучшая растворимость и обеспечивая преодоление различных барьеров, например гематоэнцефалического барьера, снизить влияние на организм в целом, целенаправленно воздействуя на поврежденную область.

Цель

Провести анализ литературных данных в публикациях, посвященных наноразмерным носителям для доставки лекарственных препаратов.

Материалы и методы исследования

Существуют две стратегии адресной доставки лекарственных препаратов к поврежденным тканям: пассивная и активная. Пассивная доставка обеспечивается за счет повышенной проницаемости капилляров в очаге поражения. Активная адресная доставка реализуется при прикреплении к поверхности носителя не только действующего вещества, но и направляющих лигандов, специфически связывающихся с маркерами повреждения на мембране измененных клеток. Направленный транспорт лекарственных препаратов может осуществляться и с помощью молекулярных векторов, в качестве которых используются пептиды, гормоны, ферменты, антитела и гликопротеиды [1].

Многообразие вариантов наноразмерных носителей для лекарственных препаратов можно отразить следующей классификацией:

- биологические и биогенные наночастицы (ферменты, белки, рибосомы, вирусы);
- полимерные наночастицы (полиэтиленгликоль, полигликолевая и полимолочная кислоты);
- полимерные мицеллы (переносчики гидрофобных лекарственных препаратов);
- дендримеры (полиамидоамин, полилизин);
- липосомы (малые, большие и многослойные липосомы);
- перфторуглеродные наночастицы (наночастицы, состоящие из жидкого перфторуглеродного ядра, покрытые липидным монослоем);
- углеродные наночастицы (нанотрубки, фуллерены, графен);
- неорганические наночастицы (такие металлы, как золото, серебро, платина, титан, цинк, железо, оксиды металлов и неметаллов, например кремния);

- квантовые точки и полупроводниковые нанокристаллы;
- магнитные наночастицы.

Такая классификация включает практически все классы потенциальных наночастиц — носителей лекарственных препаратов. Системы для адресной доставки биологически активных веществ оказались эффективны не только для лечения различных заболеваний, но и для доставки генетического материала в клетки. Это связано с тем, что размер наночастиц (10^{-9} м) соответствует уровням биологической организации от атомарного до субклеточного. Использование систем из лекарственных препаратов, закрепленных на химически модифицированных нанодисперсных носителях, способных отвечать изменением структуры на стимуляцию со стороны окружающей среды, дает новые интересные возможности для управления процессом направленной доставки препаратов, поскольку наночастица перестает быть пассивным переносчиком лекарства и становится активным участником процесса доставки. Преимущества таких наночастиц особенно очевидны в ситуации, когда изменения физико-химических свойств вне- или внутриклеточной среды являются уникальными для определенного патологического процесса или заболевания. К таким свойствам среды относят рН, температуру и окислительно-восстановительное равновесие [1].

Для создания полимерных наночастиц используются полимолочная и полигликолевая кислоты, полиэтиленгликоль (ПЭГ), поликапролактон и др., а также их различные сополимеры [2]. Полимерные частицы обладают рядом преимуществ: биосовместимостью, способностью к биодegradации, функциональной совместимостью. В то же время сам ПЭГ часто используется для повышения стабильности различных переносчиков и препятствования захвату нагруженных препаратом наночастиц органами ретикуло-эндотелиальной системы [2].

В качестве отдельного класса высокомолекулярных соединений можно выделить полимеры с сильно разветвленной древообразной структурой, получившие название «дендримеры». От основной массы каскадных полимерных соединений дендримеры отличаются регулярным порядком ветвления, который наравне с размером и формой будущей макромолекулы может быть прецизионно задан условиями контролируемого синтеза, как правило, включающего в себя конвергентную и дивергентную полимеризации, а также сочетание методов пептидного синтеза. Наряду с традиционно используемыми для получения сверхразветвленных полимеров алкилдиаминными и полиэтиленаминами, такие соединения, как полиамидамин и аминокислота лизин, также показали себя в качестве удобных мономеров при создании мицелл дендримерной структуры с высокими показателями биологической совместимости. Подобные полимеры позволяют связывать необходимые для введения в биологическую среду препараты путем образования комплекса с поверхностью дендронов или глубокого проникновения между «ветвями» боковых цепей макромолекул, что в сочетании с контролируемыми в процессе синтеза размером и свойствами поверхности полностью оправдывает применение дендримеров в качестве носителей для фармакологии и медицины.

Липосомы для доставки противоопухолевых лекарств были впервые предложены в 1974 году, и с тех пор некоторые лекарственные препараты на их основе уже вошли в клиническую практику [2]. Липосомы представляют собой сферические пузырьки, состоящие из фосфолипидов, которые имеют гидрофильную и гидрофобную части. Для предотвращения захвата ретикуло-эндотелиальной системой (РЭС) чужеродных веществ (в данном случае липосом) в липидный бислой часто вводят ПЭГ, который защищает липосомы от захвата мононуклеарами. Такие частицы могут долгое время циркулиро-

вать в кровеносной системе не разрушаясь, однако имеют существенный недостаток — плохо накапливаются в опухоли. Для преодоления этого недостатка были разработаны иммунолипосомы, к которым прикреплены моноклональные антитела, обеспечивающие специфическое связывание с антиген-позитивными клетками, тем самым доставляя лекарственные препараты непосредственно к поврежденным тканям [2,3].

Углеродные нанотрубки представляют собой полые цилиндрические структуры одностенного или многостенного строения, образованные свернутыми гексагональными графеновыми плоскостями. Актуальным вопросом является возможность использования нанотрубок в качестве носителей лекарственных веществ. Принципиально существуют три способа применения нанотрубок для доставки и высвобождения лекарственных веществ. Первый способ заключается в сорбировании активных молекул препарата на сети нанотрубок или внутри их пучка. Второй способ предполагает химическое присоединение лекарства к функционализированной внешней стенке нанотрубки. Наконец, третий способ требует помещения молекул активного вещества внутрь просвета нанотрубки [3]. Углеродные нанотрубки с присоединенными ферромагнетиками показали высокую эффективность при введении в клетку гена зеленого флуоресцирующего белка, причем эффективность трансфекции (способ прямого введения генов в клетку) достигала 100 % [3]. Перспективным материалом для биомедицинских исследований является графен. Наноразмерный графен и оксид графена обладают фотолюминесцентными свойствами. Отличная фотостабильность этих материалов обеспечивает их использование для биологической визуализации. Они также могут производить интенсивное тепло под действием лазерного излучения, что позволяет им служить фототермическими агентами при лечении рака. Магниточувствительные нано- и микродисперсные композиционные частицы, где магнитной фазой являются железо и его окислы, а сорбирующей фазой — углерод, оксиды кремния и алюминия, применяются в очистке биологических жидкостей [3]. Наноструктурированный диоксид кремния был предложен в качестве носителя для таргетной доставки антибиотиков группы цефалоспоринов. Антимикробное терапевтическое действие полученных фармацевтических композиций практически в два раза сильнее по сравнению с исходными антибиотиками [3].

Результаты исследования и их обсуждение

Развитие искусственных нанодисперсных носителей идет по пути усложнения конструкций системы адресной доставки и за счет использования новых носителей, являющихся продуктами последних достижений в области нанотехнологии. Очевидно, что оптимальный нанотранспортер для доставки фармакологического агента должен не только обладать удовлетворительными функциональными свойствами, но и быть технологичным в изготовлении. Только в этом случае есть перспективы его клинического использования. Хотя большинство работ по адресной доставке лекарственных препаратов направлены на лечение онкологических заболеваний, актуальными являются исследования, где адресная доставка используется для лечения других заболеваний.

Выводы

В настоящее время для решения проблемы адресной доставки лекарственных препаратов применяются как искусственные нанодисперсные носители, так и транспортеры биологического происхождения (форменные элементы крови, вирусы, бактерии).

Каждый из этих подходов имеет свою область применения, и очевидно, что в ближайшем будущем они будут активно совершенствоваться. Можно констатировать, что

существует устойчивая тенденция расширения области использования систем адресной доставки лекарственных препаратов.

Успехи в развитии наномедицины обещают новые перспективные возможности в ранней диагностике и лечении различных заболеваний. Тем не менее применение нанотехнологий в медицине может расширить спектр наших представлений о риске использования наноматериалов, который не следует недооценивать.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sahu, S. C.* Handbook of nanotoxicology, nanomedicine and stem cell use in toxicology / S. C. Sahu, D. A. Casciano // John Wiley & Sons Ltd. – 2014. – P. 441.
2. Трансляционная медицина / Под ред. член-корр. РАМН, проф. Е. В. Шляхто. СПб. – 2010. – 425 с.
3. *Torchilin, V. P.* Nanoparticulates as drug carriers / V. P. Torchilin // London: Imperial College Press. – 2006. – P. 724.

УДК 616.895.4; 615.214.32

Н. Н. Ермак
Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕРОДОВОЙ ДЕПРЕССИИ У КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН. ОБЗОР

Введение

Послеродовая депрессия — расстройство с распространённостью от 6,5 до 20 % среди мировой популяции [4]. К факторам риска данного расстройства, можно отнести ряд психологических, акушерских, биологических и социальных групп факторов: депрессия, тревожные расстройства в анамнезе, особенности течения беременности, осложнения в родах, проблемы с лактацией, молодой возраст, низкий уровень социальной поддержки и другие [2]. Актуальна проблема «лактивизма», когда популяризация кормления грудью постепенно превратилась в послание вины и давления в адрес матерей, испытывающих сложности с лактацией. По мнению ряда авторов, наиболее значимым фактором риска развития послеродовой депрессии является наличие в анамнезе аффективных и тревожных расстройств. Негативные последствия послеродовой депрессии являются проблемой медицинского и социального характера. Ввиду наличия у пациенток чувства безнадежности, сниженного настроения, утраты удовольствия от материнства и повседневной деятельности нарушается эмоциональная связь матери и ребенка, актуализируются внутрисемейные конфликты, повышается риск суицида и употребления психоактивных веществ [1]. Суициды являются наиболее частой причиной смерти женщин в послеродовом периоде и достигают 20 % [2].

Цель

Проведение научного анализа по данным публикаций о применении психофармакологического лечения послеродовой депрессии у кормящих женщин, рассмотрение вопроса актуальности послеродовой депрессии как проблемы медицинского и социального характера.