

Нанодоставка: лекарство подано



«Наномедицина — это слежение, исправление, конструирование и контроль над биологическими системами человека на молекулярном уровне с использованием наноустройств и наноструктур», — писал Р. Фрейтас, автор гипотетической модели врачующего наноробота. Определение, предложенное Р. Фрейтасом, хоть и считается каноническим, относится к будущему наномедицины. Сегодня же под этим термином подразумевается применение нанотехнологий в диагностике, мониторинге и лечении заболеваний, в том числе и в конструировании систем адресной доставки лекарств

ФОРМА ТОЖЕ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

Над созданием наносистем адресной доставки препаратов ученые работают несколько десятилетий. В 2006 г. V.P. Torchilin, основываясь на анализе литературных данных, пришел к заключению, что в идеале система доставки лекарств должна обладать тремя способностями:

- циркулировать в крови на протяжении длительного времени;
- накапливаться в очаге поражения;
- эффективно переносить молекулы действующего вещества в клетку и ее органеллы.

По прошествии двух лет М. Головенко и В. Ларионова дополнили характеристику V.P. Torchilin детальным описанием идеального наночастицы. Судя по описанию, такой носитель совместим с белками, пептидами, нуклеиновыми кислотами и сохраняет физическую стабильность в цельной крови; оказывает минимальное влияние на активное вещество; позволяет менять профиль высвобождения лекарственного средства; способен нести маркер, с помощью которого можно в режиме реального времени отследить накопление лекарства в очаге поражения. И при этом его величина не превышает 100 нм. Правда, существуют и другие точки зрения, в частности, что оптимальный размер

наночастицы находится в интервале 10–300 нм.

Но это, в общем-то, обычная история. Куда больший интерес вызывают исследования, опровергающие устоявшееся и, надо признать, вполне логичное представление о существовании обратной пропорциональной зависимости между способностью наночастицы проникать внутрь клетки и ее (т.е. частицы) величиной.

Так, профессор Дж. Десимон и его коллеги из университета в Северной Каролине (University of North Carolina at Chapel Hill), проведя лабораторное и клиническое тестирование различных наночастиц доставки противоопухолевых препаратов, обнаружили, что важен не столько размер, сколько форма «перевозчика». Полученные данные свидетельствуют о том, что частицы вытянутой формы проникают в клетку быстрее, нежели частицы любой другой формы. В частности, эллипсоидные (150 нм в ширину и 450 нм в длину) по скорости внедрения в клетку в четыре раза превосходят более мелкие шарообразные частицы диаметром 200 нм. Исходя из этого, исследователи предположили, что именно форма может являться главным фактором, определяющим, доставит ли наночастица лекарство в клетку-мишень или сам послужит мишенью для иммунной системы.

Мало того, они рассчитывают улучшить результат за счет использования гибких червеобразных частиц около 80 нм в ширину и 500 нм в длину, аргументируя тем, что макрофаги, поглощающие и удаляющие инородные частицы из кровеносной системы, предпочитают связывать объекты, не требующие от них значительного удлинения.

МЕЙНСТРИМ

То ли из-за высокой токсичности и недостаточной эффективности химиотерапии, то ли по какой-то иной причине, но разработкой систем доставки противоопухолевых препаратов занимаются многие ученые и подходы при этом используют самые разные.

К примеру, исследователи из Университета Дьюка (США) на роль наночастицы предлагают так называемый химерный полипептид — продукт синтеза *Escherichia coli* (*E. coli*). И несомненно. Во-первых, химерный полипептид и противоопухолевый препарат самопроизвольно объединяются в водорастворимые наночастицы размером 50 нм, которые в сравнении со свободным препаратом имеют гораздо больше шансов проникнуть в опухолевую клетку (для справки: как правило, противоопухолевые средства нерастворимы в воде, что не лучшим образом сказывается на их способности проникать в клетку). Во-вторых, доставив препарат в опухоль, молекула-

носитель распадается на безвредные побочные продукты, вследствие чего токсичность химиотерапии значительно снижается. И в-третьих, у мышей с пересаженными подкожно опухолями после однократного введения комбинации «химерный полипептид — доксорубин» среднее время выживания увеличивалось с 27 до 66 дней, а средний размер опухоли был в 25 раз меньше, чем у мышей, которым доксорубин вводился обычным способом.

Безусловно, о клиническом применении химерного полипептида пока говорить рано. В ближайшее время ученые решили ограничиться тестированием комбинации «химерный полипептид — доксорубин» при различных видах карцином и других злокачественных опухолях разных органов.

Специалисты из американской многопрофильной клиники Brigham and Women's Hospital пошли другим путем. Используя в качестве носителей золотые наностержни, они сконструировали систему доставки противоопухолевых препаратов, управляемую инфракрасным излучением ближнего диапазона. Такое излучение признано «идеальным инструментом манипулирования наночастицами», поскольку оно минимально поглощается кожей и обладает способностью глубоко проникать в ткани, не нанося им вреда, его энергия может быть преобразована в тепло, нагревающее наночастицы, а нагретые наночастицы можно использовать для радикального удаления пораженной ткани.

Как показали эксперименты, новая система благополучно доставляет противораковые препараты в опухолевые клетки и, по образному выражению руководителя проекта доктора О. Фарохзада, «наносит двойной удар — сначала контролируемым высвобождением химиотерапевтического препарата, а затем инициируемой индукцией тепла в результате активации золотых наностержней». Но, несмотря на впечатляющие результаты, разработчики считают, что без дополнительных исследований на других доклинических моделях клинические испытания новой системы проводить нельзя.

Тем временем исследователи из Северо-Западного и Калифорнийского университетов совместными усилиями создали наносистему, высвобождающую свое содержимое при специфическом значении pH и предназначенную для целевой до-

ставки противоопухолевых препаратов. В качестве носителя ученые использовали наночастицу мезопористого оксида кремния диаметром 200 нм, наделенную способностью переносить лекарства и проникать в клетки. В качестве контролирующего устройства — стержневидные наноклапаны, несущие циклическое соединение, к примеру, циклодекстрин или кукурбитурил.

Не вдаваясь в детали, можно сказать, что циклическое соединение является своеобразной заслонкой, переход которой из положения «закрыто» в положение «открыто» определяется значением pH. Как выяснилось в ходе апробации, проведенной с помощью инкапсулированного в наночастицы флуоресцентного красителя, и циклодекстрированная, и кукурбитуриловая заслонки срабатывают при одних и тех же значениях pH: по данным апробации, при pH 6,5 краситель остается внутри носителя более 30 мин, тогда как уменьшение pH до 3,4 приводит к его немедленному высвобождению.

НАД СОЗДАНИЕМ НАНОСИСТЕМ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ПРЕПАРАТОВ УЧЕНЫЕ РАБОТАЮТ НЕСКОЛЬКО ДЕСЯТИЛЕТИЙ

СКВОЗЬ БАРЬЕР

Мозг — один из наименее доступных объектов фармакотерапии. Причина тому — гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), препятствующий проникновению в мозг циркулирующих в крови продуктов обмена и ксенобиотиков. Преодолевать ГЭБ за счет диффузии способны лишь липофильные соединения с низкой — менее 500 Да — молекулярной массой. Однако многие из них сразу же удаляются из эндотелиальных клеток капилляров мозга с помощью Р-гликопротеина (P-gp) — трансмембранного белка, функционирующего как АТФ-зависимый переносчик.

Поэтому неудивительно, что далеко не все лекарственные вещества, предназначенные для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) и проявляющие высокую активность *in vitro*, оказываются неэффективными при введении в организм. Но похоже, что с помощью наносистем в мозг можно

доставлять и препараты, неспособные самостоятельно преодолевать ГЭБ. Пример тому — доставка субстратов Р-gp — опиоидного анальгетика даларгина и противоопухолевого препарата доксорубин с помощью полибутилцианоакрилатных наночастиц, покрытых полисорбатом 80.

Судя по имеющимся сведениям, связанный наночастицами даларгин (не в пример свободному препарату) значительно снижает порог болевой чувствительности мышей. Мало того, антагонист опиоидных рецепторов налоксон устраняет его анальгезирующее действие, что указывает на воздействие связанного препарата на опиоидные рецепторы ЦНС, то есть на его проникновение через ГЭБ.

В свою очередь, связанный с наночастицами доксорубин проявляет высокую химиотерапевтическую активность при глиобластоме: после введения препарата продолжительность жизни животных (в сравнении с контрольной группой) увеличивается на 84%, при этом у 23% крыс наблюдается длительная (более шести месяцев) ремиссия.

Между тем ученые из Оксфорда предлагают использовать для доставки лекарственных средств в мозг естественные системы. Под лекарственными средствами в данном случае подразумеваются siRNA (small interfering RNA, малые интерферирующие РНК), то есть рибонуклеиновые кислоты, способные подавлять экспрессию определенных генов и, в частности, гена BACE1, ответственного за выработку бета-секретазы 1, играющей ключевую роль в развитии болезни Альцгеймера. Под естественными системами — экзосомы, оснащенные белком, который благодаря своей способности связываться с холинорецепторами клеток головного мозга направляет их (т.е. экзосомы) к месту действия. Здесь уместно напомнить, что экзосомы — это клеточные органеллы сферической формы диаметром 65–100 нм, которые участвуют в межклеточном обмене веществ и могут служить переносчиками патогенных белков, вирусов и их фрагментов, в том числе и копий вирусной РНК. Так что выбор исследователей вряд ли можно считать случайным. Но дело не в этом. Главное — при введении «оснащенных» белком и нагруженных siRNA экзосом у мышей на 60% снижается активность гена BACE1. По мнению исследователей, со временем их технология найдет применение в лечении болезней Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона.

Ламара Львова, канд. биол. наук