

ЛІПОСОМАЛЬНІ ТЕХНОЛОГІЇ В АНТИМІКРОБНІЙ ХІМІОТЕРАПІЇ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

М.М.Велика, Н.Ю.Шевельова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: ліпосоми; антибіотики; лікарська стійкість; antimікробна хіміотерапія

Широке розповсюдження антибіотикорезистентних штамів клінічно значимих патогенів є важливою проблемою сучасної antimікробної хіміотерапії. Одним з аспектів удосконалення antimікробної хіміотерапії є створення високих концентрацій препарату в інфекційному вогнищі, що сприяє швидкій і повній загибелі збудника. Сучасні фармацевтичні технології дозволяють підсилити векторні властивості і біодоступність препаратів. Аналіз літератури показав, що одним з найбільш успішних і перспективних модуляторів лікарських засобів є ліпосоми, які мають якісно нові можливості реалізації хіміотерапевтичної активності на клітинному рівні. В огляді представлені сучасні наукові дані про різні види і способи одержання ліпосомальних форм більш ніж 30 antimікробних препаратів з різними фізико-хімічними властивостями. Дані експерименту і медичної практики демонструють, що ліпосомальні технології інтегрують рішення декількох завдань: спрямовані доставки antimікробного агента у вогнище інфекції; зниження його побічної дії, а також імуностимулюючий, антитоксичний і багато інших позитивних біологічних ефектів ліпосом, пов'язаних з особливостями їхньої хімічної природи.

Проблема ефективності сучасної antimікробної хіміотерапії тісно пов'язана з широким розповсюдженням антибіотикостійких штамів клінічно значимих патогенів, що обумовлено оперативними механізмами формування у збудників множинної, насамперед позахромосомної резистентності, яка має як горизонтальний, так і вертикальний характер. Не останню роль у цьому процесі відіграють засновані на особливостях фармакодинаміки та фармакокінетики antimікробних препаратів факти їхнього нагромадження у вогнищі інфекції в недостатніх для загибелі збудника концентраціях, що призводить у цілому до виживання мікробної популяції. Усередині такої мікробної популяції в умовах макроорганізму і відбуваються швидкі генетичні, які мають адаптаційний характер, перебудови, що обумовлюють формування нового резистентного штаму.

Під час обговорення проблеми лікарської стійкості мікроорганіз-

мів [17, 20] підкреслюється, що у зв'язку зі стабільністю генів резистентності в кон'югаційних елементах (плазмідах, транспозонах та ін.) запобігти резистентності легше, ніж з нею боротися. Це значить, з епідеміологічної точки зору, що високі концентрації антибіотиків, які в ідеалі швидко вбивають мікробну клітину, більш раціональні, оскільки “не залишають шансу” генно-транспортним механізмам реалізуватися. Таким чином, одним з аспектів удосконалення antimікробної хіміотерапії є створення умов швидкої і повної загибелі патогенів в інфекційному вогнищі.

В останні десятиліття в antimікробній хіміотерапії, як відзначено в [7, 16, 23], сформувався окремий науковий напрямок, пов'язаний з розглядом цього питання з фармацевтичними позиціями. Важливим резервом підвищення ефективності antimікробних препаратів є посилення їх векторних властивостей і біодоступності в умовах *in vivo*. Таким чином, тех-

нологічний шлях удосконалення протиінфекційної хіміотерапії прямо пов'язаний із проблемою досягнення необхідної концентрації етіотропних препаратів безпосередньо у вогнищі ураження, що особливо важливо у випадках високого ступеня їхньої токсичності відносно окремих органів і систем організму.

Розглядаючи непросте завдання створення локально потрібної концентрації лікарських речовин, необхідно відзначити, що останні десятиліття продемонстрували різні можливості його вирішення. На теперішній день у фармації відомі способи спрямованої доставки фармакологічних субстанцій у клітини-мішені за допомогою різних носіїв. Вони одержали назву “drug delivery systems” або СТЛ (системи транспорту ліків). Це група носіїв лікарських речовин, що істотно модулюють їх фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості. Вона включає медичне обладнання з можливістю контролюваного дозування, а також фізичні, біологічні і хімічні системи, серед яких: магнітні носії, сорбенти, антитіла, ферменти, гормони, ДНК, полімери, ліпосоми та ін. [3, 4, 7, 10, 11, 23].

М.М.Велика — канд. фарм. наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця

Ліпосомальні форми антимікробних препаратів

Препарати	Інфекції
Амфотерицин В, ністатин [6, 7, 12, 24, 26, 46, 47, 48, 49]	Грибкові інфекції: кандидоз, аспергілез, криптококоз, гістоплазмоз
Амфотерицин В, препарати сурми, арсену, примахін [7, 26, 46, 49]	Протозойні інфекції: трипаносомоз, лейшманіоз, малярія
Ацикловір, 3'-азидо-3'-діокситимідин, пентостам [7, 9, 29, 31, 34, 39, 40, 46]	Вірусні інфекції: герпес, грип
Пеніцилін, ампіцилін, цефалотин, цефотаксим, ципрофлоксацин, рифампіцин, рифампіцин з гентаміцином, гентамі-цин, тоброміцин, канаміцин, стрептомі-цин, дигідрострептоміцин, ізоніазид, еноксацин, амікацин, хлорамфенікол, поліміксин [4, 7, 19, 21, 22, 27, 30, 32, 35, 36, 37, 38, 44, 45, 46, 47]	Бактеріальний інфекції: стафілококові, листеріоз, туберкульоз, проказа, трахома, бруцельоз, черевний тиф, синьогнійна інфекція

Аналіз літератури показав, одним з найбільш успішних і перспективних модуляторів лікарських засобів є ліпосоми, що володіють якісно новими можливостями реалізації хіміотерапевтичної активності на клітинному рівні. Використання ліпосомальних технологій в антимікробній терапії являє собою методичний підхід, що інтегрує вирішення декількох більш вузьких завдань, які стосуються її вдосконалення, про які вже згадувалося: направлена доставки антимікробного агента у вогнище інфекції; зниження побічної дії від його застосування, насамперед загально-токсичної, алергійної тощо. Крім згаданих, позитивними властивостями, що мають безпосереднє відношення до характеру впливу на інфекційний процес, можуть бути названі імуностимулюючий, антитоксичний і багато інших біологічних ефектів ліпосом, пов'язаних з особливостями їхньої хімічної природи.

Належачи до емульсійних СТЛ, ліпосоми являють собою везикули, що утворюються в результаті взаємодії амфіфільних ліпідів з дисперсійним середовищем. Як відомо, у структурі біологічних мембрани ліпіди займають від 20 до 80%, а більша їхня частина представлена групою полярних ліпідів. Таким чином, спорідненість до природних клітинних мембрани становить принципово важливу особливість цієї групи СТЛ [28, 33, 41].

Відмінності фосфоліпідного складу біологічних мембрани, що належать еукаріотам і прокаріотам, демонструють можливість диференційованого вибору відповідного фосфоліпіду для створення ліпосомальних засобів.

При вузькона правленому розгляді об'єкта вибору з мікробіологічних позицій можливі два принципових підходи. Якщо ставиться задача створення антимікробного препарату для лікування інфекцій із внутрішньоклітинною локалізацією збудника, то переважний вибір пов'язаний з особливостями фосфоліпідного складу ураженої тканини-мішені. При створенні препаратів проти мікроорганізмів, для яких нехарактерне внутрішньоклітинне розташування, вибір фосфоліпідів може визначатися специфікою фосфоліпідного складу їх власних мембраних структур.

Розглядаючи способи взаємодії ліпосом із клітиною-мішенню, варто підкреслити, що подібність ліпідних оболонок ліпосом з біомембраними принциповим образом є теоретичною основою їхнього контакту. У теперішній час відомі різні механізми взаємодії ліпосом з клітиною, основними з яких є ендоцитоз, адсорбція, злиття ліпосомної мембрани з клітинною, проникнення ліпосоми через пори клітинної мембрани, контактний лізис та обмін ліпідами [6, 13, 42, 43].

Використання ліпосом як модель біологічних мембрани запро-

понував Bangham у 1964 році, а ідея використання ліпосом в якості контейнерів для транспорту ліків належить G.Gregoriadis [6], що поклало початок новому етапу розвитку науки про ліпосоми. Бурхливий розвиток ліпосомальних технологій кінця ХХ століття привів до введення в ліпосомологію понять: "гіантські" ліпосоми", монофазні везикули, стабілізовані плюриламелярні, стелс-ліпосоми (стелс-ліпосоми, stealth liposomes) [7, 10, 18]. На сьогодні описана безліч методів одержання різних типів ліпосом, основними з яких є методи: озвучування, інжекції, екструзії, підлуговування водних суспензій, диспергування плівок фосфоліпідів, видалення органічного розчинника, дегергентів та ін. [4, 5, 8, 18].

Таким чином, відбулася еволюція наукових уявлень про те, що повинна представляти собою ліпосома, починаючи від простої ліпідної везикули до складного надмолекулярного комплексу з алгоритмічно працюючими компонентами на організменому, тканинному і клітинному рівнях. У цей час різні ліпосомальні системи одержали спеціальні, а у ряді випадків запатентовані назви, а саме "імуносоми", "віросоми", "фармакосоми", "дермасоми", "проліпосоми" [8, 18, 25].

У зв'язку з можливістю широких варіацій розмірів, складу поверхні, векторних властивостей ліпосом необхідно також виділити таку їхню важливу властивість як універсальність, що дозволяє використовувати ліпосоми як переносники широкого кола фармакологічно активних речовин з різними фізико-хімічними властивостями.

Ліпосомальні технології мають широкі можливості включення в ліпосоми різних хімічних структур. За даними [4, 7, 19, 21, 22, 27, 30, 32, 35-38, 44-47], у дослідах *in vitro* та *in vivo* дослідженні фармакологічні і хіміотерапевтичні властивості, а також параметри інкапсулювання в ліпосоми більш ніж 30 антибіотиків різних класів як з амфіфільними властивостями (rifampicin, тет-

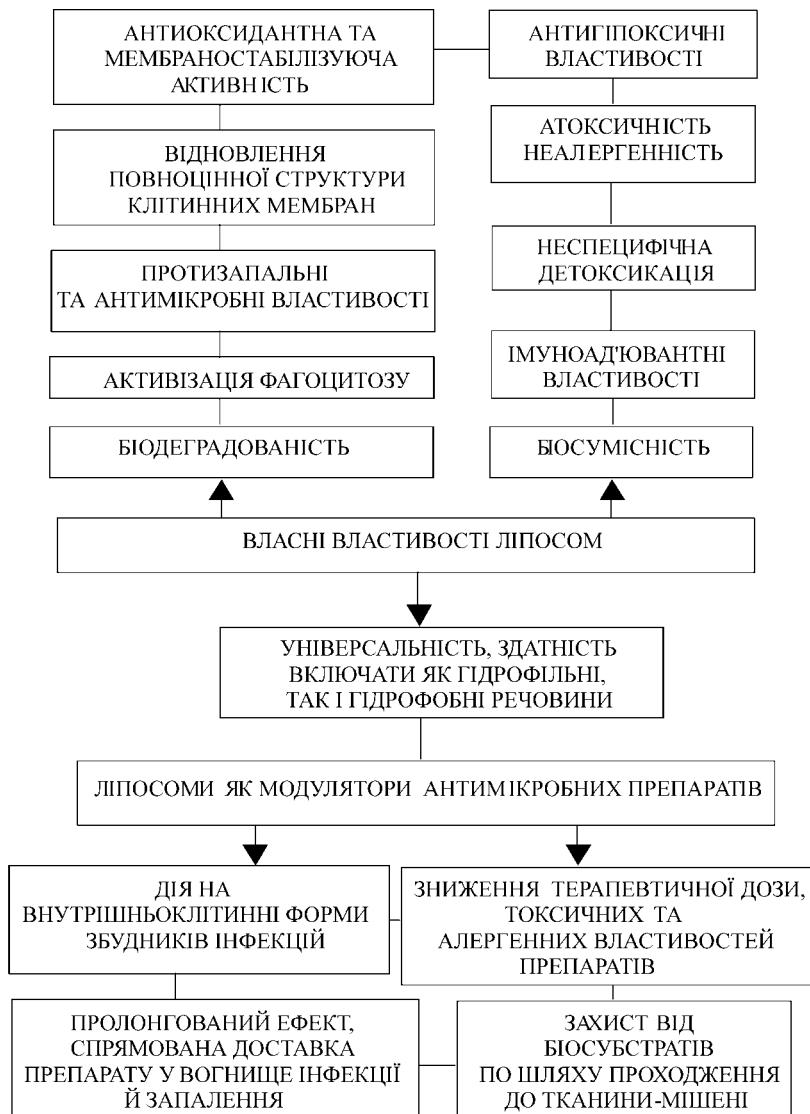


Рис. Можливості використання фармакологічних ефектів ліпосомальних препаратів в антиінфекційній терапії

рацикліни), так і ліпофільними (антракцилінові антибіотики, фу-зидин) і гідрофільними (аміноглікозиди, беталактами).

Показано, що виявлена на моделях експериментального бруцельозу морських свинок і туберкульозу мишей ефективність ліпосомального стрептоміцину перевищує в сотні разів активність традиційного препарату [21, 44].

Експериментальними дослідженнями показано збільшення ефективності рифампіцину, гентаміцину, канаміцину, амікацину у відношенні різних бактеріальних патогенів, у тому числі збудників туберкульозу.

Показана ефективність застосування ліпосомальних форм пре-

паратів при паразитарних і грибкових інфекціях: підвищення в сотні разів хіміотерапевтичного ефекту препаратів сурми і арсену в ліпосомах на моделі експериментального лейшманіозу, криптококозу, гістоплазмозу; ліпосомальної форми примахіну — при малярії [7, 26, 46, 49]. Ефективність ліпосом, що містять амфотеріцин В, продемонстрована при експериментальних формах глибоких мікозів і вісцеральному лейшманіозі [10, 11, 14, 26].

Становлять інтерес відомості про високу активність ліпосомальної форми ністатину проти 120 видів дріжджових грибів, що відіграють значну роль в інфекційній патології людини як збудники си-

стемних і дисемінованих мікозів [26]. Таким чином, накопичено значний експериментальний і клінічний матеріал, який наочно свідчить про ефективність антимікробних засобів у ліпосомальній формі проти патогенних найпростіших, грибів, вірусів і бактерій (табл.).

Розгляд результатів специфічного лікувального ефекту антимікробних препаратів у системі "патоген-антибіотик-макроорганізм" приводить до розуміння того факту, що він перебуває в прямому зв'язку зі станом імунної системи. Приклади створення ліпосомальних антимікробних препаратів на практиці показують ефективність інтеграції двох взаємодоповнюючих методичних підходів до лікування інфекцій: спрямованої дії препарату на патогенний мікроорганізм і позитивний вплив на різні аспекти патогенезу інфекційного захворювання [15].

Зараз стає все більш очевидним, що ефективність сучасної антибіотикотерапії обумовлена не тільки чутливістю збудників до антибіотиків, фармакокінетичними і фармакодинамічними властивостями цих препаратів, але також їхньою здатністю до модифікації захисних механізмів макроорганізму і характером його реакції на проникнення патогену [3, 7, 11]. З цієї точки зору становить інтерес інформація про імуностимулюючу властивість "порожніх" ліпосом та їхню здатність стимулювати фагоцитоз [1, 2, 13].

При розгляді перспективності застосування ліпосом у протиінфекційній терапії не можна не враховувати й інші види їх різно-бічної біологічної активності: антиоксидантну, протизапальну, антитоксичну, антигіпоксичну та ін. (рис.).

Все це дає підставу, за оцінкою фахівців у цій області, для виділення ліпосомотерапії як цілісного наукового напрямку, предметом якого є більш широке детальне дослідження самих ліпосом і тонких механізмів їхньої взаємодії з хімічними і біологічними структурами.

Безумовно, що існуючі розробки антимікробних ліпосомальних

препаратів не позбавлені недоліків, і в ряді випадків виникають проблеми побічних ефектів їхнього застосування, нівелювання яких є завданням удосконалення технології їх створення і застосування. Але, незважаючи на це, очевидні переваги антимікробних препаратів у ліпосомальній формі: низька токсичність, здатність накопичуватися у зонах ураження, висока специфічна активність і імуностимулюючий ефект, що до-

зволяє прогнозувати їх перспективне майбутнє в хіміотерапії.

Таким чином, кілька десятиліть минулого сторіччя є демонстрацією величезного потенціалу “ліпосомальної ідеї” від моделі мембрани до “ідеального” носія лікарських препаратів, що гнучко модулює лікувальні властивості лікарської субстанції в умовах клітини і макроорганізму в цілому. При цьому стає очевидним той факт, що далеко не всі мож-

ливості ліпосом у цьому напрямку виявлені.

У прогнозуванні успішності хіміотерапії інфекцій практично всі перераховані ліпосомальні ефекти можуть і повинні бути враховані, і на цьому шляху інтегрального аналізу лікувального ефекту ліпосомальних форм препаратів, безумовно, відкриються нові аспекти їхньої взаємодії з різними структурними рівнями організації біологічних систем.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабай О.Н., Зубкова А.Ф., Краснопольский Ю.М. //Стоматол. — 2003. — №5. — С. 34-35.
2. Бабицкая С.В., Жукова М.В., Кисель М.А. и др. //Хим.-фарм. журн. — 2006. — №3. — С. 36-38.
3. Бажутин Н.Б., Золин В.В., Колокольцов А.А., Таргонский С.Н. //Здоров'я України. — 2007. — №3. — С. 71.
4. Великая М.М. Разработка состава и технологии комбинированной липосомальной формы рифампицина и гентамицина: Автoref. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1991. — 23 с.
5. Гольбец И.И., Сенников Г.А., Орлова Г.Л. и др. //Тез. докл. науч.-практ. конф., посвященной 100-летию Харьк. предприятия по производству иммунобиол. и лекарственных препаратов "БИОЛЕК". — Х., 1998. — С. 12-35.
6. Грэгориадис Г., Аллисон А. Липосомы в биологических системах. — М.: Медицина, 1983. — 383 с.
7. Григор'єва Г.С., Стефанов О.В. //Фармакол. вісник. — Січень-лютий 1998. — С. 15-19.
8. Дикий І.Л., Стрельников Л.С., Перцев І.М. //Вісник фармації. — 1993. — №1-2. — С. 75-80.
9. Ерофеева М.К., Максакова В.Л., Колыванова И.Л. и др. //Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2, №4. — С. 44-47.
10. Каплун А.П., Швец В.И. // Тез. докл. науч.-практ. конф., посвященной 100-летию Харьк. предприятия по производству иммунобиол. и лекарственных препаратов "БИОЛЕК". — Х., 1998. — С. 143-157.
11. Кивман Г.Я., Гуляев А.Е., Губенко Л.В. //Хим.-фарм. журн. — 1992. — №6. — С. 5.
12. Климко Н.Н., Веселов А.В. //Клиническая микробиол. и антимикроб. химиотерапия. — 2003. — Т. 5, №4. — С. 342-353.
13. Марголис Л.Б., Бергельсон Л.Д. Липосомы и их взаимодействие с клетками. — М.: Наука, 1986. — 240 с.
14. Навашин П.С. //Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — Т. 43, №8. — С. 3-6.
15. Навашин С.М. //Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — Т. 43, №11. — С. 3-5.
16. Навашин С.М. //Антибиотики и химиотерапия. — 1997. — Т. 42, №5. — С. 3-9.
17. Навашин С.М., Сазыкин Ю.О. //Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — Т. 43, №6. — С. 3-7.
18. Несытова Н.Ю., Палева Н.С., Ильина Т.В. //Вестник АМН СССР. — 1990. — №6. — С. 8-19.
19. Трошкіна А.А., Салина Е.Г., Сорокоумова Г.М. и др. //Прикладная биохимия и микробиол. — 2007. — Т. 43, №1. — С. 47-52.
20. Alipour M., Halwani M., Omri A., Suntres Z.E. //Int. J. Pharm. — 2007. — Vol. 24. — P. 1648-1653.
21. Anderson M., Paradis C., Omri A. //Drug Deliv. — 2003. — №10. — P. 193-200.
22. Beaulac C., Sachetelli S., Lagace J. //J. Liposome Res. — 1999. — №9. — P. 301-312.
23. Bejjani R.A., Jeanny J.C., Bochot A., Behar-Cohen F. //J. Fr. Ophthalmol. — 2003. — №26. — P. 981-985.
24. Bow E.J., Laverdiere M., Rotstein C. //Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — Toronto, Ontario, Canada., September 17-20, 2000. — Abstr. 702.

25. Brgles M., Jurasin D., Sikiric MD. et al. //J. of Liposome Res. — 2008. — Vol. 18. — P. 235-248.
26. Carrillo-Munoz A.J., Quindos C. Tur, Ruesga M.T. et al. //J. of Antimicrobial Chemotherapy. — 1999. — Vol. 44, №3. — P. 397-401.
27. Cordeiro C., Wiseman D.J., Lutwyche P. et al. //Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — №44. — P. 533-539.
28. Demetzos C. //J. of Liposome Res. — 2008. — Vol. 18. — P. 159-173.
29. Gregoriadis G., McCormack B., Perrie Y., Saffie R. In: *Medical applications of liposomes*. — Elsevier, Oxford. — 1998. — P. 61-65.
30. Halwani M., Blomme Sh., Suntres Z.E. et al. //Int. J. Pharm. — 2008. — Vol. 15. — P. 1882-1884.
31. Ludewig B., Barchiesi F., Pericin M. et al. //Vaccine. — 2000. — Vol. 19. — P. 23-32.
32. Lutwyche P., Cordeiro C., Wiseman D.J. et al. //Antimicrob. Agents Chemother. — 1998. — №42. — P. 2511-2520.
33. Man D. //J. of Liposome Res. — 2008. — Vol. 18. — P. 225-234.
34. Merritt W.M., Lin Y.G., Spannuth W.A. et al. //J. Natl. Cancer Inst. — 2008. — Vol. 100, №5. — P. 359-372.
35. Mugabe C., Azghani A.O., Omri A. //J. Antimicrob. Chemother. — 2005. — №55. — P. 269-271.
36. Mugabe C., Azghani A.O., Omri A. //Int. J. Pharm. — 2006. — Vol. 307. — P. 244-250.
37. Mugabe C., Halwani M., Azghani A.O. et al. //Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 60, №4. — P. 760-769.
38. Omri A., Suntres Z.E., Shek P.N. //Biochem. Pharmacol. — 2002. — Vol. 64. — P. 1407-1413.
39. Patil S.G., Gattani S.G., Gaud R.S. et al. //The Pharma Review. — 2005. — Vol. 18, №3. — P. 53-58.
40. Podol'skaya S.V., Naryshkina N.A., Sorokoumova G.M. et al. //Bull. of Experim. Biol. and Medicine. — 2005. — Vol. 139, №3. — P. 349-351.
41. Rejman J., Wagenaar A., Engberts J.B., Hoekstra D. //Biochim. Biophys. Acta. — 2004. — Vol. 1660. — P. 41-52.
42. Roscic-Mrkic B., Schwendener R.A., Odermatt B. et al. //J. Virol. — 2001. — Vol. 75. — P. 3343-3351.
43. Sachetelli S., Khalil H., Chen T. et al. //Biochim. Biophys. Acta. — 2000. — Vol. 1463. — P. 254-266.
44. Schiffelers R., Storm G., Bakker-Woudenberg I. //J. Antimicrob. Chemother. — 2001. — Vol. 48. — P. 333-344.
45. Schiffelers R.M., Storm G., Ten Kate M.T. et al. //J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2001. — Vol. 298. — P. 369-375.
46. Vyas S.P., Dixit V. In: *Advances in Liposomal Therapeutica. I Ed.*, CBS Publishers. — New Delhi, 2001. — P. 230-243.
47. Vyas S.P., Khar R.K. In: *Targeted and Controlled Drug Delivery. I Ed.*, CBS Publishers. — Delhi, 2002. — P. 219-243.
48. Walsh T.J., Hiemenz J.W., Seibel N.L. et al. //Clin. Infect. Dis. — 1998. — Vol. 26. — P. 1383-1396.
49. Wasan M.W., Lopez-Berestein G. In: *Medical Applications of Liposomes*. — Elsevier, Oxford, 1998. — P. 165-169.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-67.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 20.10.2008 р.