

УДК 577.345(047.2)+547.979.733:615.277-022.532 (047.2)

В.А. Решетов¹, Ж. Гаррье², Л. Бездетная², В.П. Зорин¹

ПРИМЕНЕНИЕ ОПТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ АНАЛИЗА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ В ВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЕ В ПРЕДКЛИНИЧЕСКИХ ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЯХ

¹*Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030 Минск, Беларусь*

vpzorin@mail.ru

²*Лаборатория CRAN, Университет Лотарингии, 54500 Нанси, Франция*

Детальное исследование процессов выхода фотосенсибилизаторов (ФС) из состава липосом и процессов разрушения липосомальных носителей в крови, определяющих поведение липосомальных форм лекарств в организме и возможности использования липидных носителей при доставке ФС к биологическим структурам-мишеням, является необходимым для прогнозирования результативности фотовоздействия при проведении фотодинамической терапии. Несмотря на растущее число работ с использованием липосомальных форм ФС, указанные вопросы редко рассматриваются комплексно.

В данной работе в качестве предклинической модели для анализа распределения классических и стерически защищенных липосомальных форм порфиринового ФС (мета-тетрагидроксифенилхлорин) в кровеносной системе *in vivo* использовалась хориоаллантоисная мембрана (ХАМ) куриного эмбриона без и с перевитой экспериментальной опухолью. Нами было показано, что измерения степени поляризации и фотоиндуцированного тушения флуоресценции ФС являются чувствительными методами оценки его выхода из липосом в модельных системах, дающими количественно совпадающие результаты. Для оценки кинетики выхода ФС из липосом в ХАМ использовался метод фотоиндуцированного тушения флуоресценции, характеризующийся высокой чувствительностью в широком диапазоне локальных концентраций хлорина в липосомах. С использованием данного метода, а также ряда других физико-химических методов показано, что процессы фармакокинетики ФС в крови сопряжены как с разрушением липидных носителей, так и с диффузионным перераспределением молекул ФС из наноразмерных везикул на белки плазмы крови.

Определение фармакокинетики ФС необходимо для количественного описания поведения лекарственного соединения в организме и оценки возможности накопления липосомальных форм ФС в составе опухоли за счет эффекта увеличенной проницаемости и удержания опухолевой ткани. Исследование фармакокинетики липосомальных ФС проводилось с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. На рисунке 1 представлены результаты определения изменений концентрации мТГФХ в крови ХАМ при введении классической и стерически защищенной липосомальных форм данного ФС.

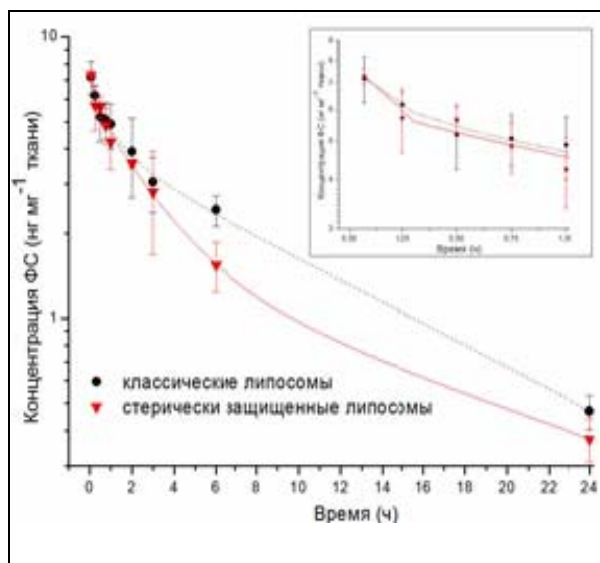


Рис.1. Концентрация липосомальных форм
ФС

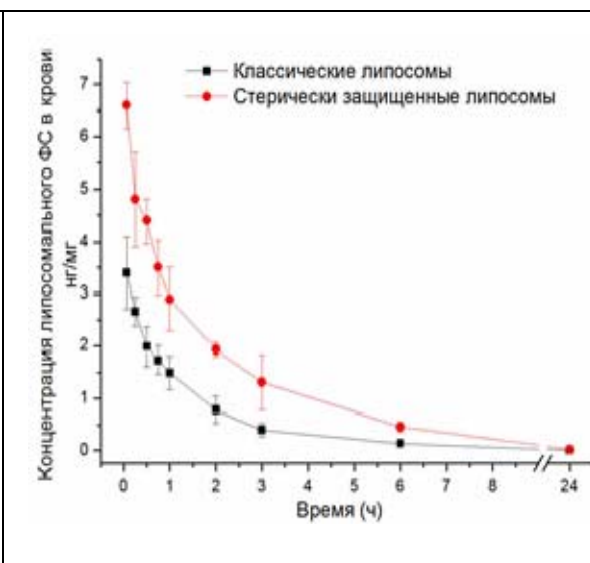


Рис.2. Истинная фармакокинетика
липосомальных ФС

Следует отметить, что методом высокоэффективной жидкостной хроматографии не представляется возможным различить ФС, находящийся в крови в составе липосом, и перераспредевшийся из состава носителей на компоненты крови. Для анализа поведения истинно липосомальных форм ФС в крови необходимо комбинировать данные о прераспределении ФС из липосом, разрушении носителей и концентрации ФС в крови, как представлено на рисунке 2. Как видно из полученных данных, стерически защищенная липосомальная форма ФС значительно дольше циркулирует в крови эмбриона.

Анализ распределения липосомальных ФС в стенках кровеносных сосудов был проведен с помощью конфокального микроскопа на базе Leica SP2 / Leica Z16Apo. Полученные экспериментальные данные показали, что для накопления ФС в стенках сосудов и дальнейшего перераспределения в прилежащие ткани требуется более 3 ч после инъекции ФС.