**Інкапсуляція антипухлинного препарату доксорубіцину в ліпосоми та амілоїдні гідрогелі**

*Кучеренко Є.А. (Науковий керівник – проф. Горбенко Г.П.)*

Актуальною проблемою сучасної медичної фізики є створення ліпосомальних форм лікарських препаратів. При інкапсуляції фармакологічних агентів у ліпідні везикули (ліпосоми) послаблюються побічні ефекти та досягається краща засвоюваність препаратів організмом [1,2]. Останні досягнення ліпосомальних технологій дозволяють проводити лікування стійких до багатьох ліків злоякісних новоутворень та знизити кардіотоксичність препаратів [1]. Локалізація фармакологічного агенту у ліпідних везикулах залежить від його структури та ліпофільності, а також від складу ліпосом. Серед відомих на сьогоднішній день ліпосомальних препаратів є як ліпофільні, так і гідрофільні сполуки. Так, наприклад, доксорубіцин є амфіфільною сполукою, амфотеріцин та паклітаксел – гідрофобними, N-(фосфоноацетил)-L-аспартат – високо гідрофільною. Оскільки високо гідрофобні сполуки асоціюють з ліпідним бішаром, вони швидко досягають цитоплазматичних компонентів клітини. Цей процес супроводжується зменшенням ефективності захвату таких препаратів ліпосомами. З іншого боку, існують труднощі і при розробці ліпосомальних форм високо гідрофільних ліків. Сполуки такого типу мають обмежену біологічну доступність у місті розташування ракової пухлини. Причиною цього є їх низька проникність через мембрани, в результаті чого гідрофільні сполуки мають низьку швидкість виходу з ліпосом і досягнення ураженої тканини. Незважаючи на те, що наразі у фармакологічній практиці використовується низка ліпосомальних препаратів, важливим є удосконалення існуючих та створення нових наносистем цілеспрямованої доставки ліків до органів-мішеней. У цьому аспекті все більшу увагу привертають амілоїдні гідрогелі, на основі яких останнім часом створюються біосумісні нанопереносники [3]. З огляду на це, мета даної роботи полягала в оцінці принципової можливості створення комбінованих препаратів, які поєднували б переваги ліпосом та амілоїдних гідрогелів. За допомогою методів рівноважного діалізу, флуоресцентної спектроскопії та мікроскопії було досліджено процес інкапсуляції протипухлинного агенту доксорубіцину у мультиламелярні ліпосоми, гідрогелі фібрилярного лізоциму та комбіновані системи. Мультишарові ліпідні везикули формували методом екструзії із цвіттеріонного ліпіду фосфатидилхоліну (ФХ) та його сумішей з аніонним ліпідом кардіоліпіном (КЛ, 5 та 20 мол%) та стеролом холестерином (30 мол%). Амілоїдні фібрили отримували із катіонного білка лізоциму шляхом інкубації білка за денатуруючих умов.

При дослідженні кінетики виходу доксорубіцину з ліпосомальної суспензії у буферний розчин, найбільш ефективне утримання фармакологічного агента було виявлене для ФХ/КЛ ліпосом зі вмістом кардіоліпіну 20 мол%. Це свідчить про важливість такого параметру, як поверхневий заряд ліпідних везикул при створенні ліпосомальних форм препарату. Окрім цього, у присутності ізольованих амілоїдних гідрогелів лізоциму ефективність утримання доксорубіцину була нижчою, ніж для всіх досліджуваних типів ліпосом. Встановлено, що фібрилярний лізоцим перешкоджає зв’язуванню препарату з ліпідними везикулами, причому цей ефект був більш вираженим у слабозаряджених ліпосомах. Аналіз спектрів флуоресценції показав, що зв’язування доксорубіцину з ліпосомами та амілоїдними фібрилами супроводжується змінами флуоресцентних характеристик препарату. Отримані результати створюють підґрунтя для розробки комбінованих систем доставки фармакологічних препаратів на основі ліпосом та амілоїдних гідрогелів.

Список літератури:

1. Malam Y., Loizidou M., Seifalian A.M. Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer // Trends Pharmacol. Sci. – 2009. – Vol. 30. – P. 592–599.
2. Moghimi S.M. Stealth liposomes and long circulating nanoparticles: critical issues in pharmacokinetics, opsonization and protein-binding properties // Prog. Lipid Res. – 2003. – Vol. 42. – P. 463–478.
3. Mains J., Lamprou D.A., McIntosh L., et al. Beta-adrenoceptor antagonists affect amyloid nanostructure; amyloid hydrogels as drug delivery vehicles // Chem. Commun. – 2013. – Vol. 49. – P. 5082–5084.