

Разработка липосомальных сенсibilизаторов для фотодинамической терапии на основе этерифицированных производных хлорина e_6

¹Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

²Центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Боровляны,
Минская область, Беларусь

Введение. Результативность фотодинамической терапии (ФДТ) в решающей степени зависит от селективности накопления и характера распределения сенсibilизатора в клеточных и тканевых мишенях, поэтому поиск фотосенсibilизаторов (ФС) с оптимальными фотофизическими и фармакокинетическими характеристиками является основным направлением развития ФДТ. Нерастворимость в водных растворах этерифицированных производных хлорина e_6 (ПХл e_6), эффективных ФС для ФДТ, обуславливает необходимость использования для их введения в организм липосомальных форм (ЛФ). Вместе с тем использование ЛФ для введения ФС требует проведения дополнительных исследований, так как фотофизические и фармакокинетические характеристики препарата в этом случае зависят не только от свойств самого ФС, но и от структурных характеристик наноразмерных липидных везикул.

Цель работы. Создание и изучение стабильных липосомальных формы этерифицированных производных хлорина e_6 .

Материалы и методы. В работе использовались экструзионные липосомы, приготовленные по методу Бенгема, из димеристоилфосфатидилхолина, дипальмитоилфосфатидилхолина, а также пегилирован-

ные ЛФ с включенными ПХл e_6 - диметилловым и триметилловым эфирами хлорина e_6 (ДМЭ, ТМЭ соответственно).

Результаты. Показано, что молекулы ДМЭ и ТМЭ полностью локализованы в мембране ЛФ и располагаются в неполярном окружении углеводородной фазы в области концевых остатков жирнокислотных цепей фосфолипидов. Включение ПХл e_6 в состав липидных везикул не влияет на их фотодинамическую активность. Согласно полученным данным величины квантового выхода генерации синглетного кислорода (1O_2) ДМЭ и ТМЭ в липосомах близки к аналогичным параметрам этих ФС в спиртовых растворах.

В опытах *in vitro* на культуральных клетках лейкоэмических линий показано, что использование ЛФ ПХл e_6 значительно снижает их темповую цитотоксичность, при этом сохраняется высокий цитотоксический эффект фотодинамического воздействия этерифицированных ПХл e_6 . Введение ПХл e_6 в составе липосомальных форм обеспечивает высокую селективность окрашивания ряда опухолетрансформированных клеток в смешанных клеточных популяциях. Более высокий (в 3,5-5,2 раза) уровень накопления хлоринов в лейкозных клетках при остром миелолейкозе позволяет избирательно повреждать трансформированные клетки в краткосрочных культурах клеток костного мозга.

На экспериментальных животных методом интравитальной микроскопии проведено исследование нарушений кровообращения в сосудистой системе, сенсбилизированных Хл e_6 и его производными. Установлено, что фотозависимые изменения микроциркуляции обусловлены повреждением эндотелия сосудов. Показано, что физико-химические характеристики ФС, влияющие на процессы его распределения в крови, параметры связывания пигмента со стенками кровеносных сосудов, играют существенную роль в определении результативности фотосенсбилизированного воздействия на сосудистую систему тканей.

В экспериментах на животных с перевитой саркомой М1 установлено, что липосомальные формы ПХл e_6 могут успешно использоваться для фотосенсбилизированного повреждения солидных опухолей. Максимальная эффективность ФДТ с ДМЭ у крыс с саркомой М-1 была достигнута при внутрибрюшинном введении препарата в дозе 1,25 мг/кг и сеансе облучения с плотностью энергии 300 Дж/см², проводимом через 3 ч после введения фотосенсибилизатора (процент полного излечения животных – 86 %) [1].

Отмечена высокая устойчивость ЛФ, нагруженных ПХл e_6 . Показано отсутствие изменений их структурных и фотофизических свойств на

Республиканская конференция с международным участием, посвященная 80-летию со дня рождения Т. С. Морозкиной: ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ КАК ОСНОВА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ, Минск, 29 мая 2020 г.

протяжении хранения лиофилизированной ЛФ ДМЭ в течение 6 месяцев.

Литература

1. Каплан М.А., Зорин, В.П., Малыгина А.И., Каширцева И.В., Архипова Л.М. Оценка противоопухолевой эффективности применения диметилового эфира хлорина е₆ при фотодинамической терапии// Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – №2. – С. 8-11.