

Сравнительный анализ структурных и кинетических характеристик комплексов фотосенсибилизатора метатетрагидроксифенилхлорина с различными типами наночастиц

¹Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

²Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова БГУ, Минск, Республика Беларусь

Среди основных факторов, определяющих результативность ФДТ решающее значение имеют процессы распределения и локализации фотосенсибилизаторов (ФС) в тканях мишенях. В настоящее время имеется ограниченный арсенал средств (изменение химической структуры ФС, величина дозы и дробность введения ФС, продолжительность drug-light интервала), позволяющих модифицировать фармакокинетику и характер локализации ФС в тканях при проведении ФДТ. Дополнительные возможности в контроле процессов биораспределения ФС появляются при его введении в составе различных типов наночастиц [1]. В этом случае в качестве факторов, влияющих на связывание ФС в организме, выступают процессы взаимодействия наночастицы с различными биологическими структурами, а также скорость выхода ФС из состава наночастицы. Применение в качестве наночастиц стимулзависимых материалов, а также структур, содержащих векторные системы доставки, обеспечивает дополнительные возможности контроля процессов биораспределения ФС в организме.

Цель работы – оценка роли равновесных и кинетических характеристик комплексов фотосенсибилизатора метатетрагидроксифенилхлорина с рядом наноразмерных носителей в контроле механизмов биораспределения этого ФС в организме.

Материалы и методы. На основании результатов анализа равновесного распределения в смешанных системах проведена количественная оценка аффинности ФС к липидным везикулам различного состава, циклодекстринам, мицеллам сополимеров и конъюгатам декстрана с поли-N-изопропилакриламидом. С использованием специально разработанных флуоресцентных методов проведено сравнение скоростей

элиминации ФС из состава комплексов и связывания с биологическими структурами.

Результаты. Использование наночастиц полностью предотвращает агрегацию после введения водонерастворимого ФС в кровь. В условиях отсутствия в составе наночастиц векторных систем процессы локализации ФС в клеточных и тканевых структурах опосредованы выходом его молекул из состава комплексов и связывания с биологическими структурами, тип наночастицы не влияет на распределение молекул ФС между основными транспортными белками плазмы (альбумин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности).

Скорость процесса выхода ФС из состава комплексов с липидными везикулами, в основном, контролируется константой скорости диссоциации из липосомальных мембран и скоростью их разрушения в присутствии белков сыворотки крови. При использовании стерически стабилизированных липосом роль деструкции везикул в процессах биораспределения ФС снижается.

Механизм влияния циклодекстринов на процессы распределения в биосистемах преимущественно зависит от концентрации наночастицы. Если при высоких концентрациях циклодекстрина основной эффект связан со снижением активности ФС, то присутствие циклодекстрина в небольшой концентрации, в основном, опосредовано его влиянием на скорость диссоциации из состава белков и мембранных структур.

В случае полимерных наночастиц скорость элиминации ФС является основным параметром, контролирующим биораспределение ФС в крови. Величина данного параметра может изменяться в десятки раз в зависимости от модификации структуры полимерных мицелл вследствие действия внешних стимулов.

Заключение. Параметры равновесных и кинетических характеристик комплексов ФС с наночастицами определяют особенности их биораспределения при проведении ФДТ.

Литература

1. Yakavets I., Millard M., Zorin V. et.al. Current state of the nanoscale delivery systems for temoporfin-based photodynamic therapy: Advanced delivery strategies // Journal of Controlled Release. – 2019. – Vol. 304. – P. 268-287.