Фармакодинамика и фармакокинетика нанонейрофармакологических препаратов

Сейфулла Р.Д.
Лаборатория клинической фармакокинетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Резюме

Нанонейрофармакология представляет собой составную часть теоретической, молекулярной, экспериментальной и клинической фармакологии с учётом собственной методологии (конструирование и получение наноструктуры и загрузка её традиционными лекарствами). При снабжении наноструктур (липосомы и других) «молекулярным компасом» они направленно транспортируются, проникают через биологически мембраны и достигают поражённых органов, клеток и субклеточных структур ЦНС.

Реакционная способность (наноструктуры или наноструктуры и лекарственного препарата) при взаимодействии с биологическими молекулами определяют интенсивность первичной фармакологической реакции и последующие за ней изменения биохимических и физиологических сдвигов, определяющих механизм их эффективности в организме больного.

При создании нанофармакологических препаратов необходимо уделить особое внимание конструкции наноструктуры, степени её загрузки лекарством, определению пути введения в организм, распределению по различным органам (особенно ЦНС), клеткам и субклеточным структурам, исследованию биодоступности и других фармакокинетических параметров, а также токсичности. Фармакодинамика нанофармакологических препаратов осуществляется на животных по всем требованиям доклинических исследований. Далее следуют клинические исследования и внедрение препаратов в лечебную практику. В отличие от классических исследований, наноструктуры снабжаются «молекулярным компасом», который определяет направление транспорта нанолекарства, что имеет ряд преимуществ (значительно снижаются действующие дозы, замедляется метаболизм, увеличивается биодоступность и другие свойства).

Ключевые слова: наноструктуры, нанонейрофармакология, фармакодинамика, фармакокинетика, экспериментальные исследования, клинические исследования.

Динамика прогресса биологической науки и медицины связана с достижениями в квантовой физике, биофизике, биохимии, молекулярной биологии и молекулярной фармакологии, которая насчитывает десятки лет [2]. Это позволило получить систематические серьёзные разработки по нанотехнологиям вообще и нанонейрофармакологии в частности [1, 6–8, 11, 14–20].

Исчерпывающую информацию по нанотехнологиям даёт *Суздалев И. П.* (2008), который считает, что это область научного знания, направленная на решение технологических проблем, связанных с манипуляцией материей (атомами и молекулами) в диапазоне от 1 до 100 нанометров. При уменьшении размера изучаемого объекта до масштабов 100 нм и менее на смену классическим физическим законам взаимодействия между атомами и молекулами приходят квантовые, например, туннельные переходы и поверхностный плазменный резонанс (ППР). Система, имеющая размеры нанометрового диапазона, может быть описана с позиции термодинамики нелинейных процессов.

При рассматрении развитий нанобиотехнологий за рубежом (журнал «Российские нанотехнологии», 2008) наибольшего внимания заслуживают:

1. Дорожная карта, составленная корпорацией RAND (Research and Development USA). Американские эксперты обращают внимание на ряд приложений по нанотехнологии в биомедицине: инженерия живых тканей и регенеративная медицина; биологические наноструктуры; инкапсуляция лекарств и адресная доставка лекарств; визуализация; биофотоника; биосовместимые имплантанты; биоаналитические мембраны; молекулярные биосенсоры; биочипы и лаборатории на чипе (*lab-on-a-chip*); функциональные молекулы; переключатели; насосы; транспортные средства.
2. Дорожная карта Европейской комиссии (Nanoroadmap Medical and Health, 2006), созданная в рамках подготовки и реализации 7-й рамочной программы Европейского Союза по научно-исследовательскому и технологическому развитию. Оба документа анализируют состояние проблемы на сегодняшний день и предлагают прогноз развития нанобиотехнологий на обозримую перспективу (2015–2020 гг.). Европейские эксперты составили план наиболее важных, по их мнению, разделов нанобиотехнологий: доставка лекарств; создание

новых лекарственных средств; молекулярная визуализация; косметика; методы диагностики; хирургия, в том числе трансплантация органов и тканей; тканевая инженерия; пищевые технологии; геномика и протеомика; молекулярные биосенсоры.

Эти документы концентрируют внимание на биомедицинских аспектах новых технологий (журнал «Российские нанотехнологии», 2008).

Как видно из приведённых выше дорожных карт, одной из первых задач по нанотехнологиям как в США, так и в Европе является создание новых лекарственных форм для нанофармакологических препаратов и направленный транспорт нанолекарств к больным органам.

Основные положения и формулировки

Учитывая то, что создание новых нанофармакологических препаратов осуществляется, в ряде случаев, не специалистами — фармакологами, нами представлены имеющиеся сведения для определения приоритетных направлении исследований при создании новых нанолекарств.

Нанофармакология представляет собой составную часть теоретической, молекулярной, экспериментальной и клинической фармакологии с учётом собственной методологии: конструирование и получение наноструктуры, загрузка её традиционными лекарствами и изучение фармакологического действия наноструктуры, лекарства и комплекса наноструктуры и лекарства. При сравнении результатов статистической обработки этих трёх исследований делается заключение об эффективности нанолекарства. При снабжении наноструктуры (липосомы) «молекулярным компасом» нанолекарства направленно транспортируются, проникают через биологически мембраны клеток и субклеточных структур и взаимодействуют с рецепторами и другими молекулами (нуклеиновых кислот, белков, ферментов и других).

Реакционная способность (наноструктуры или наноструктуры и лекарственного препарата) при взаимодействии с биологическими молекулами определяет интенсивность первичной фармакологической реакции и последующие за ней изменения биохимических и физиологических сдвигов, определяющих механизм их действия в организме.

Цель исследований: теоретическая разработка, экспериментальное исследование и клиническое внедрение лекарственных средств с применением наноструктур.

Задачи исследований:

Констатация фактов действия нанофармакологических препаратов на:

1) фармакодинамику (эффекты и спектр действия нанолекарств);
2) фармакокинетику (транспорт, проницаемость гисто-гематических барьеров, клеточных мембран, биодоступность препаратов);
3) фармакогенетические свойства (индивидуальная резистентность к лекарствам, зависящая от их нанофармакокинетических параметров);
4) токсикологию новых лекарственных форм (нанофармакологических), так как сами наночастицы не всегда являются индифферентными.

На рис. 1 схематически показаны лекарства, которые могут размещаться как внутри, так и снаружи наноструктуры.

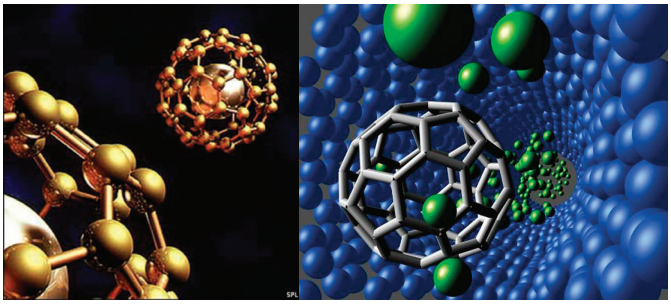


Рис. 1. Расположение лекарств в загруженных наноструктурах

Вопросы применения нанотехнологий в неврологии и фармакологии освещены нами в проблемных статьях [14, 15, 22]. Однако в последние годы появились дополнительные сведения о применении наноструктур в неврологии.

«Молекулярный компас» для направленного транспорта нанолекарств

«Молекулярным компасом» называют различные молекулярные структуры, способные определить избирательное направление движения наноструктур к поражённым клеткам в организме больного, в отличие от пассивного равномерного распределения (по органам и тканям). В зарубежной литературе обозначаются как системы направленной доставки лекарств — drug delivery systems (DDS) (рис. 2).

Нанотехнологические подходы (доставка лекарств с помощью моноклональных антител) для решения адресной доставки лекарств позволяют значительно улучшить качество жизни больных за счёт снижения побочных эффектов, а также повысить избирательность и, следовательно, эффективность лечения. При этом адресная доставка лекарств позволяет решить ряд принципиально важных проблем:

1) защитить лекарства от деградации метаболизирующими ферментами;
2) увеличить селективную абсорбцию лекарств опухолевыми клетками;

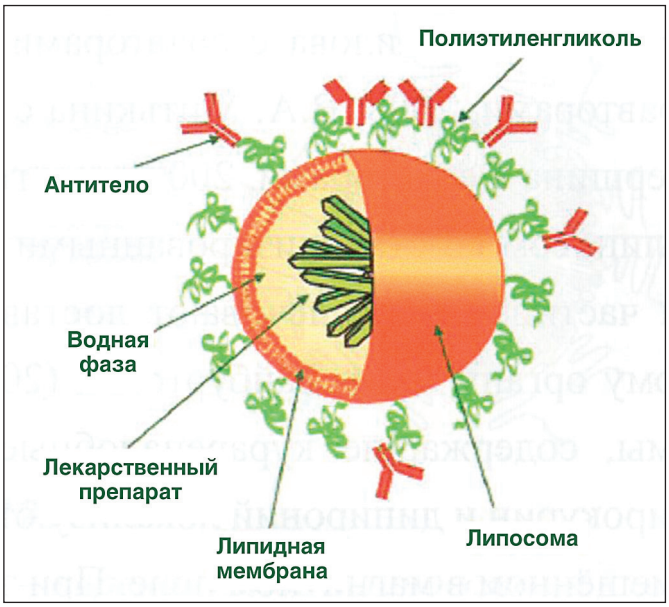


Рис. 2. Липосома, снабжённая «молекулярным компасом» (антителами, помогающими найти поражённый орган)

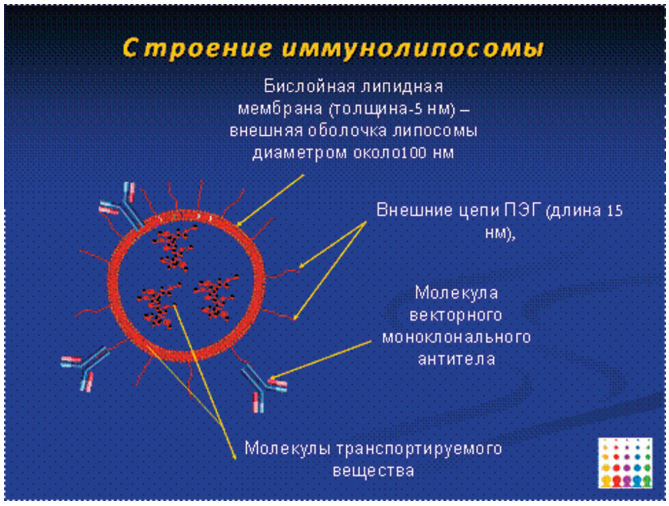


Рис. 3. Строение иммунолипосомы (по А. Ю. Барышникову)

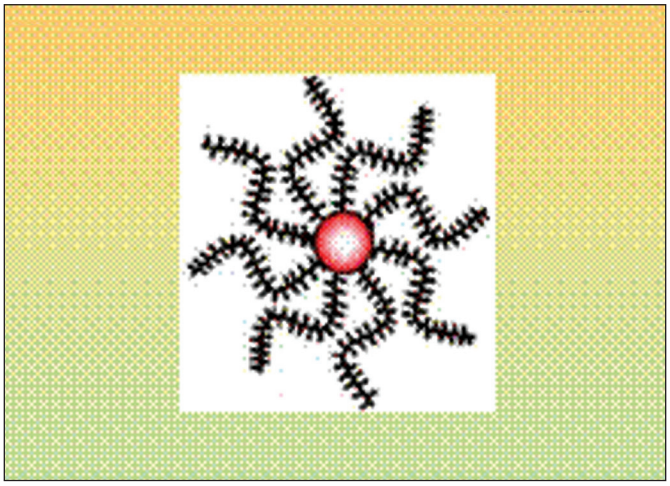


Рис. 4. Наноструктура золота, покрытая полимерными молекулами, облегчающими транспорт через гистогематические барьеры

3) контролировать фармакокинетику лекарств;
4) увеличить биодоступность лекарств внутри опухолевых клеток.

Многие раковые клетки (трансформированные) имеют на своей поверхности либо специфические рецепторы, либо продуцируют рецепторы, характерные для нетрансформированного состояния, как, например, CD19 экспрессируется на всех неопластических клетках острых лейкозах В-клеточного происхождения и при некоторых формах острых монобластных лейкозов. Число копий на поверхности может достигать 104–105 на 1 клетку. Эти свойства используются для доставки лекарств к опухолевым клеткам, предварительно коъюгируя антитела к этим рецепторам с наноструктурами (липосомами). Следовательно, при взаимодействии антиген-антитело достигается адресная доставка противоопухолевого лекарства до трансформированных клеток. Так осуществляется направленный транспорт лекарства при лечении рака простаты и других онкологических заболеваний, а также генов.

В настоящее время разработано более 200 систем адресной доставки противоопухолевых и других лекарств (пегилированные липосомы, покрытые моноспецифическими антителами, и другие) (рис. 3).

Нанотехнологии позволяют проводить микроскопически точные операции по деструкции патологических очагов. Для этого в организм вводятся наночастицы металла с фиксированными на них лекарствами и антителами (рис. 4).

При помощи специфических антител наноструктуры, выполняющих роль «молекулярного компаса» безошибочно опознают мишени для воздействия на патологически изменённые клетки, присоединятся к ним благодаря реакции антиген-антитело и разрушают их с помощью транспортируемого лекарства (антибластомные антибиотики).

Важным фактом, полученным в эксперименте, было то, что дендримеры обладают функцией направленного транспорта лекарств, уничтожающих раковые клетки. В результате самоорганизации дендримеров могут образоваться структуры дендримеросомы, которые оказались полезными для направленного транспорта лекарственных препаратов. Поперечный размер дендримеросомы показывает, что эта супрамолекулярная структура похожа на клеточную мембрану. Новые наноструктуры получены из «двуликих дендримеров», состоят из гидрофильной и гидрофобной частей молекулы (рис. 5).

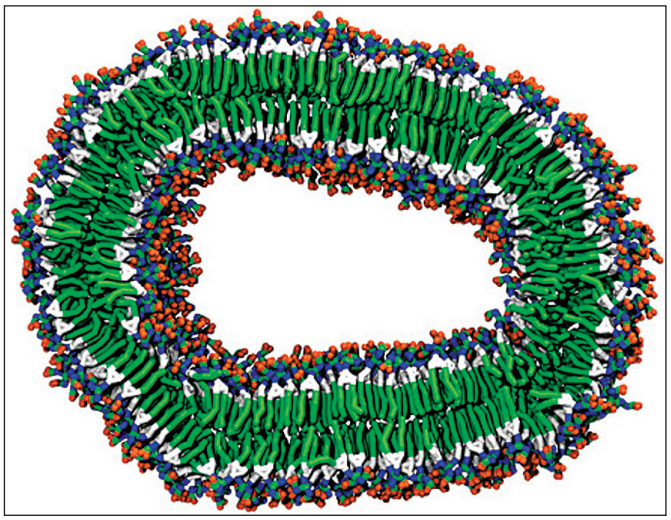


Рис. 5. Самоорганизующаяся дендримеросома, способная транспортировать лекарства

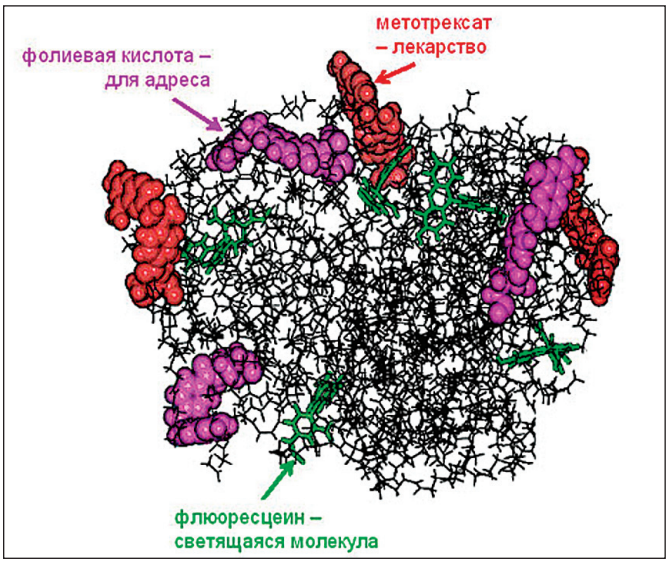


Рис. 6. Дендример, транспортирующий флуоресцеин и метотрексат

Эти двуликие дендримеры в воде, по мнению профессора *Виргил Переса* из Университета Пенсильвании, самоорганизуются в дендримеросомы, по аналогии с фосфолипидными липосомами. Дендримеросомы могут быть хозяевами для многих молекул гостей, которые транспортируются хозяевами как системами доставки лекарств, генов, контрастных агентов и других соединений. В отличие от липосом и полимеров, дендримеросомы имеют более длительный период жизни, меньшую толщину мембраны и другие позитивные свойства. Они могут образовать целое семейство супрамолекулярных систем, включая везикулы, трубки, диски и другие формы.

Раковые клетки нуждаются для деления в большом количестве фолиевой кислоты, которая избирательно прилипает к их поверхности. Исходя из этого, было сделано заключение, что если внешняя оболочка дендримеров будет содержать молекулы фолиевой кислоты, то такие дендримеры снабжаются «молекулярным компасом» (фолиевой кислотой), который помогает избирательно найти раковые клетки. С помощью этих меченых дендримеров раковые клетки можно сделать видимыми, а если к оболочке дендримеров прикрепить ещё молекулы (флуоресцеина), они светятся под ультрафиолетом. Прикрепив к внешней оболочке дендримера противораковое лекарство (метотрексат), можно не только обнаружить эти клетки, но и их убить (рис. 6).

Многие линии раковых клеток чувствительны к температуре 40°C и выше. Магнитные частицы из Fe_3O_4 можно нагреть переменным магнитным полем. Модифицируя поверхность магнитных наночастиц лютеинизирующим гормоном, рецепторы которого усиленно экспонированы на клетках рака молочной железы, получают терапевтическое средство, которое при помещении в магнитном поле будет нагреваться, поражая трансформированные клетки.

Кроме того, металлосодержащие наночастицы могут быть разогреты посредством внешнего электромагнитного поля до критической температуры, приводящей к гибели нетипичных клеток-мишеней. Процесс концентрации металлонаночастиц в патологическом очаге можно визуализировать с помощью современных лучевых методов диагностики, так как металлические структуры хорошо контрастируют ткани [24].

Соединение повреждённых нейронов при помощи наноструткур — принципиально новый подход в наноневрологии

Перспективы использования нанотехнологий и тканевой инженерии в неврологии демонстрирует работа американских учёных, которые путём инъекции вводили в спинной мозг, глаз и другие органы экспериментальных животных пептиды, выделенные из ламинина, которые способны стимулировать рост нейронов. Эти пептиды соединяются между собой путём самоорганизации в нанонити и образуют трехмерную сеть, которая «заселяется» клетками. Под влиянием этой пептидной наносети клетки быстро дифференцируются в нейроны.

К углеродным нанотрубкам (УНТ) учёные Италии и Швейцарии проявляют определённый интерес, который связан с возможностью приведения доказательств того, что они способны передавать импульс нервным клеткам [25, 28]. Учёные культивировали нервные клетки гипокампа крыс на подложках из одностенных нанотрубок. При помощи электронной микроскопии было дока-

зано, что по всей подложке разрослись нейроны, имеющие размеры и морфологию, характерную для здоровых клеток. При этом они соединились с нанотрубками в плотном контакте и с биосовместимостью. Авторам удалось продемонстрировать, что в нейронах возникли отклики на внешнюю электростимуляцию, осуществляемую через нанотрубки посредством присоединённого к подложке Ag-электрода. Было сделано заключение, что нанотрубки способствуют повышению эффективности работы мозга, так как имеет место передача через них электрического сигнала, в том числе и изолированного нейрона. Было сделано заключение, что полученные факты свидетельствуют в пользу того, что углеродные нанотрубки способны устранить некоторые неврологические заболевания и повысить эффективность работы мозга.

Как было показано, углеродные нанотрубки способствуют лечению ишемического инсульта. Главным фактором потери нервной ткани и апоптоза является генетическая активация белка каспазы-3. Эффективнее лечение включает предотвращение активации каспазы-3 либо генетическими, либо фармакологическими методами (http://www.nanotechnology.ru/node/251). Европейские учёные объединили два этих метода, используя функционализированные углеродные нанотрубки (ф-УНТ). Эти нанотрубки, приобретающие свойство растворимости при связывании их со стенками определённых молекул, способны доставлять в поражённую ишемией нервную ткань малые интерферирующие молекулы РНК, или миРНК. Научную группу возглавлял профессор *Томаззо Пиццоруссо* из Института Неврологии Национального исследовательского совета Италии и Флорентийского университета, и профессор *Костас Костарелос* из лаборатории наномедицины Лондонского университета.

Наиболее перспективным в ближайшее время профессор *Костарелос* видит использование ф-УНТ с нуклеиновыми кислотами в области выявления генов, вовлечённых в неврологическое заболевание. В дальнейшем возможно терапевтическое применение наноконструкций с миРНК для лечения различных заболеваний мозга. Профессор *Пиццоруссо* считает, что лечение головного мозга потребует векторов, способных проникать через гематоэнцефалический барьер с низкой системной токсичностью. Как считает профессор *Костарелос*, «*Наш метод применим во многих областях неврологии. Большая часть описанных нами экспериментов проведена in vivo, и все животные хорошо перенесли процедуру*».

Вполне возможно, что такие технологии позволят в будущем восполнять утраченные участки мозга или заменять патологически изменённую нервную ткань на полноценную.

Хорошо известна тесная связь ряда эндокринных и неврологических заболеваний; достаточно отметить, что сахарный диабет является составной частью «метаболического синдрома», нередко лежащего в основе цереброваскулярной патологии. Для лечения сахарного диабета предлагается принципиально новый тип сенсора на основе нанотрубок, который имплантируется под кожу и регистрирует в реальном времени изменение концентрации глюкозы в крови. Этот сенсор востребован и при разработке принципиально новой конструкции искусственной поджелудочной железы, которая представляет собой биореактор — кремниевый контейнер размером 1 см, внутри которого содержится культура клеток, выделяющих инсулин, размещённых на химически модифицированной кремниевой подложке. Стенки кремниевого контейнера пронизаны нанопорами, которые свободно пропускают глюкозу, кислород, инсулин, но не пропускают внутрь биореактора клетки иммунной системы реципиента, способные уничтожить клеточную культуру имплантанта. В настоящее время конструкция искусственной поджелудочной железы, успешно апробированная при лечении экспериментального диабета, готовится для применения в первых пилотных клинических исследованиях. На основе такой же конструкции создаются и другие искусственные эндокринные органы, например, гипофиз: для этого в биореактор помещается культура нейросекреторных клеток гипофиза.

Основные требования нанонейрофармакологии

Нанонейрофармакология предполагает применение лекарств в новых лекарственных формах — наноструктурах (рис. 7) нейротропного действия или самих наноструктур (*per se*), которые обладают явными фармакологическими свойствами корригировать функцию ЦНС (липосомы, фуллерены, дендримеры, нанокластеры, нанотрубки и др.).

При снабжении наноструктуры (липосомы) «молекулярным компасом» они направленно транспортируются, проникают через биологические мембраны и оказывают фармакологическое действие на уровне рецепторов и других биологических молекул (рис. 8).

Определённый интерес представляют работы по исследованию механизма действия нанопрепаратов и организационные мероприятия, проводимые профессором *Аляутдином Р. Н. с соавт.* с 1995 г. по настоящее время. В частности, разработана методика биохимического синтеза наночастиц металлов (Ag, Au, Cu, Zn, Co, Ni и др.). Стандартизированные наночастицы (15 нм) сохраняют свою стабильность на воздухе в течение длитель-

Рис. 7.

1. Некоторые наноструктуры (2, 3, 4) в сравнении с вирусом (1), принимающие участие в транспорте лекарственных средств в мозг.
2. Принципиальная схема загрузки наноструктур (фуллерены, нанотрубки, дендримеры, липосомы, нанокластеры, виросомы и другие) лекарств для переноса их в заданные точки организма (благодаря «молекулярному компасу» липосом — антитела, полиэтиленгликоль — ПЭГ, pH-зависимость, магнитоуправляемость, t-зависимость, комплементарность к рецептору и другие приёмы).

Рис. 8. Пути доставки лекарственных препаратов в клетку при помощи иммунолипосом (по Д.В. Соколовой с соавт.)

ного времени и могут использоваться в мицеллярных и водных растворах. При этом они приобретают высокие антимикробные, каталитические и другие полезные свойства.

Как было показано в другой серии экспериментов, транспорт прозерина в головной мозг достоверно увеличивается при помощи поли (бутил) цианоакрилатных наночастиц, покрытых полисорбатом-8, а поли (бутил)цианоакрилатные наночастицы, покрытые аполипопротеином В, аполипопротеином Е и полисорбатом-80 увеличивают транспорт деларгина через гемато-энцефалический барьер [5].

Антипаркинсоническое действие факторов роста нервов, сорбированного на поли (бутил)цианоакрилатных наночастицах, покрытых полисорбатом-80, исследовано на экспериментальных животных [6–10]. На линейных мышах моделировали паркинсонический синдром и исследовали влияние антипаркинсонического действия фактора роста нервов, сорбированного на поверхности поли (бутил)цианоакрилатных наночастиц, покрытых сурфактантом полисорбатом-80.

Симптоматика паркинсонического синдрома (показатели ригидности и повышенной локомоторной активности мышей) уменьшалась в случае воздействия фактора роста на наночастицах.

Авторы делают вывод, что эти данные свидетельствуют о том, что наночастицы способствуют доставке фактора роста нервов при системном введении.

Как видно из вышеприведённых данных, поставленные задачи в значительной степени совпадают, особенно по нанофармакологии, нанотоксикологии, нанофармации. Главной же идеей является обсуждение методологических основ нанофармакологии, а именно демонстрация возможностей использования достижений нанотехнологий в экспериментальной и клинической фармакологии с целью успешного лечения многих неврологических болезней.

Представленные результаты открывают новые возможности для разработки путей повышения эффективности антиагреганта, нивелирования негативных побочных эффектов тиклопидина у пациентов и при длительном (пожизненном) ис-

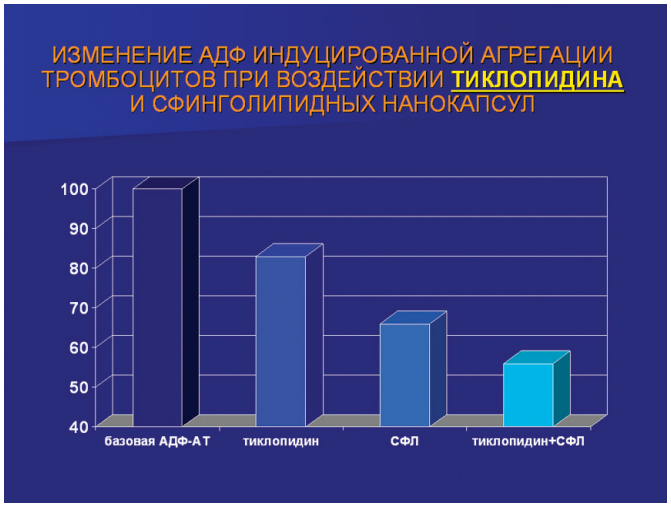


Рис. 9. Влияние тиклопидина на АДФ индуцированную агрегацию тромбоцитов

пользовании препарата в сочетании с гликосфинголипидными липосомами при лечении больных с цереброваскулярными заболеваниями и др.

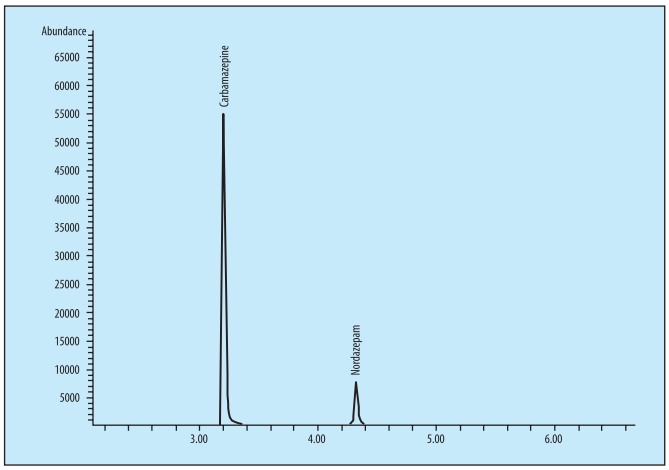
Липосомальные формы тиклопидина *in vitro* достоверно снижают агрегацию тромбоцитов человека, что имеет важное практическое значение для профилактики тромбозов и эмболий у неврологических больных, а также у лиц пожилого возраста (рис. 9) [21, 22].

Коллектив сотрудников ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН приносит глубокую благодарность зав. кафедрой биотехнологии и нанотехнологии МИТХТ академику РАМН *Швецу В. И.* и профессору *Каплуну А. П.* за консультативную и экспериментальную помощь в этой работе. Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ 09–04–13852.

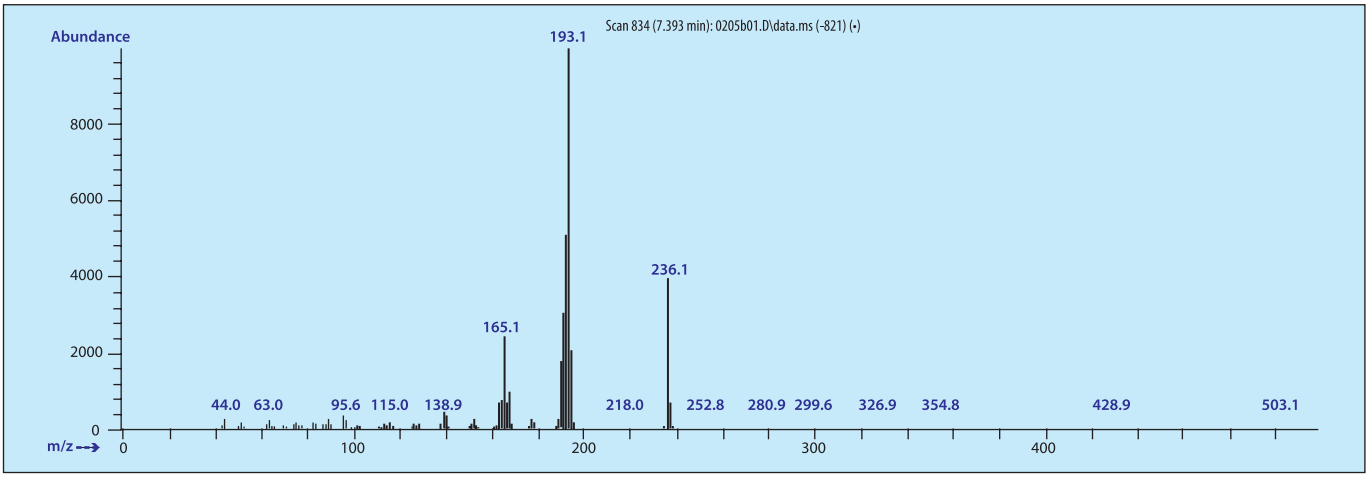
Контрольный анализ фармакокинетических исследований, включая системы транспорта лекарств, биодоступности, биоэквивалентности осуществляется методом хроматомасс-спектрометрии [14–20, 26]. С этой целью нами используются самые информативные методы анализа нанолекарств (жидкостная и газовая хроматография, хроматомасс-спектрометрия и др.). На приведённом рис. 10 показана хроматомасс-спектрометрическая характеристика наноструктурного карбамазепина.

В опубликованной нами монографии более подробно обсуждается действие различных лекарственных наноформ, включая полимерные наночастицы, фуллерены, дендримеры, нанотрубки, липосомы, хитозаны, виросомы и др. [20].

Собственный опыт [13] в области исследования стабильных гликосфинголипидных нанотрубок и липосом в качестве переносчиков лекарств показал возможность использования модели стимуляции вазомоторной активности кожи с помощью накожных аппликаций раствора нитроглицерина (эффективность нитроглицерина возрастала в 1,5 раза, если в качестве переносчика использо-



1



2

Рис. 10. Хроматограмма (1) и масс-спектр (2) нанокарбамазепина (лаборатория клинической фармакокинетики ФГБУ «НЦН» РАМН)

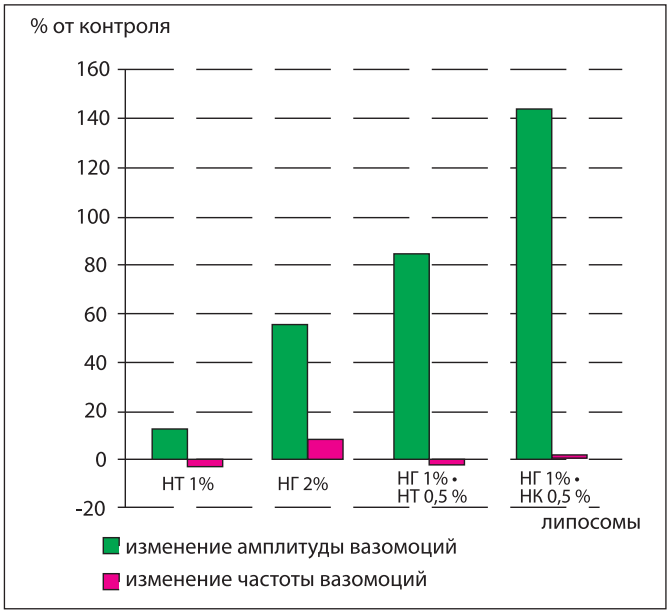


Рис. 11. Липосомальный нитроглицерин значительно изменяет амплитуду вазомоций кожи

Примечания. *НГ — нитроглицерин; НТ — нанотрубки, сформированные из гликосфинголипидов; НК — нанокапсулы, полученные из нанотрубок путём нагревания; НГ 1 % + НТ 0,5 % — нитроглицерин (1 %) в смеси с нанотрубками (0,5 %); НГ 1 % + НК 0,5 % — нитроглицерин (1 %), упакованный в нанокапсулы (0,5 %). По оси ординат — изменения частоты и амплитуды вазомоций (% от контрольного уровня).*

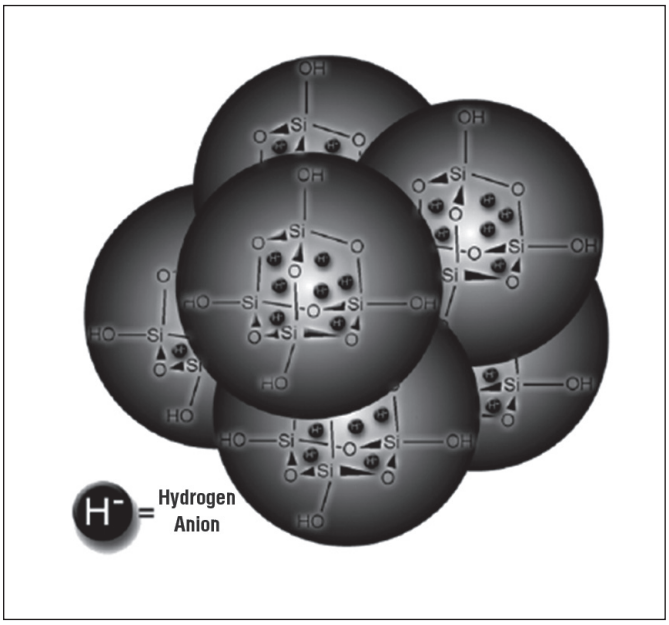


Рис. 12. Нанокластер Фланаганов, обладающий сильным антиоксидантным действием, применяемый в клинике

вали нанотрубки, и в 2,5 раза при использовании липосом) (рис. 11).

Нанокластеры Фланаганов, по нашим данным, [19] при приёме внутрь обладают антиоксидантным действием и свойством повышать работоспособность человека при экстремальной физической нагрузке, а также улучшают когнитивные функции у неврологических больных (рис. 12).

Представляет особый интерес комбинированное применение наноструктур при фотодинамической терапии, которая исследовалась японскими учеными. Как видно на рис. 13, фуллерены внедрены в структуру мембраны липосомы. При их облучении освобождается синглетный кислород, который уничтожает раковые клетки, что имеет немаловажное значение в тех случаях, когда оперативное лечение затруднительно или невозможно.

Исследование биологических эффектов водорастворимых комплексов фуллеренов C_{60} представлено в работе *Еропкина М. Ю. с соавт.* (2011 г.) [4], которые использовали *in vitro* на культуре тканей C_{60}/поливинилпирролидон (C_{60} ПВП), C_{60}/гамма-циклодекстрин (C_{60} — ЦД) и твёрдофазный C_{60}(поверхность, покрытая фуллереном). Фототоксичность названных фуллеренов определя-

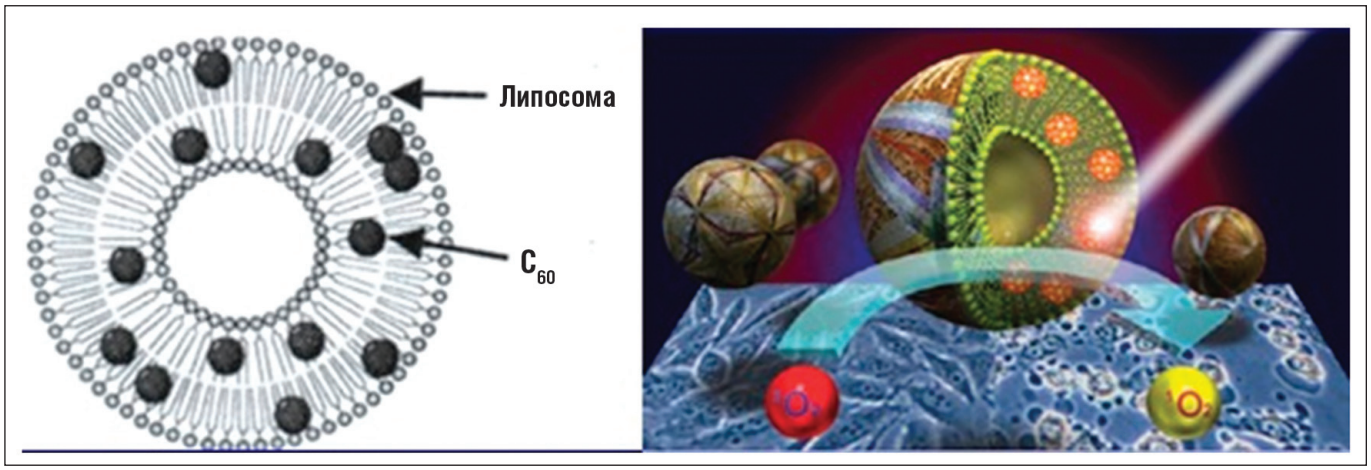


Рис. 13. Липосома с встроенными в её мембрану фуллеренами C_{60}, убивающие раковые клетки посредством синглетного кислорода [27]

Примечание. *Углеродные наноструктуры фуллеренов C_{60} (мелкие 2–5 нм), встроенные в бимолекулярную мембрану липосомы (крупную 150 нм). Связанные с липидной мембраной фуллерены C_{60} индуцируют высвобождение синглетного кислорода, убивающего раковые клетки (фотодинамическая терапия)*

лась при облучении УФА-светом и видимым светом. Было установлено, что все три разновидности фуллеренов не обладают токсичностью в темноте на тестируемых клеточных линиях. При интенсивном облучении комплекс C_{60}/ПВП достоверно защищал клетки от УФ-повреждений, в то время как C_{60}-ЦД и C_{60}, покрытый фуллереном, обладали явным цитотоксическим фотодинамическим эффектом при УФ-облучении, а также при воздействии видимым светом. Эффект облучения блокировался антиоксидантами гипоксеном и азидом натрия, что свидетельствует, по мнению авторов, о зависимости фототоксичности от активных форм кислорода, в частности $^1O_2$.

Проблема повышения биодоступности лекарственных средств методами нанофармакологии и фармакокинетика липосомальных препаратов исследовалась в лаборатории клинической фармакокинетики Научного центра неврологии РАМН с целью преодоления проблем низкой эффективности лекарственных средств [13]. Оказалось, что липосомальные формы лекарств более эффективны и менее токсичны, чем их классические аналоги, которые отличаются своими фармакокинетическими характеристиками, особенно биодоступностью.

Заключение

Таким образом, нанонейрофармакология представляет собой относительно новую науку, требующую разработки дополнительных сведений клиницистам для того, чтобы знать, когда и как применять лекарственные средства, локализованные в наноструктурах [29].

В связи с достижениями нанотехнологий и внедрением их в фармакологию появились новые показания к применению, дозам и срокам введения лекарств больным. Это предполагает изменение фармакодинамики, фармакокинетики, фармакогенетики и токсикологии новых лекарственных форм препаратов.

Учитывая то, что наноструктуры направленно транспортируют нанолекарства, защищают их от преждевременного метаболизма, повышают биодоступность, можно считать, что эта проблема в основном фармакокинетическая.

Следовательно, используя нанотехнологический подход в решении фармакологических проблем, можно качественным образом изменить медицинскую науку, тактику и стратегию лечения больных нанолекарствами.

Таким образом, можно заключить, какие преимущества имеет практическое применение наноформ лекарственных средств в области нейрофаракологии:

1) разработка лекарственных средств с адресной доставкой;
2) улучшение фармакокинетических и фармакодинамических характеристик лекарств при использовании нанотехнологий;
3) повышение эффективности при снижении действующих доз лекарств;
4) снижение токсичности лекарственных средств;
5) трансфеккция генов при нейродегенеративных заболеваниях, миопатиях Дюшенна и других с целью коррекции генетических дефектов в геноме.

С этой целью необходимы следующие научно-исследовательские работы с применением нанотехнологии в клинической неврологии.

Создание и изучение новых наносомальных седативных средств, транквилизаторов, нейролептиков, антидепрессантов, антиконвульсантов, вегетотропных средств, стимуляторов ЦНС и вегетативной нервной системы с оптимальными клинико-фармакологическими характеристиками, которые могут применяться в клинической неврологии.

Суммарный эффект нанотехнологий в фармакологии — это принципиально новый подход, который состоит из следующих составляющих компонентов:

1) лекарственные средства применяются в дозах, которые значительно меньше, чем известные фармакопейные;
2) препарат упакован или связан с мембраной наноструктуры и в таком виде достигает органа-мишени;
3) метаболическая трансформация препарата замедляется, и он оказывает более длительное и сильное действие в организме больного;
4) деградация наноструктуры происходит не сразу, а в течение определённого времени, а эффект препарата суммируется;
5) наноструктура сама по себе обладает биологической активностью, так как размер и заряд наноструктуры (липосомы, фуллерены и другие) влияют на энергию связей и взаимодействие с клеточными и молекулярными структурами;
6) фармакокинетические параметры для каждого конкретного препарата, упакованного в наноструктуры, значительно изменяются.

На основании изложенного выше можно надеяться, что в ближайшее время будут достигнуты научно-практические успехи, и многие традиционные лекарства будут заменены на более эффективные и менее токсичные нанонейрофармакологические препараты.

Литература

1. *Аляутдин Р.Н., Джинджихашвили И.А., Курахмаева К.Б., Балабаньян В.Ю., Петров В.Е., Воронина Т.А.* Направленный транспорт лекарственных веществ в мозг с помощью нанотранспортных систем // Молекулярная медицина. 2008. № 3. С. 17-24.
2. *Гусев А.И.* Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. ФИЗМАТЛИТ. М., 2009. 416 с.
3. *Джинджихашвили И.А.., Курахмаева К.Б., Хосравани М., Попова О.П., Балабаньян В.Ю., Петров В.Е., Аляутдин Р.Н.* Оценка возможности доставки ФРН в мозг в эксперименте *in vivo* // Фармация. 2008. № 5. С. 51-54.
4. *Еропкин М.Ю., Пиотровский Л.Б., Еропкина Е.М., Думпис М.А., Литасова Е.В., Киселёв О.И.* Влияние агреганого состояния и природы полимера носителя на фототоксичность фуллерена C_{60} in vitro.// Эксперим. и клинич. фармакология. 2011. Т. 74. № 1. С. 28-31.
5. *Петров В.Е., Аляутдин Р.Н.*// Бюллетень эксперим. биол. и мед. 2006. Т. 6, № 12. С. 659-662.
6. *Курахмаева К.Б., Воронина Т.А., Капица И.Г., Йорг Кройтер, Неробкова Л.Н., Середенин С.Б., Балабаньян В.Ю., Аляутдин Р.Н.* Антипаркинсоническое действие фактора роста нервов, сорбированного на полибутилцианоакрилатных наночастицах, покрытых полисорбатом-80 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. Т. 145, № 2. С. 221-224.
7. *Курахмаева К.Б., Воронина Т.А., Капица И.Г., Йорг Кройтер, Неробкова Л.Н., Балабаньян В.Ю., Аляутдин Р.Н.* Нейропротекторное действие фактора роста нервов у животных // Фармация. 2008. № 2. С. 38-40.
8. *Курахмаева К.Б., Воронина Т.А., Балабаньян В.Ю., Петров В.Е., Аляутдин Р.Н.* Изучение антипаркинсонического действия наносомального фактора роста нервов на модели МФТП-вызванного паркинсонического синдрома // Материалы научно-практической конференции «Высокие технологии в терапии и реабилитации заболеваний нервной системы». М., ММА им. И.М. Сеченова, 29-30 мая 2008 г. С. 112-113.
9. *Курахмаева К.Б., Джинджихашвили И.А., Развижина В.А., Хамди Я.М., Балабаньян В.Ю., Аляутдин Р.Н.* Наносомальный транспорт нейротропных средств в ЦНС // Сборник тезисов докладов международного форума по нанотехнологиям «Rusnanotech». М., 3-5 декабря 2008 г. С. 388.
10. *Kurakhmaeva K.B., Djindjikhashvili I.A., Petrov V.E., Balabanyan V.U., Voronina T.A., Trofimov S.S., Kreuter J., Gelperina S.E., Begley D., Alyautdin R.N.* Brain targeting of nerve growth factor using poly(butyl)cyanoacrylate nanoparticles // Journal of Drug Targeting. 2009. Vol. 17. 8. P. 564–574.
11. *Пиотровский А.Б., Киселёв О.И.* Фуллерены в биологии. Росток. СПб, 2006. 331 с.
12. *Родионов А.А., Кабанова И.А., Сейфулла Р.Д., Тимофеев А.Б.* Терапевтический лекарственный мониторинг при эпилепсии: альтернативные подходы // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2008. Т. 2, № 3; Российские нанотехнологии. 2008. Т. 3. № 3-4.
13. *Сариев А.К., Абаимов Д.А., Сейфулла Р.Д.* Проблема повышения биодоступности лекарственных средств методами нанофармакологии: фармакокинетика липосомальных препаратов // Эксп. и клин. фармакол. 2010. Т. 73. № 11. С. 34-38.
14. *Сейфулла Р.Д., Рожкова Е.А., Тимофеев А.Б. и др.* Проблемы использования нанотехнологий в фармакологии // Эксп. и клин. фармакол. 2008. Т. 71. № 1. С. 61-69.
15. *Сейфулла Р.Д., Суслина З.А., Ким Е.К., Тимофеев А.Б., Иллариошкин С.Н., Рожкова Е.А.* Перспективы применения нанотехнологий в клинической неврологии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2008. № 2. С. 35-41.
16. *Сейфулла Р.Д.* Фармакология липосомальных препаратов. М.: Глобус Континенталь, 2010. 241 с.
17. *Сейфулла Р.Д.* Классификация липосом по способам доставки лекарственных средств. В кн.: Нанотехнологии в онкологии. М., 2010. С. 63-65.
18. *Сейфулла Р.Д.* Нанофармакология не является составной частью гомеопатии // Эксп. и клин. фармакол. 2010. Т. 73, № 7. С. 40-41.
19. *Сейфулла Р.Д.* Наноантиоксиданты. М.: Onebook, 2011.
20. *Сейфулла Р.Д.* Нанотехнологии в нейрофармакологии. М.: Onebook, 2012. 352 с.
21. *Суслина З.А., Ионова В.Г., Сейфулла Р.Д., Ивашкин Е.Г., Прохоров Д.И.* Способ снижения агрегационной активности тромбоцитов in vitro. РОСПАТЕНТ. № 2009126425/15.
22. *Суслина З.А., Прохоров Д.И., Шилова А.Г., Каплун А.П., Ионова В.Г., Сейфулла Р.Д.* Влияние ацетилсалициловой кислоты в комплексе с липидными наноструктурами различного состава на агрегацию тромбоцитов // Эксп. и клин. фармакол. 2011. Т. 74. С. 31-34.
23. *Шимановский Н.Л.* Нанотехнологии в современной фармакологии // Международный мед. журнал. 2009. Т. 15. № 1. С. 131-135.
24. *Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я.* Молекулярная и нанофармакология. М.: Физматлит, 2010. 623 с.
25. *Geliot G. et al.* // Nature nanotech. 2009. Vol. 4. P. 126.
26. *Gholam A., Peyman G.A.* // Advanced Drug Delivery Reviews. 2005. Vol. 57. P. 2047-2052.
27. *Ikeda A. et al.* // Chemical Biology. 2007. Vol. 2. P. 33-40.
28. *Mazettenta et al.* // Nature nanotech. 2007. Vol. 27. P. 264.
29. *Modi G., Pillay V., Choonara E. et al.* Nanotechnological applications for the treatment of neurodegenerative disorders // Progress in Neurobiology. 2009. Vol. 88. P. 272-285.