**Функционализированные липосомальные системы для доставки антибактериальных и антифибротических препаратов**

***Сафронова А.С., Мамаева П.В., Ле-Дейген И.М., Кудряшова Е.В.***

*Студент, 6 курс специалитета*

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,*

*химический факультет, Москва, Россия*

*E-mail: milarika09@mail.ru*

Пандемия COVID-19 привела к резкому росту числа случаев фиброза легких, по природе своей близкому к идиопатическому лёгочному фиброзу, и развитию тяжелых бактериальных инфекций, в первую очередь вторичных бактериальных пневмоний. Таким образом, сегодня использование даже высокоэффективных антибактериальных и антифибротических препаратов ограничено в виду ограниченной биодоступности и тяжелых побочных эффектов. Перспективным представляется использование ингаляционных систем доставки препаратов: такой подход позволяет снизить дозировки и побочные эффекты, а также повысить приверженность пациента терапии за счет меньшей инвазивности введения. В настоящей работе предложено использование комбинированных липидно-полимерных систем доставки антибактериальных (на примере моксифлоксацина (МФ) и левофлоксацина (ЛФ)) и антифибротических (на примере пирфенидона (ПФ) и нинтендаиба (НБ)) препаратов. В качестве липидной матрицы был использован дипальматоилфосфатидилхолин (ДПФХ), мажорный фосфолипид легочного сурфактанта. В качестве второго компонента для получения смешанных липосом в работе использовался холестерин (10 % массовых) или кардиолипин (20 % массовых).

Загрузка препаратов проводилась пассивным методом путем диспергирования тонкой липидной пленки раствором лекарства в буферном растворе. Липосомы получали методом улитразвуковой обработки, после чего невключившиеся препараты отделялись методом диализа. Эффективность загрузки определяли по сигналу УФ в спектрах промывных вод. Для стабилизации и повышения мукоадгезивных свойств липосомальные формуляции покрывались маннозилированными производными хитозана.

Моксифлоксацин и левофлоксацин, несмотря на схожую структуру, обусловленную принадлежностью к одному классу, по-разному взаимодействуют с липидным бислоем. Гетероцикл МФ - основной сайт связывания с липосомами на границе липид-водная среда. В анионных липосомах электростатическое связывание МФ с кардиолипином увеличивает степень включения препарата, увеличивает температуру фазового перехода на 5-8 градусов, значимо меняя характер процесса. Включение холестерина не приводит к появлению новых сайтов связывания препарата с бислоем. Гетероцикл ЛФ экранирован метильной группой, что предположительно объясняет отсутствие интенсивных эффектов, наблюдаемых для МФ. Однако, включение холестерина меняет состояние фосфатных групп липидов, что может говорить о нахождении препарата вблизи границы липид-водная среда. Это вызывает небольшие изменения в поведении бислоя при повышении температуры.

Для ПФ наблюдается слабовыраженное взаимодействие с фосфатными группами ДПФХ. Включение холестерина в липосомы вызывает перераспределение карбонильных групп по степени гидратированности, что свидетельствует о более глубоком внедрении препарата в липидный бислой. Предположительно, имеют место стекинговые взаимодействия ПФ и холестерина. Нинтеданиб глубоко внедряется в липидный бислой, затрудняя подвижность ацильных цепей и вызывая понижение гидратации фосфатных групп уже при комнатной температуре. Включение препарата также приводит к перестройкам в липидном бислое при нагревании.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ и Правительства Москвы 21-33-70035 и программы развития МГУ (ИК-спектрометр Фурье Bruker Tensor 27).*