
ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев В.Н. с соавт. Заболеваемость сифилисом у несовершеннолетних в Кемеровской области в период 1995-2004 гг.: Терапия социально значимых заболеваний в дерматовенерологии / Сб. тез. – М., 2005. – С. 210.
2. Вислобоков А.В., Ломоносов К.М., Музалевская М.В. Сезонные колебания заболеваемости сифилисом среди сельского населения Центрального федерального Округа: Терапия социально значимых заболеваний в дерматовенерологии / Сб. тез. – М., 2005. – С. 211.
3. Здоровье населения и среда обитания. Информационный бюллетень / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М., 1993 – 2007.

ПОЛУЧЕНИЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ АНТИБИОТИКОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СИФИЛИСА

А.В. Одинец

Ставропольская государственная медицинская академия, г. Ставрополь

С момента возникновения эпидемии сифилиса и до настоящего времени идёт поиск лекарственных препаратов и методик эффективного его лечения. Значительно расширили наши представление о течении сифилитической инфекции электронно-микроскопические исследования, которыми может гордиться отечественная сифилидология [2]. Именно с их помощью установлены неизвестные ранее звенья патогенеза заболевания, доказана возможность существования и сохранения бледной трепонемы в организме больного в форме цист. Определена роль цист в обеспечении персистенции трепонем в период латентности. Установлено, что количество цист-форм, а также Л-форм, спиралевидных форм в полимембранных фагосомах нарастает при вторичном рецидивном и более поздних стадиях сифилиса. Участились случаи развития нейросифилиса, клинической и серологической резистентности, изменилось соотношение вторичного рецидивного сифилиса и свежих форм; происходит рост числа детей с врожденным и приобретенным бытовым сифилисом [3].

Эти исследования побуждают к разработке новых биотехнологий, направленных на создание адекватных методов лечения с внутриклеточной доставкой антибиотиков в различные органы и ткани организма. С этой задачей могут справиться липосомальные формы лекарственных веществ.

Известно, что компоненты бислойной мембраны липосом активно включаются в метаболические процессы, взаимодействуя с клетками макроорганизма, и вызывают изменения функционального состояния отдельных органов и систем организма [1].

Первоначально была отработана биотехнология получения липосомальных везикул из фосфолипидов головного мозга свиньи. Тех-

нология получения комплекса фосфолипидов из головного мозга свиньи включает гомогенизацию, обезвоживание и экстракцию исходного сырья ацетоном, экстракцию осадка смесью хлороформа с этанолом, отделение липидной фазы и выделение из нее фосфолипидов добавлением ацетона в соотношении с экстрактом 1,5 – 2,0:1. Фосфолипиды и холестерин оказались пригодны при конструировании различными способами липосом, содержащих антибиотики, используемые для лечения сифилиса.

Установлена коррелятивная связь между методом иммобилизации антибиотиков в липосомы и уровнем его включения в них. Из фосфолипидов и холестерина головного мозга свиньи, куда для стабилизации мембран липидных везикул добавляли -токоферол методом «обращения фаз», получены липосомы размером 100-850 нм и внутренним объёмом 9 л/моль липида. Последующую иммобилизацию натриевой соли бензилпенициллина и экстенциллина во внутренний объём липосом осуществляли методом «замораживания-оттаивания». В процессе многократно повторяющихся циклов замораживания фосфолипидных дисперсий с последующим оттаиванием происходит формирование липосом с высоким процентом включения инкапсулируемых антибиотиков (72-86%).

При лечении экспериментального первичного сифилиса клинические проявления заболевания начинали нивелироваться с рубцеванием шанкров, на месте которых через 30 дней оставалась лишь пигментация. Введение по тем же схемам липосомальных антибиотиков в половинных дозах через 15 дней приводило к полной ликвидации всех клинических проявлений экспериментального первичного сифилиса.

Лечение антибиотиками экспериментального вторичного сифилиса, начатое спустя 3 месяца от момента заражения кроликов на фоне выраженных клинических проявлений, обеспечивало к 30-м суткам негативацию клинических проявлений, сопровождающихся регрессом папулёзных высыпаний на половых органах, корнях ушей и лапах, паренхиматозным кератитом, полиаденитом, которые полностью исчезали через 60 дней после начала лечения. Липосомальные антибиотики, вводимые экспериментальным животным по тем же схемам, но в половинных дозах, обеспечивали полное исчезновение клинических проявлений к 30-м суткам.

Таким образом, при лечении экспериментальной сифилитической инфекции показана высокая эффективность липосомальных форм экстенциллина и натриевой соли бензилпенициллина. Причём, применение второго препарата позволило добиться регресса клинических проявлений при первичном сифилисе через 15 дней после начала лечения и при вторичном сифилисе через 30 дней после начала лечения.

Получены результаты наблюдения за серологическими показателями течения сифилитической инфекции у кроликов. При введении

липосомальных форм антибиотиков негитивация МР и РПГА проходила в два раза быстрее, чем при использовании свободной формы антибиотиков, а количество животных с полной негитивацией серологических реакций достигало 100% при применении липосомальной формы натриевой соли бензилпенициллина через 60 дней после начала лечения. Интактные антибиотики и липосомальный экстенциллин достигали такого эффекта лишь в 60-70 и 90% случаев соответственно. Даже удвоенная курсовая доза свободных антибиотиков не обеспечивала аналогичных результатов лечения.

Введение терапевтической дозы свободных форм антибиотиков подопытным животным сопровождалось резким венозным полнокровием сосудов и альтерацией, преимущественно в печени, наблюдавшиеся в других исследуемых органах реактивные процессы можно расценивать как признаки адаптационно-приспособительных механизмов, граничащих с декомпенсацией. Изучение патоморфологических изменений при сочетанном введении животным свободных антибиотиков с интактными липосомами свидетельствовало о существенном повышении терапевтического эффекта. Вероятно, это связано с тем, что интактные липосомальные везикулы действуют как неспецифические иммуномодуляторы в макроорганизме.

При использовании липосомального пенициллина патоморфологические изменения носили менее выраженный характер. Причём у животных, получавших лечение бензатин-бензилпенициллином, изменения были более деструктивные, чем у животных, получавших бензилпенициллина натриевую соль.

Разработанные схемы оптимального лечения сифилитической инфекции, заключающиеся в снижении курсовой дозы разработанных препаратов в два раза по сравнению с традиционной, позволяют получить экономический эффект в государственном масштабе.

В целом, полученные результаты открывают широкие возможности для последующих клинических исследований. Липосомальные лекарственные формы, проникая внутриклеточно, где остаются персистирующие атипичные формы бледных трепонем, будут способствовать санации макроорганизма, снижая уровень заболеваемости сифилисом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефременко В.И. Липосомы (получение, свойства, аспекты применения в биологии и медицине). – Ставрополь, 1999. – 236 с.
2. Овчинников Н.М., Делекторский В.В. Ультраструктура возбудителей венерических заболеваний и её клиническое значение. – М., 1986. – 224 с.
3. Онищенко Г.Г., Монисов А.А., Гульченко Л.П. // Журн. микробиол. – 1999. – №4. – С. 14-17.