

Liposomes as a remedy of targeted drug delivery

Inna Lych, Irina Voloshina, Anastasiya Peklo

National University of food technologies, Kyiv, Ukraine

Keywords:

Nanoparticle
Liposome
Immunoliposome
Antibiotic

ABSTRACT

Often drugs poorly absorbed in the body because the body's immune system to prevent the spread of foreign pathogens. Nanotechnology can resist this at the molecular level and, thus, increase the effectiveness of treatment.

Liposomes as nanoparticles act as drug delivery to the target-organ. Liposomes have an empty space that can be filled either – what substances – antibiotics, hormones, enzymes, vitamins, vaccines, substances metabolic action, etc. Liposomes as compared to other dosage forms have many advantages: a unique ability to delivery the drug into the cell, biocompatibility, no allergic reactions, bioavailability, etc. The use of liposomes for topical treatment of several diseases including malignant tumors and intracellular infections, including malignant tumors and intracellular infections when optimizing potent drugs is crucial to increase their efficiency and improve the quality of life.

Article history:

Received 15.07.2013
Received in revised form
29.08.2013
Accepted 3.09.2013

Corresponding author:

Inna Lich
E-mail:
tinna78@mail.ru

УДК 616:612.017.1; 615.45;

Ліпосоми як засоби адресної доставки лікарських засобів

Інна Лич, Ірина Волошина, Анастасія Пекло

Національний університет харчових технологій, Київ, Україна

Поширений у сучасній науковій літературі термін «Нанотехнології» вперше запропонований у 1974 р. японським вченим N. Taniguchi, хоча історія цієї галузі почалася з 1959 р., коли лауреат Нобелівської премії Richard Feynman виступив на зустрічі Американського Фізичного Товариства у Каліфорнійському технологічному інституті з доповіддю «Там, внизу, ще багато місця». Це було першим кроком до проведення науково-практичних досліджень в масштабі нанорозмірів. До наночастинок слід відносити об'єкти з розмірами від 1 до 100 нм. Слід наголосити, що вивченням властивостей малих частинок вчені займалися раніше, не називаючи їх нанорозмірними [1,2].

На сьогодні розроблено велику кількість технологій для лікування різноманітних захворювань. Але, на жаль, більшість з них не є настільки ефективними, як це необхідно. Багато лікарських засобів погано засвоюються, оскільки імунна система

запобігає поширенню чужорідних елементів по крові. Нанотехнології дозволяють протистояти цьому на молекулярному рівні і тим самим збільшити ефективність лікування. Одна з важливих властивостей наночастинок – спрямована доставка лікарського засобу до органу мішені. На відміну від звичайного введення лікарської речовини, спрямована доставка дозволяє знизити дозу ліків і мінімізувати їх вплив на інші клітини [7].

За останні декілька років цілий ряд природних біомолекул були досліджені з метою вивчення можливості створення на їх основі наночастинок які будуть слугувати носіями для транспорту лікарського засобу [3, 12]. Деякі наноструктури, як біогенного (вірусні частинки, капсиди), так і не біогенного походження мають форму контейнера, що зумовлює їхнє застосування як засобів доставки терапевтичних чи діагностичних компонентів (у тому числі й інших наночастинок) до цільових клітин або органів. Специфічність доставки наноструктур до цільових клітин визначається використанням специфічних антитіл, рецепторів або лігандів [7].

Прикріплений до клітини-мішені вектор з ліками може бути захоплений клітиною шляхом ендоцитозу або шляхом злиття мембрани вектора (ліпосоми) з мембраною клітини. У будь-якому випадку ліки доставляються всередину клітини і за допомогою спеціальних прийомів можуть бути направлені в ядро, мітохондрії, ендоплазматичний ретикулум та інші органели. Концепція внутрішньоклітинної доставки ліків знаходиться в стадії активної розробки. Для її практичної реалізації важливими є знання про сигнальні послідовності білків, за допомогою яких вони направляються в різні клітинні структури. Важливими є знання про моторні білки клітини, які спрямовано переміщують певні вантажі на великі відстані всередині клітин і можуть бути використані для доставки лікарських речовин, генів і терапевтичних наночастинок [4, 5, 6].

Найчастіше для адресної доставки застосовують такі наночастинок: альбумін, ліпосоми, поліетиленглікольвмісні структури, фулерени, дендримери, хітозан, нанотрубки тощо. Використання біозон'югованих наночастинок дає змогу селективно діяти на пухлинні клітини, вивільняти та накопичувати лікарські засоби у необхідних місцях. Перспективним для доставки лікарських засобів є використання як ліпідних везикул нанодіапазону що отримали назву "ліпосоми" [8].

Ліпосоми – це сферичні ліпідні везикули, для побудови яких найчастіше використовують різноманітні лецитини (фосатидилхоліни), фосфатидилсерини і фосфатилілетаноламіни, що мають відносно невеликі гідрофільні «голівки», утворенні фосфогліцериновими важкими ефірними групами, та довгі гідрофобні «хвости», утворені протяжними вуглеводневими залишками жирних кислот. До складу ліпосом зазвичай включають холестерин, якому деяку амфільність надає наявність гідроксильної групи, що приєднана до об'ємної гідрофобної молекули цього стероїдного компонента майже усіх природних біологічних мембран (рис. 1.) [9, 15].

Порожній простір усередині ліпосоми

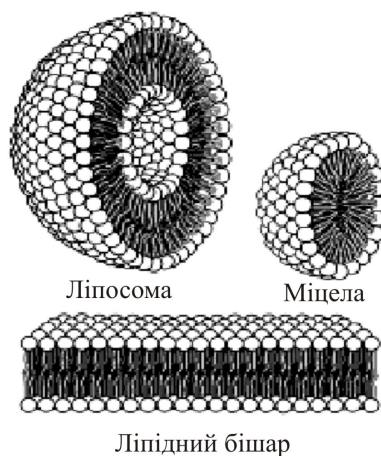


Рис. 1. Будова ліпосоми

може бути заповнений будь-якими речовинами. Саме цю здатність ліпосом включати самі різні речовини практично без обмежень відносно їх хімічної природи, властивостей і розміру молекул дала унікальну можливість для вирішення багатьох медичних проблем. Круг речовин, що включаються в ліпосоми, надзвичайно широкий – від неорганічних іонів і низькомолекулярних органічних сполук, великих білків і нуклеїнових кислот до широкого кола фармакологічно активних речовин [10].

Ліпосоми можна заповнити антибіотиками, гормонами, ферментами, імуномодуляторами, цитостатиками, противірусними і протигрибковими засобами, вітамінами, вакцинами, речовинами метаболічної дії і навіть генетичним матеріалом [11].

З використанням ліпосом можна здійснювати спрямовану доставку трансгенів і інших біологічно активних молекул, засновану на створенні кон'югатів ліпосом з антитілами або іншими лігандами. Конструкція, що включає моноклональні антитіла, або Fab-фрагменти моноклональних антитіл, отримала назву імуноліпосома (рис. 2) [16].

Відмінність фосфоліпідного складу біологічних мембран, що належать еукаріотам і прокаріотам, демонструють можливість диференційованого вибору відповідного фосфоліпиду для створення ліпосомальних засобів

При вузьконаправленому розгляді об'єкту вибору з мікробіологічних позицій можливо два підходи. Якщо ставиться задача створення антимікробного препарату для лікування інфекцій із внутрішньоклітинною локалізацією збудника, то переважний вибір пов'язаний з особливостями фосфоліпідного складу ураженої тканини-мішені. При створенні препаратів проти мікроорганізмів, для яких не характерне внутрішньоклітинне розташування, вибір фосфоліпідів може визначитися специфікою фосфоліпідного складу їх власних мембранних структур.

Розглядаючи способи взаємодії ліпосом із клітиною-мішенню, варто підкреслити, що подібність ліпідних оболонок з біомембранами принциповим образом є теоретичною основою їхнього контакту. У теперішній час відомі різні механізми взаємодії ліпосом з клітиною, основними з яких є ендцитоз, адсорбція, злиття ліпосомної мембрани з клітинною, проникнення ліпосоми через пори клітинної мембрани, контактний лізис та обмін ліпідами. Жоден з механізмів не виключає іншого і, як правило, всі ці шляхи поєднуються. Дія ліків багато в чому залежить від того, який з механізмів буде переважати. Так, ендцитоз ліпосом забезпечує попадання ліків у лізосомальний апарат клітини, а злиття – вихід внутрішнього вмісту в цитоплазму. При злитті ліпосоми можуть модифікувати мембрану,

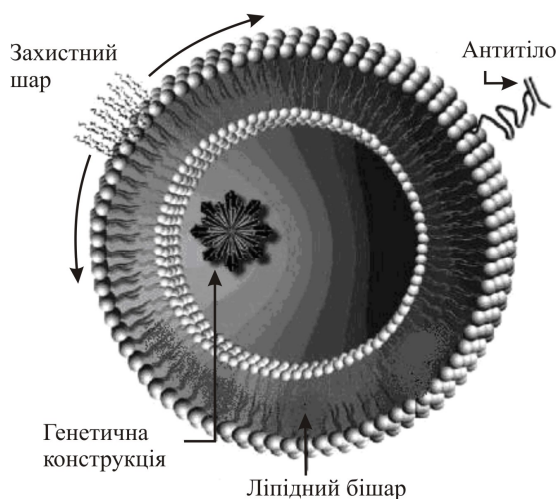


Рис. 2. Імуноліпосома

змінюючи її ліпідний склад, та виступати як носії чужих мембранних білків у інтактні клітини.

Взаємодія ліпосом з клітиною залежить від багатьох чинників – властивостей мембрани, типу клітин, температури, наявності або відсутності сироватки. Одним із головних факторів є ліпідний склад ліпосом, який визначає такі їх характеристики, як заряд та температура фазового переходу.

На сьогодні описані безліч методів одержання різних типів ліпосом, основними з яких є методи: озвучування, інжекції, екструзії, підлугування водних суспензій, диспергування плівок фосfolіпідів, видалення органічного розчинника, детергентів тощо.

Однією з важливих характеристик ліпосом, що дає можливість їх використання як контейнерів для ліків, є стабільність. У системі кровообігу вона залежить від багатьох факторів: ліполітичної активності плазми або поверхні клітин крові, обміну або переносу ліпідів мембрани ліпосоми на компоненти плазми та мембрани клітини крові, взаємодії з компонентами плазми тощо. У шлунково-кишковому тракті стабільність ліпосом за наявності хелатних солей і панкреатичних ліпаз забезпечується використанням ліпідів з високою температурою фазового переходу.

Надходження ліпосом в певні органи є перспективною і досі не вирішеною проблемою. Практично незалежно від способу введення відбувається захоплення ліпосом ретикуло-ендотеліальною системою (РЕС). При внутрішньо венному введенні більша їх частина потрапляє в печінку (насамперед до купферовських клітин), менша в селезінку. Крім того невелика кількість ліпосом потрапляє в нирки, легені, шлунок, мозок тощо. Місцеві ін'єкції призводять до накопичення достатньо високої кількості ліпосом у регіональних лімфатичних вузлах.

Збільшити час циркуляції ліпосом у крові та підвищити їх зв'язування з органом-мішенню можна блокуванням РЕС порожніми ліпосомами. Але такий підхід може виявитись не придатним для клінічного використання через можливий токсичний вплив при введенні великої кількості ліпосом.

Важливим кроком стала модифікація поверхні ліпосом полімерами з гнучким гідрофільним ланцюгом, найчастіше поліетиленгліколем (ПЕГ). Такі ліпосоми отримали назву «стерично стабілізовані». Для ПЕГ-ліпосом характерним є збільшення часу циркуляції в системі кровообігу то стабільність. Механізм дії ПЕГ досі залишається не зовсім зрозумілим. Імовірно, важливу роль відіграє електростатична взаємодія і гідрофільність ПЕГ-ліпосом. Гнучкі молекули полімеру створюють у примембранній ділянці підвищений осмотичний тиск, який перешкоджає зв'язуванню опсонинів з поверхнею ліпосом, відповідно, значно зменшується їх захоплення макрофагами. Таким чином ліпосоми уникають РЕС. Однак не зважаючи на численні препарати, що розробляються з використанням ПЕГ-ліпосом, дослідження їх дії ще триває. Так, отримано данні, що при щотижневих введеннях малих доз ліпосом, які містять ПЕГ-фосфатидилетаноламін, утворюються імуноглобуліни класу G проти ПЕГ, що може призвести до збільшення витоку лікарського препарату, активації фагоцитозу та зменшення часу активації [14].

Для отримання ліпосом відомі різні способи. Так, наприклад, вони можуть бути отримані способом дегідратації/регідратації, відповідно до якого ліпідні розчиняють в органічному розчиннику, такому як хлороформ, дихлорметан або спирт, такий як метанол чи етанол. Потім розчин висушують з використанням, наприклад, роторного випарника, після чого на стінці випарної колби утворюється плівка ліпідів. Додавання до сухої плівки води або водного розчину, такого як буфер, призводить до утворення

багатoshарових ліпосом. Утворенням саме цього продукту завершується перша стадія утворення везикул з використанням різних методик. Подальша обробка може призводити до дегідратації/регідратації везикул (ДРВ).



Рис. 3. Етапи при отриманні ліпосомальних форм лікарських препаратів

Згідно з даною схемою технологія виробництва ліпосом включає наступні основні критичні стадії:

1. Отримання субстанції ліпідів (клас чистоти С).
2. Отримання ліпідної плівки (клас чистоти В).
3. Процес гомогенізації ліпідної емульсії і включення лікарського засобу (клас чистоти В).
4. Відділення не включеного лікарського засобу (клас чистоти В).
5. Освітлювальна і стерилізуюча фільтрація (клас чистоти В).
6. Розлив препарату (клас чистоти А).
7. Ліофілізація препарату (клас чистоти А).
8. Контроль готового продукту.
9. Вивчення стабільності і режим зберігання.

Ліпосоми мають величезну кількість переваг в порівнянні з іншими лікарськими формами. Найбільш значимі з них:

1. *Унікальна здатність доставки лікарських препаратів всередину клітин.* Форми взаємодії ліпосом з клітинами можуть бути самими різними, найбільш проста: ліпосоми адсорбуються (прикріплюються) на поверхні клітини. Процес на цьому може закінчитися, а може піти далі: за певних умов клітина може поглинути ліпосому (цей процес "заковтування" називається ендоцитоз), і тоді разом з нею всередину клітини потрапляють речовини, що знаходяться усередині ліпосоми (внутрішньоклітинна доставка). Нарешті, вони можуть злитися з мембранами клітин і стати їх частиною. При цьому властивості клітинних мембран можуть змінюватися: наприклад, їх в'язкість і проникність, величина електричного заряду. Може також збільшуватися або зменшуватися кількість каналів, що проходять через мембрани. Таким чином, завдяки ліпосомам з'явився новий спосіб спрямованого впливу на клітину, який називається мембранною інженерією.
2. *Біосумісність:* спорідненість з мембранам клітин за хімічним складом. З точки зору біологічної сумісності ліпосоми ідеальні як переносники лікарських засобів, оскільки їх мембрана складається з природних фосфоліпідів, що складає від 20 до 80 % її маси.
3. *Відсутність алергічних реакцій:* ліпосоми, позбавлені властивостей антигена, надійно приховують свій "вантаж" від контакту з імунною системою і, відповідно, не викликають антигенної стимуляції.
4. *Захист лікарського засобу від деградації в організмі.* Як вже відзначалося, ліпосоми виступають своєрідним контейнером, надійно захищаючи свій вміст від ушкоджувальної дії зовнішніх чинників, зокрема від руйнування в шлунково-кишковому тракті, що забезпечує доставку засобу до місця призначення і продовження часу його дії.
5. Як виявилось, ці чудо – бульбашки мають унікальну здатність змінювати свою форму і розмір залежно від оточення. Пластичні мембранні сфери, що мають мікроскопічні розміри, легко проникають в міжклітинні проміжки і успішно обходять товщу епідермісу. Властивості ліпосом і їх поведінка визначаються, передусім, наявністю у них замкнутої мембранної оболонки. Незважаючи на молекулярну товщину (близько 4 нм), ліпідний бішар відрізняється винятковою механічною міцністю і гнучкістю. У рідкокристалічному стані бішару його компоненти мають високу молекулярну рухливість, так що в цілому мембрана поводить як досить рідка, текуча фаза, в якій відбувається броунівський рух молекул, ліпідів. Завдяки цьому ліпосоми зберігають цілісність при різних ушкоджувальних діях, а їх мембрана має здатність до самолікування структурних дефектів, що виникають в ній. В той же час гнучкість бішару і його плинність надають ліпосомам високу пластичність. Так, ліпосоми міняють розміри і форму у відповідь на зміну осмотичної концентрації зовнішнього водного розчину. При сильному осмотичному стресі цілісність бішару може порушитися, й ліпосоми можуть роздібитися на частки меншого розміру.
6. *Зміна фармакокінетики лікарських засобів і підвищення терапевтичної ефективності.* Ця властивість безпосередньо пов'язана з попередньою. Відомо, що в багатьох випадках лікарський засіб при введенні в організм може швидко втрачати активність під дією інактивуючих агентів. Включення таких препаратів в ліпосоми значно підвищує їх терапевтичну ефективність, оскільки, з одного

боку, засіб, що знаходиться в ліпосомі, захищений її мембраною від дії несприятливих чинників, у тому числі ферментів, що збільшує ефективність препаратів, схильних до біодеструкції у біологічних рідинах, а з іншої – та ж мембрана не дозволяє токсичному препарату перевищити допустиму концентрацію у біологічних рідинах організму. Ліпосома в даному випадку грає роль сховища, з якого препарат вивільняється поступово, в потрібних дозах і впродовж необхідного проміжку часу.

7. *Зниження загальнотоксичної дії на організм: захист клітин від токсичної дії ліків, що вміщені в ліпосоми.* Відомо, що розмір наночасток більше діаметру пор капілярів і об'єм їх розподілу обмежується областю введення. При внутрішньовенному введенні ліпосоми не виходять за межі кровотоку, тобто погано проникають в органи і тканини. Відповідно, різко знижується токсична дія субстанції, що асоціюється з наночастками. Окрім цього, не секрет, що багато лікарських засобів мають низький терапевтичний індекс. Це означає, що концентрація, в якій вони мають лікувальну дію, мало відрізняється від концентрації, при якій препарат стає токсичним. Той факт, що ліпосоми не затримуються такими органами, як серце, нирки, мозок, а також клітинами нервової системи, дозволяє за рахунок використання ліпосомних лікарських форм значно знизити кардіотоксичність, нефротоксичність і нейротоксичність цінних препаратів, вживаних для лікування захворювань.
8. *Здатність до біодеградації.* Ліпосоми порівняно легко руйнуються в організмі, вивільняючи доставлені речовини.
9. *Ефект пасивного націлювання:* спрямована доставка і накопичення ліків у вогнища запалення, пухлинах і інших патологічно змінених областях. Цьому сприяє проникнення ліпосом через пори капілярів в уражені області, оскільки судини мікроциркуляторного русла в "гарячих" точках перфоровані, що створює умови для виходу цих наночасток за їх межі. У нормі цього не відбувається, оскільки розміри ліпосом більші, ніж пори капілярів, за рахунок чого вони утримуються в порожнині судин і не виходять за їх межі [12].

Привертає увагу такий напрямок як вакцинація. Ліпосоми мають виразні адювантні властивості, тобто здатні підсилювати імунну відповідь на заданий імуноген. Ліпосомні вакцини забезпечують стимуляцію не лише гуморального, а й клітинного імунітету, при цьому є характерним переключенням від Th-2 до Th-1 типу відповіді із виразною продукцією інтерферону γ та активацію CD-8+ -клітин [13].

Одна з переваг ліпосом – можливість доставки до імунокомпетентних клітин одночасно антигенів та імуностимуляторів, що може значно посилити імунну відповідь.

Імунна відповідь також визначається шляхами введення вакцини в організм. Потужна імунна відповідь може бути отримана при внутрішньоочеревинній і підшкірній імунізації. Можливе також пероральне введення (при інтраназальній імунізації забезпечується системна імунна відповідь).

Не залишається без уваги і косметика. Одним з основних факторів, що визначають ефективність дії лікарських косметичних препаратів є ступінь проникнення активних інгредієнтів в органи і тканини, зокрема в шкіру. Для підвищення надходження активних речовин в шкіру розроблені специфічні транспортні системи, одними з яких є ліпосоми.

В даний час в асортименті ліпосомної косметичної продукції є креми для щоденного догляду за шкірою, креми, що запобігають її старінню, засоби для догляду за шкірою після гоління, сонцезахисні креми, засоби для засмаги, тощо. Основу всіх цих препаратів становить водна дисперсія ліпосом, як правило, багат шарових, які завдяки здатності утримувати воду є прекрасним зволожуючим агентом. Для посилення корисних ефектів в рецептуру вводять добавки різних біологічно активних речовин, таких як вітаміни, білкові екстракти, фруктові кислоти, тощо.

Основною перевагою ліпосом – є повна проникність діючих речовин у глибокі шари епідермісу і дерми в повному обсязі, що дає можливість знизити їх концентрацію та взаємодію з білками шкіри і ліпідами клітинних мембран, транспортування діючої речовини безпосередньо всередину клітини та здатність знижувати роздратування, викликаного деякими косметичними інгредієнтами (наприклад, консервантами).

Ліпосомальна косметика досить широко представлена як на зарубіжному, так і на Російському ринку. Засновниками ліпосомальної косметики вважаються такі відомі французькі компанії, як *Christian Dior* та *L'Oréal*. Ще одна французька компанія *Academie* розробила нову серію препаратів для корекції фігури, в якій проникнення БАД для схуднення забезпечується поліпшеною системою доставки на основі ліпосомальних технологій – сферулентів, що представляють собою багат шарові ліпосоми. Науково-дослідний центр Швейцарської фірми *Milad Opiz* включив до складу багатьох засобів професійної косметики ліпосоми як засобу для доставки активних компонентів.

У Росії найбільш відомими компаніями, що виробляють транспортні системи для доставки косметичних препаратів є: лабораторія «Низар» (м. Москва), НВО «Пульс» (м. Ставрополь), ГНЦ ВБ "Вектор" (м. Новосибірськ) і ВАТ «АртЛайф» (м. Томськ). Ліпосоми, які пропонують використовувати в якості компонентів в косметичній промисловості, розрізняються складом ліпідів і розміром, а також біодобавками. Часто їх торгова назва співзвучна назві фірми-виробника, наприклад, ровісоми (*Rovi*, Німеччина), драгосоми (*Dragoso*, Австрія), нізасоми («Низар», Росія) або назвою серії продукції «альпосоми» із серії косметики «Альпіка» (НВО « Пульс », Росія). Але зустрічаються й інші варіанти, наприклад, сферосоми, дермасоми, ніосоми тощо.

Також у теперішній час ліпосоми використовують і у харчовій промисловості. Здатність ліпосом солюбілізувати речовини у воді, захищати їх від несприятливих факторів середовища і вивільняти ці речовини в потрібний час і передбачуваним чином може бути використана в технологічних процесах харчової промисловості.

Так, в сироварінні використання ферментів у ліпосомальній формі дало змогу скоротити час дозрівання сиру на 30-50 %. Крім того, завдяки більшій дисперсності ліпосомальних препаратів значно покращилися смакові якості сиру і його консистенція.

Хлібобулочні і кондитерські вироби, що містять ліпосоми, які добре утримують вологу, не черствіють і тривалий час зберігають товарний вигляд. Додавання ліпосом в дріжджове тісто захищає клітини дріжджів від загибелі при заморожуванні. Включення в ліпосоми смакових і ароматичних добавок також покращує споживчі властивості кондитерських виробів.

Таким чином, біологічні властивості ліпосом забезпечують дуже широкий діапазон їх використання в медицині, косметичній та харчовій промисловості.

Література

1. Цимбалюк В.І., Чекман І.С., Кремець К.Г. Перспективи використання нанотехнологій в нейрохірургії / Український нейрохірургічний журнал – 2011. – №2. – С. 4 – 7.
2. Чекман І.С. Нанонаука: історичний аспект, перспективи досліджень / Український медичний часопис. – 2009. – №3 (71). – С. 86 – 91.
3. Дубовий Д.В. Адресна доставка і транспорт ліків за допомогою нанотехнологій / Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2010. – №3. – С. 34 – 35.
4. Чекман І.С. Науково-практичні аспекти наномедицини / Сучасні інфекції. – 2010. – №4. – С. 16 – 26.
5. Чекман І.С. Нанонаука в Україні: до проблеми дослідження / Сучасні проблеми токсикології. – 2011. – №1 – 2. – С. 16 – 21.
6. Чекман І.С., Загородний М.І. Наномедицина, нанофармакологія: фармакотерапевтичний аспект / Галицький лікарський вісник. – 2011. – №2. Т.18 – С. 159 – 165.
7. Чекман І.С., Полова Ж. М., Гребельник А. І. Наночастинки у лікарських формах: аспекти фармакології та фармацевтичної технології / Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – №1 (26). – С. 3 – 10.
8. Y. Obata, G. Ciofani, V. Raffa et al. Evaluation of cationic liposomes composed of an amino acid-based lipid for neuronal transfection / Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. – 2010. – Vol. 6, Is. 1. – P. 70 – 77.
9. Barani H., Montazer M. A Review on Applications of Liposomes in Textile Processin// Journal of Liposome Research. – 2008. – №8. – P. 249 – 262.
10. Григорєва Г.С. Реальна нанофармакологія: становлення, міфи та ліпосоμοфармакології / Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – №4(5). – С. 83 – 98.
11. Велика М.М., Шевельова Н.Ю. Ліпосомальні технології в антимікробній хіміотерапії: огляд літератури / Клінічна фармація. – 2008. – Т.12, №4. – С. 29 – 33.
12. Тутыхина И.Л., Шмаров М.М., Логунов Д.Ю., Народицкий Б.С., Гинцбург А.Л. Конструирование и перспективы использования в медицине рекомбинантных аденовирусных наноструктур / Российские нанотехнологии. – 2009 – №11. – С. 82 – 91.
13. Третьякова О.С., Заднипряный И.В. Липосомы как идеальные средства доставки лекарственных препаратов / Здоровье ребенка. – 2009. – №3. – С. 118 – 121.
14. Галицька С.М., Никольський І.С. Біологічні властивості ліпосом та їх практичне використання / Фізіологічний журнал. – 2008. – Т.54№5. – С. 99 – 108.
15. Krausgruber T., Blazek K., Smallie T., Alzabin S., Lockstone H., Sahgal N., Hussell T., Feldmann M. and Udalova I. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses / Nature Immunology. – 2011. – № 23. – P. 45 – 56.
16. Бабаев А.А., Ежова Г.П., Новикова Н.А., Новиков В.В. Генная терапия: коррекция генетической информации. Учебно-методический материал по программе повышения квалификации «Хранение и обработка информации в биологических системах». – Н. Новгород, 2007 – 86 с.

References

1. Tsymbaliuk V.I., Chekman I.S., Kremets K.H. (2011), Perspektvyvy vykorystannia nanotekhnolohii v neirokhirurhii, *Ukrainskyi neirokhirurhichnyi zhurnal*, 2, pp. 4 – 7.
2. Chekman I.S. (2009), Nanonauka: istorychnyi aspekt, perspektyvy doslidzhen, *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 3(71), pp. 86 – 91.
3. Dubovy D.V. (2010), Adresna dostavka i transport likiv za dopomohoiu nanotekhnolohii, *Ukrainskyi naukovo-medychnyi molodizhnyi zhurnal* 3, pp. 34 – 35
4. Chekman I.S. (2010), Naukovo-praktychni aspekty nanomedycyny, *Suchasni infektsii*, 4, pp. 16 – 26.
5. Chekman I.S. (2011), *Nanonauka v Ukraini: do problemy doslidzhennia, Suchasni problemy toksykolohii*, 1(2), pp. 16 – 21.

6. Chekman I.S., Zahorodnyi M.I. (2011), Nanomedycyna, nanofarmakolohiia: farmakoterapevtychnyi aspekt, *Halytskyi likarskyi visnyk*, 2, pp. 159–165.
7. Chekman I.S., Polova Zh. M., Hrebelnyk A. I. (2012), Nanochastynky u likarskykh formakh: aspekty farmakolohii ta farmatsevtychnoi tekhnolohii, *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 1(26), pp. 3–10.
8. Y. Obata., G. Ciofani., V. Raffa. (2010), Evaluation of cationic liposomes composed of an amino acid-based lipid for neuronal transfection, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 6(1), pp. 70–77.
9. Barani, H., Montazer, M. (2008), A Review on Applications of Liposomes in Textile Processin, *Journal of Liposome Research* 8, pp. 249–262.
10. Hryhorieva H.S. (2008), Realna nanofarmakolohiia: stanovlennia, mify ta liposomofarmakolohii, *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 4(5), pp. 83–98.
11. Velyka M.M., Shevelova N.Yu. (2008), Liposomalni tekhnolohii v antymikrobnii khimioterapii: ohliad literatury, *Klinichna farmatsiia*, 4, pp. 29–33.
12. Tutykhina I.L., Shmarov M.M., Logunov D.Yu., Naroditskiy B.S., Gintsburg A.L. (2000), Konstruirovaniia i perspektivy ispol'zovaniia v meditsine rekombinantnykh adenovirusnykh nanostruktur, *Rossiyskie nanotekhnologii*, 3, pp. 82–91.
13. Tret'yakova O.S., Zadnipyanyy I.V. (2009), Liposomy kak ideal'nye sredstva dostavki lekarstvennykh preparatov, *Zdorov'e rebenka*, 3, pp. 118–121.
14. Halytska C.M., Nikolskyi I.S. (2008), Biolohichni vlastyivosti liposom ta yikh praktychne vykorystannia, *Fiziolohichniy zhurnal*, 54(5), pp. 99–108.
15. Krausgruber T., Blazek K., Smallie T., Alzabin S., Lockstone H., Sahgal N., Hussell T., Feldmann M. and Udalova I. (2011), IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses, *Nature Immunology*, 23, pp. 45–56.
16. Babaev A.A., Ezhova G.P., Novikova N.A., Novikov V.V. (2007), Gennaya terapiya: korrektsiia geneticheskoy informatsii. *Uchebno-metodicheskiiy material po programme povysheniia kvalifikatsii «Khraneniia i obrabotka informatsii v biologicheskikh sistemakh»*, Novgorod.