

А. С. Хромов

## Липосомальные препараты – реализация нанотехнологий в медицине

Государственное учреждение «Институт фармакологии и токсикологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

**Ключевые слова:** липосомы, гипоксия, сердечно-сосудистая система, наномедицина

*Цель исследования* – проанализировать данные литературы, касающиеся использования липосомальных препаратов/структур как способа реализации нанотехнологий в медицине.

Становление наномедицины тесно связано с достижениями геномики и протеомики, которые позволили приблизиться к пониманию молекулярных механизмов развития и течения болезней, и с возможностями современных технологий, позволяющими создать материалы с новыми свойствами на нанометрическом уровне.

По мнению Р. Фрейтаса, одного из ведущих специалистов данной области [1], наномедицина – это «слежение, исправление, конструирование и контроль над биологическими системами человека на молекулярном уровне с помощью наноустройств и/или наноструктур». Таким образом, в медицине перспектива применения нанотехнологий заключается, в конечном счете, в необходимости изменять структуру клетки на молекулярном уровне с помощью нанороботов либо иных нанотехнологий.

Выделяют 5 основных областей применения нанотехнологий в медицине:

1) доставка активных лекарственных веществ, 2) новые методы и средства лечения на нанометровом уровне, 3) диагностика *in vivo*, 4) диагностика *in vitro*, 5) медицинские имплантаты и трансплантаты.

Конкретные задачи нанотехнологий в медицине можно разделить на несколько групп: наноструктурирование материалов, включая поверхности

с нанорельефом и мембраны с нанотверстиями; создание наночастиц (включая фуллерены и дендримеры), микро- и нанокапсул; разработка нанотехнологических сенсоров и анализаторов; внедрение в практическую медицину сканирующих зондовых микроскопов; проектирование наноинструментов и наноманипуляторов; микро- и наноустройств различной степени автономности. Некоторые из этих задач уже частично решены в экспериментальных условиях, большинство еще предстоит решить. В любом случае, конкретные решения будут развиваться и совершенствоваться.

Имеющиеся факты подчеркивают большое значение мембранопатий и нарушений энергообеспечения в развитии практически всех патологических процессов. Иными словами, возникает вопрос о необходимости проведения системной фармакологической коррекции функций эффекторных элементов сердечно-сосудистой системы. Под этим подразумевается фармакологическое воздействие, которое приводит к одновременному восстановлению и поддержанию функциональной активности плазматических мембран мио- и эндотелиоцитов.

Нанотехнологии, открывая новые возможности для медицины и здравоохранения, уже сейчас вполне реальны и доступны. Одним из примеров применения нанотехнологий в медицине является использование липосом и созданных на их основе лекарственных препаратов.

В настоящее время отдельные типы природных липидных веществ, их биологически активные молекулярные фрагменты и модифицированные синтетические аналоги рассматриваются как перспективный источник для соз-

дания лекарственных и диагностических препаратов нового поколения. Применение липидов для целей практической медицины основано на их высокой активности и проводится с учетом конкретного вида функциональной активности, проявляемой теми или иными липидами в биологической системе. Препараты липидной природы только начинают широко осваиваться в медицинской практике, поэтому для такого сравнительно нового класса лекарственных средств актуальным является определение показаний и противопоказаний к применению, изучение механизмов их действия, эффективности и безопасности. Наиболее перспективным представляется изучение фосфолипидов, а именно: их особой формы – везикул (липосом).

Известно, что липосомы различного химического состава малотоксичны и легко подвергаются биодеградации, а продукты их процессинга легко утилизируются в организме, включаясь в обменные процессы, с образованием  $H_2O$  и  $CO_2$ , что делает возможным использование липосом как в качестве носителей, так и в качестве самостоятельного препарата. Кроме того, фосфолипиды (основной компонент липосом) являются важнейшей составной частью большого количества структурных образований клетки, и, обмениваясь своими молекулами с ее клеточными структурами, способны восстанавливать наружный слой биомембран [2].

Липосомы (от греч. *lipos* жир – и *sōma* – тело) представляют собой искусственно созданные сферические структуры нанодиапазона, образуемые одноили двухслойной мембраной. Они относятся к обширному семейству везикулярных структур, образуемых амфифильными молекулами. За сравнительно небольшой период, прошедший с момента их открытия (середина 60-х годов прошлого века), липосомы превратились из простой модели, имитирующей клеточные мембраны, в объект активных научных исследований и разнообразного практического применения в различных областях – от медицины до математики [3–5].

Впервые липосомами были названы частицы, образующиеся при механическом диспергировании взвеси набухших фосфолипидов в воде. Эти частицы могут образовываться одним липидным бислоем (моноламеллярные везикулы размером около 20 нм) или несколькими десятками, а то и сотнями липидных бислоев, разделенных водными промежутками (мультиламеллярные везикулы размером до 50 мкм). Между этими двумя крайностями находятся разнообразные липосомные структуры, различающиеся размерами, формой, количеством липидных бислоев и строением. Структура липосомы представляет собой водную полость, окруженную липидным бислоем, и напоминает структуру клетки, в первую очередь, структуру ее клеточной мембраны.

Свойства липосом и их поведение определяются, прежде всего, наличием у них замкнутой липидной оболочки, то есть нахождением фосфолипида в везикулярной форме. Несмотря на незначительную толщину (около 4 нм), липидный бислой липосом, как и плазматические мембраны клеток, отличается исключительной механической прочностью и подвижностью, что обуславливает способность мембран к восстановлению. Это их свойство применяют для встраивания интегральных мембранных белков в липидный бислой с целью получения протеолипосом. Стабильность и относительная непроницаемость липидных везикул сделала их потенциальным биологическим носителем различных лекарственных субстанций для доставки в клетки и ткани организма.

Липосомы сами по себе нетоксичны, легко биодеградируемы, их оболочка может сливаться с клеточной мембраной, обеспечивая тем самым доставку содержимого липосом в клетку. В липосомы могут включаться различные субстанции, при этом низкомолекулярные водорастворимые вещества содержатся преимущественно во внутренней водной фазе, а высокомолекулярные липофильные – сорбируются на или в наружных поверхностях, в основном, за счет образования водородных связей с полярными группами липидов [2].

---

---

Вещество, заключенное в липосомы, защищено от воздействия ферментов, что увеличивает эффективность препаратов, подверженных деструкции в биосредах. Еще одно важное преимущество липосом в качестве носителя – это постепенное высвобождение лекарственной субстанции, что увеличивает время ее действия [6].

Способность липосом включать в себя самые разные вещества практически без ограничений в отношении их химической природы, свойств и размера молекул предоставляет уникальные возможности для решения различных медицинских проблем. Так, многие лекарственные препараты имеют низкий терапевтический индекс или быстро теряют свою активность под действием инактивирующих агентов. Включение таких препаратов в липосомы может значительно повысить их терапевтическую эффективность, поскольку, с одной стороны, препарат, находящийся в липосоме, защищен ее мембраной от действия неблагоприятных факторов, а с другой стороны, та же мембрана не позволяет токсичному препарату превысить допустимую концентрацию в биологических жидкостях организма. Липосома в данном случае играет роль хранилища, из которого препарат высвобождается постепенно, в нужных дозах и в течение необходимого времени. Данные, накопленные за последние годы, подтверждают способность липосом транспортировать лекарственное средство, снижать его общетоксическое действие, повышать терапевтический эффект.

С точки зрения биологической совместимости липосомы идеальны в роли переносчиков лекарственных препаратов. Они изготавливаются из природных липидов и поэтому нетоксичны, не вызывают нежелательных иммунных реакций и биodeградируемы. Однако липосомы недостаточно стабильны в крови и быстро выводятся из кровотока макрофагами, которые находятся в печени, селезенке и костном мозге. По этой причине липосомные носители не всегда удается направить именно в те органы и ткани, где происходит патологический процесс. Хотя иногда такие

«недостатки» удается использовать в качестве достоинств. Естественная нацеленность макрофагов на липосомы может быть использована для их активации, что очень полезно для борьбы с различными инфекциями [2, 7]. Тот факт, что липосомы не накапливаются такими «интактными» внутренними органами, как сердце, почки, мозг, а также клетками нервной системы, позволяет за счет использования липосомальных лекарственных форм значительно снизить кардиотоксичность, нефротоксичность и нейротоксичность противоопухолевых препаратов [8].

Прикрепление к поверхности липосом молекул, специфичных по отношению к клеткам-мишеням (например, иммуноглобулинов), в некоторых случаях оказывается эффективным для направленной доставки противоопухолевых, противoinфекционных и противовоспалительных препаратов [6, 9]. Проблема доставки лекарства в нужное место может быть также решена путем местного применения липосомальных препаратов, как это было сделано в случае противартритных препаратов [10, 11] и препаратов для лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных и взрослых [12, 13], а также бронхиальной астмы [14].

Все эти приемы были предложены для обычных липосом, время пребывания которых в кровотоке невелико (от нескольких минут до нескольких часов). Поэтому они не решали общей проблемы преодоления естественных барьеров для липосом в организме, основным из которых является печень. Решить эту проблему удалось путем создания липосом с сильно гидрофильной поверхностью за счет включения ковалентно связанного синтетического полимера полиэтиленгликоля. В результате время жизни липосом в кровотоке превысило двое суток, и, что более важно, такие липосомы постепенно накапливались в тех местах, где кровеносные сосуды имели дефекты структуры, обладали повышенной проницаемостью или вообще были плохо развиты, что обычно характерно для инфекционных и воспалительных процессов.

Необычные свойства полиэтиленгликоль-содержащих липосом и их высокая терапевтическая эффективность настолько поразили исследователей, что эти липосомы получили образное название «липосомы-невидимки» (stealth liposomes) аналогично известному самолету-невидимке «стелс» [15, 16].

Применение липосом в медицине не ограничивается традиционной химиотерапией. Их использование представляется весьма перспективным в сочетании с новым поколением лекарств, созданных благодаря успехам белковой и генетической инженерии. Введение с помощью липосом фрагментов ДНК в клетки с тем, чтобы заставить их продуцировать нужные белки или полипептиды, может оказаться полезным для терапии наследственных заболеваний, которые обусловлены дефектами генов, кодирующих жизненно важные белки [17]. С помощью липосом в организм могут быть также введены различные белки, в частности, ферменты с целью энзимотерапии [18, 19] и цитокины для коррекции иммунного статуса организма [20]. Весьма серьезные работы ведутся по созданию гемоглобин-содержащих липосом (гемосом) с целью получения искусственных заменителей крови [21–23]. Активно ведется разработка и исследование липосомальной формы АТФ – препарата, предназначенного для лечения ишемических и реперфузионных повреждений миокарда [24, 25].

Делаются и попытки лечения острого респираторного дистресс-синдрома с помощью липосомальных форм лекарственных средств (простагландин Е1 и N-ацетилцистеин) [26–29].

Перспективным может оказаться и включение в состав липосом цитохрома С, водорастворимая форма которого используется при коррекции острой массивной кровопотери [30]. Есть сведения о положительных результатах применения липосомальной формы цитохрома С на модели острой ишемии миокарда. Введение такого препарата при окклюзии коронарной артерии снижало количество случаев нарушений ритма сердечных сокращений. При этом было продемонстрировано умень-

шение индекса повреждения миокарда с 30,3 до 13,8 % [31].

С целью усиления антигипоксического и антиоксидантного действия липосом эффективным оказалось введение в их структуру кверцетина (зарегистрированный в Украине препарат Липофлавон®). Использование этого препарата приводило к полноценному восстановлению коронарного кровотока в послеокклюзионном периоде при ишемии миокарда в условиях *in vitro* и *in vivo* [32, 33]. Получены также доказательства целесообразности применения этого препарата при лечении диабетической ретинопатии [34].

Транспорт лекарственных средств, инкапсулированных в липосомы для целенаправленной доставки препарата в органы или клетки-мишени при различных заболеваниях, несомненно, является перспективным направлением в медицине. Однако, как оказалось, липосомы сами по себе обладают определенной фармакологической активностью, что обязательно следует учитывать при их применении в медицине [35–38].

Из всей совокупности опубликованных данных изучению самостоятельной физиологической активности липосом посвящено не так уж много работ [29, 39–43]. Тем не менее, в этих исследованиях была показана выраженная активность «пустых» липосом в организме животных и человека.

В основном, такие исследования проводились и проводятся представителями отечественной школы. Несомненным основоположником украинской липосомологии был академик НАМН Украины Александр Викторович Стефанов. В результате исследовательских работ его коллег и учеников в этом направлении (А. И. Соловьева, В. П. Пожарова, Т. Д. Миняйленко, А. С. Григорьевой, Н. Ф. Конахович, С. А. Брыгинского, В. Я. Тютюнник, А. В. Паршикова, А. С. Хромова, В. А. Юхимец, Л. Н. Шереметы, Е. В. Стрелкова, Н. В. Добрели) в Украине были разработаны и внедрены в практику здравоохранения такие препараты, как Липин®, Липофлавон®, Лиолив®). Следует сразу отметить, что промыш-

ленный выпуск липосомального препарата впервые в мире был освоен на заводе «Биолек» (Харьков), а Липин в 1992 году стал вторым в мире разрешенным к клиническому применению липосомальным лекарственным средством.

Особая заслуга в изучении влияния липосом на функциональное состояние кровеносных сосудов принадлежит профессору А. И. Соловьеву. Так, им совместно с А. В. Стефановым была продемонстрирована способность фосфатидилхолиновых липосом (ФХЛ) оказывать влияние на электрическую и сократительную активность сосудистых гладких мышц [44]. Было показано, что при гипоксии ФХЛ восстанавливают измененную для ионов проницаемость плазматических мембран гладких мышц сосудов [45], а у крыс со спонтанной артериальной гипертензией улучшают дилататорные реакции сосудов [46]. Кроме того, было показано, что «пустые» ФХЛ эффективно восстанавливают вызванное ацетилхолином эндотелий-зависимое расслабление изолированных колец грудной аорты, нарушенное воздействием гамма-облучения, и не влияют на эндотелий-независимые сосудистые реакции на терапевтические дозы оксида азота [47, 48]. Липосомы также восстанавливают пониженную после облучения чувствительность сосудистой ткани к ацетилхолину и оксиду азота [49]. В экспериментах на сосудистых гладкомышечных препаратах было также показано, что ФХЛ способны поддерживать сократительную активность гладких мышц сосудов в условиях гипоксии [50].

В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что липосомы оказывают антигипоксическое, антиоксидантное действие и способствуют поддержанию энергетического метаболизма гипоксигенированных тканей [42, 46, 51, 52].

К настоящему времени были сделаны попытки использования липосом, как самостоятельно, так и в сочетании с другими лекарственными средствами, для лечения гиповолемического шока. Введение лецитиновых липосом в инфу-

зионную среду способствует более полноценной коррекции кровопотери. Это проявляется в предупреждении развития лактат-ацидоза и избыточной активации свободно-радикального окисления, нормализации и длительной стабилизации центральной гемодинамики без развития синдрома «централизации кровообращения» [53, 54]. Вместе с этим, липосомы, благодаря взаимодействию с липидным бислоем поврежденных клеточных мембран, приводят к восстановлению целостности и функциональной активности мембран [55]. Установлено, что применение фосфатидилхолиновых липосом при геморрагическом шоке приводит к восстановлению фосфолипидного состава митохондрий мозга у кошек [56].

При изучении влияния фосфатидилхолиновых липосом на макро- и микроэлементный состав сурфактанта легких у крыс, которым предварительно ингаляционно вводили диоксид серы, было установлено, что применение липосом сопровождается мембранопротекторным действием и нормализацией содержания микро- и макроэлементов в сурфактанте легких у крыс [57]. Практическое подтверждение эффективности применения липосом было получено при клиническом изучении их специфической фармакологической активности в исследованиях с участием пациентов с гнойно-деструктивными заболеваниями легких, осложненными синдромом дыхательной недостаточности [58, 59].

Введение ФХЛ непосредственно перед восстановлением кровотока в коронарной артерии способствовало сохранению насосной и сократительной функции сердца в реперфузионном периоде и приводило к стабилизации как центральной гемодинамики, так и коронарного кровотока. Феномен «no-reflow» не развивался. На электрокардиограмме регистрировали лишь единичные экстрасистолы. Концентрации малонового диальдегида и восстановленного глутатиона практически не отличались от своих первоначальных величин. Это также не сопровождалось увеличением токсичности плазмы крови [51].

Кроме того, в экспериментах на животных были продемонстрированы гипотензивные эффекты ФХЛ при артериальной гипертензии различного генеза [60, 61].

Делались попытки лечения с помощью липосом как локальных [62], так и генерализованных гнойных процессов [63]. Было показано, что введение липосом предупреждает развитие нарушений микроциркуляции при генерализованной гнойной инфекции [64].

Возможность использования липосом как средства неспецифической детоксикации была продемонстрирована в экспериментах на животных при моделировании синдрома длительного раздавливания, бактериального шока, острой ишемии и реперфузии миокарда. Введение фосфатидилхолиновых липосом способствовало значительному снижению токсичных свойств крови и нормализации параметров системной гемодинамики [65–68].

На модели субтотальной ишемии-реперфузии миокарда и в условиях гипоксической констрикции легочной артерии была показана способность фосфатидилхолиновых липосом практически полностью устранять легочную гипертензию [51, 69].

Совокупность материалов, представленных в этой работе, указывает на способность фосфатидилхолиновых (лецитиновых) липосом влиять на

основные механизмы развития многих патологических процессов, повышая оксигенацию тканей, подавляя избыточное перекисное окисление липидов, уменьшая накопление в крови токсичных продуктов метаболизма, тем самым, восстанавливая функциональную полноценность плазматических мембран, в том числе и эндотелия. Результатом такого комплексного действия является устранение гипоксии тканей, ограничение процессов перекисного окисления липидов, эндотелио-, вазо- и кардиопротекция, что приводит к нормализации параметров системного кровообращения. При этом фосфатидилхолиновые липосомы не нарушают функциональную активность органов и систем здорового организма и не вызывают побочных реакций.

Если рассматривать липосомы и липосомальные препараты как пример реальных нанотехнологий в медицине, то уже в настоящее время они используются и могут использоваться сразу в нескольких областях наномедицины, а именно: в доставке активных лекарственных веществ, разработке новых методов и средств лечения на нанометровом уровне, диагностике *in vivo* и *in vitro*, а дальнейшее изучение липосом и разработка новых липосомальных фармакологических средств является перспективным направлением наномедицины.

1. Freitas R. A. Jr. Some Limits to Global Ecophagy by Biovorous Nanoreplicators, with Public Policy Recommendations, 2000. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.foresight.org/>
2. Liposome Technology : [in 3 vol.]. –New York–London : Informa, 2006. – 2007. [Ed. G. Gregoriadis]. – [3-ed edition]. – V. 1: Liposome Preparation and Related Techniques. – 2006. – 296 p.; V. 2: Entrapment of drugs and other materials into liposomes. – 2006. – 424 p.; V. 3: Interactions of liposomes with the biological milieu. – 2007. – 464 p.
3. Bangham M. Preparation and use of liposomes as a model of biological membranes / M. Bangham, N. Hill, P. Miller // Methods in membrane biology. –N.Y. : Acad. Press, 1974. – 365 p.
4. Хромов О. С. Экспериментальне обґрунтування застосування фосфатидилхолинових ліпосом в медицині / О. С. Хромов, А. І. Соловйов // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 4–5. – С. 88–98.
5. Gromov M. Crystals, proteins and isoperimetry / M. Gromov // Bull. Am. Math. Soc. – 2011. – V. 48. – P. 229–257.
6. Sapra P. Ligand-targeted liposomal anticancer drugs / P. Sapra, T. M. Allen // Progress in Lipid Research. – 2003. – V. 42. – P. 439–462.
7. The Interaction of Liposomes with the Complement System: *In Vitro* and *In Vivo* Assays / J. Szebeni, L. Baranyi, S. Savay [et al.] // Methods in Enzymology. – 2003. – V. 373. – P. 136–154.
8. Preparation, characterization, and use of antioxidant-liposomes / H. Yang, V. Paromov, M. Smith, W. L. Stone // Methods Mol. Biol. – 2008. – V. 477. – P. 277–292.
9. Patel S. S. Liposome: A versatile platform for targeted delivery of drugs / S. S. Patel // Pharmaceutical review. – 2006. – V. 4, Iss. 5. – P. 1–10.

10. Targeting of angiogenic endothelial cells at sites of inflammation by dexamethasone phosphate-containing RGD peptide liposomes inhibits experimental arthritis / G. A. Koning, R. M. Schiffelers, M. Wauben [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – V. 54. – P. 1198–1206.
11. *Vanniasinghe A. S.* The Potential of Liposomal Drug Delivery for the Treatment of Inflammatory Arthritis / A. S. Vanniasinghe, V. Bender, N. Manolios // *Arthritis and Rheumatism.* – 2009. – V. 39, Iss. 3. – P. 182–196.
12. *Пожаров В. П.* Синдром стрессорного легкого и коррекция его фосфолипидами / В. П. Пожаров, Т. Д. Миняйленко, М. М. Середенко // *Доклады АН СССР.* – 1990. – Т. 310, № 8. – С. 754–757.
13. Roles of protease-activated receptors in a mouse model of endotoxemia / E. Camerer, I. Cornelissen, H. Kataoka [et al.] // *Blood.* – 2006. – V. 107, № 10. – P. 3912–3921.
14. Liposome-entrapped *D. pteronyssinus* vaccination in mild asthma patients: effect of 1-year double-blind, placebo-controlled trial on inflammation, bronchial hyper-responsiveness and immediate and late bronchial responses to the allergen / M. J. Alvarez, S. Echechipi'a, B. Garci'a [et al.] // *Clin. Experim. Allergy.* – 2002. – V. 32, № 11. – P. 1574–1582.
15. Development of stealth liposome formulation of 2'-deoxyinosine as 5-fluorouracil modulator: *in vitro* and *in vivo* study / R. Fanciullino, S. Giacometti, C. Aubert [et al.] // *Pharm. Res.* – 2005. – V. 22, № 12. – P. 2051–2057.
16. Application of boron-entrapped stealth liposomes to inhibition of growth of tumour cells in the *in vivo* boron neutron-capture therapy model / H. Yanagie, K. Maruyama, T. Takizawa [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2006. – V. 60, № 1. – P. 43–50.
17. *Kaneda Y.* Improvements in gene therapy technologies / Y. Kaneda // *Mol. Urol.* – 2001. – V. 5, № 2. – P. 85–89.
18. *Yang V. C.* Biosensors and Their Applications / V. C. Yang, T. T. Ngo. – Springer, 2000. – 368 p.
19. Thousands of Subcompartments: Enzyme-Loaded Liposomes within Polymer Capsules / B. Städler, R. Chandrawati, A. D. Price [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition.* – 2009. – V. 48, № 24. – P. 4359–4362.
20. Dynamical and structural properties of lipid membranes in relation to liposomal drug delivery systems / K. J. Rgensen, P. H. Yrup, T. B. Pedersen, O. G. Mouritsen // *Cellular & Molecular Biology Letters.* – 2001. – V. 6. – P. 255–263.
21. Hemoglobin-Encapsulated Liposome, Neo Red Cell, in Rats / K. Nakai, A. Usuba, T. Ohta [et al.] // *Artificial Organs.* – 2002. – V. 22, Iss. 4. – P. 320–325.
22. Improved short-term survival with polyethylene glycol modified hemoglobin liposomes in critical normovolemic anemia / A. Pape, H. Kertscho, J. Meier [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2008. – V. 34, № 8. – P. 1534–1543.
23. Development of Hemosomal Drug Delivery System / N. F. Idris, Y. R. Hundekar, R. N. Chilkawar [et al.] // *Austin J. Anal. Pharm. Chem.* – 2014. – V. 1, Iss. 3. – 5 p. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [www.austinpublishinggroup.com](http://www.austinpublishinggroup.com).
24. ATP-loaded liposomes and immunoliposomes protect ischemic myocardium in isolated rat hearts and in rabbits with experimental myocardial infarction / V. P. Torchilin, D. D. Verma, T. S. Levchenko [et al.] // *Cell. Mol. Biol. Lett.* – 2005. – V. 10. – P. 53–54.
25. Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples [Ed. K. M. Wasan]. – Wiley, 2006. – 205 p.
26. The Effect of Liposome-Encapsulated PGE1 on Systemic Oxygen Delivery and Consumption in Patients With the Acute Respiratory Distress Syndrome / S. O. Heard, K. Longtine, N. Smyrniotis, J.C. Puyana // *J. Intensive Care Med.* – 2002. – V. 17 (3). – P. 127–131.
27. *Groeneveld A. B. J.* Vascular pharmacology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome / A. B. J. Groeneveld // *Vascular Pharmacology.* – 2003. – V. 39. – P. 247–256.
28. Effectiveness of liposomal-N-acetylcysteine against LPS-induced lung injuries in rodents / P. Mitsopoulos, A. Omri, M. Alipour [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics.* – 2008. – V. 363, Iss. 1–2. – P. 106–111.
29. Ability of Antioxidant Liposomes to Prevent Acute and Progressive Pulmonary Injury / L. M. Hoesel, M. A. Flierl, A. D. Niederbichler [et al.] // *Antioxidants & Redox Signaling.* – 2008. – V. 10 (5). – P. 973–981.
30. *Андриянова И. Г.* Результаты клинического применения препарата ЦИТОХРОМ С / И. Г. Андриянова, Н. Д. Сидорова, Е. А. Селиванов // *Поликлиника.* – 2011. – № 1. – С. 39–41.
31. Патент РФ № 2110990 (A61K9/127) Липосомальная везикула с цитохромом С / А. И. Шанская; Б. И. Криворучко; Е. В. Булушева [и др.]. – 20.05.1998.
32. Вплив ліпосомальної форми кверцетину на зміни гемодинаміки, кардіодинаміки та коронарного кровообігу при ішемії та реперфузії міокарда / О. О. Мойбенко, О. В. Стефанов, О. С. Хромов [та ін.] // *Ліки.* – 1995. – № 4. – С.95–103.
33. Arrhythmogenic Peroxynitrite-Induced Alterations in Mammalian Heart Contractility and Its Prevention with Quercetine-Filled Liposomes / A. Soloviev, A. Stefanov, A. Khromov [et al.] // *Cardiovascular Toxicology* – 2002. – V. 2, № 2. – P. 129–140.
34. *Іванова Н. В.* Патогенетичне обґрунтування застосування ліпофлавоноу у хворих з різними формами діабетичної ретинопатії / Н. В. Іванова, Н. А. Ярошева // *Клінічна фармація.* – 2008. – Т. 12 (2). – С. 11–16.

35. Pulmonary Aspergillosis in Corticosteroid-Immunosuppressed Mice / R. E. Lewis, G. Chamilos, R. A. Prince, D. P. Kontoyiannis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – V. 51, № 3. – P. 1078–1081.
36. Pretreatment with Empty Liposomes Attenuates the Immunopathology of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Corticosteroid-Immunosuppressed Mice / R. E. Nakai, G. Chamilos, R. A. Prince, D. P. Kontoyiannis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – V. 51, № 3. – P. 1078–1081.
37. *Howell B.* Amitriptyline Overdose Treatment by Pegylated Anionic Liposomes / B. Howell, A. Chauhan // *J. Colloid and Interface Sci.* – 2008. – V. 324. – P. 61–70.
38. *Howell B.* A physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for predicting the efficacy of drug overdose treatment with liposomes in man / B. Howell, A. Chauhan // *J. Pharm Sci.* – 2010. – V. 99, № 8. – P. 3601–3619.
39. Биологический эффект липосом при гипоксических состояниях различной этиологии / А. В. Стефанов, В. П. Пожаров, Т. Д. Миняйленко [и др.] // *Вестник АМН СССР* – 1990. – № 6. – С. 47–51.
40. Некоторые физиологические механизмы антигипоксического действия липосом / В. П. Пожаров, Т. Д. Миняйленко, А. В. Стефанов [и др.] // *Физиол. журнал СССР им. И. М. Сеченова.* – 1990. – Т. 76, № 7. – С. 897–902.
41. Functional Reconstitution into Liposomes of Purified Human RhCG Ammonia Channel [электронный ресурс] / I. Mouro-Chanteloup, S. Cochet, M. Chami [et al.] // *PLoS ONE.* – 2010. – V. 5, Iss. 1. – P. e8921. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0008921](http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0008921).
42. Хромов О. С. Протигіпоксична та антиоксидантна дія різних фосфоліпідів у ліпосомальній формі / О. С. Хромов, О. В. Стефанов, І. В. Данова // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2010 – № 4 (17). – С. 70–78.
43. Engineered liposomes sequester bacterial exotoxins and protect from severe invasive infections in mice / B. D. Henry, D. R. Neill, K. A. Becker [et al.] // *Nat. Biotechnol.* – 2014. – Nov 2. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.nature.com/nbt/journal/vaop/ncurrent/full/nbt.3037.html>.
44. Стефанов А. В. Влияние липосом на электрическую и сократительную активность сосудистых гладких мышц / А. В. Стефанов, А. И. Соловьев // *Докл. АН СССР.* – 1983. – Т. 273, № 1. – С. 227–230.
45. Changes in plasma membrane ionic permeability and related contractile responses in vascular smooth muscle at hypoxia / A. Soloviev, A. Stefanov, O. Bazilyuk [et al.] // *Pathophysiology* – 1996. – V. 3. – P. 11–20.
46. Phospholipid vesicles (liposomes) restore endothelium-dependent cholinergic relaxation in thoracic aorta from spontaneously hypertensive rats / A. I. Soloviev, A. V. Stefanov, O. V. Bazilyuk, V. F. Sagach // *J. Hypertension.* – 1993. – V. 11, № 6. – P. 623–627.
47. Mechanisms of Endothelial Dysfunction after Whole-Body Ionized Irradiation Relationship Between Changes in Smooth Muscle Sensitivity to Nitric Oxide and its Release by Endothelial Cells / A. Soloviev, S. Tishkin, A. Parshikov [et al.] // *Nitric Oxide.* – 2000. – V. 4. – P. 236.
48. The EDHF-dependent but not the NO-dependent component of the acetylcholine-induced relaxation of the rabbit aorta resistant to ionized radiation / A. I. Soloviev, S. M. Tishkin, A. V. Parshikov [et al.] // *EDHF - 2000.* – London and New York : Taylor & Francis, 2001. – P. 400–410.
49. Saline containing phosphatidylcholine liposomes possess the ability to restore endothelial function damaged resulting from  $\gamma$ -irradiation / A. I. Soloviev, A. V. Stefanov, S. M. Thishkin [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2002. – V. 53, № 4. – P. 701–712.
50. Phospholipid vesicle (liposomes) possess the ability to support vascular smooth muscle contractive activity under hypoxia / A. I. Soloviev, O.V. Baziluk, A. V. Stefanov, V. K. Lishko // *Biol. Membr.* – 1993. – V. 6, № 5. – P. 667–675.
51. Предупреждение постинфарктных повреждений миокарда с помощью липосом / А. В. Стефанов, А. С. Хромов, А. В. Жукова [и др.] // *Бюлл. эксперим. биол. и медицины.* – 1992. – Т. 113, № 6. – С. 590–593.
52. Швец В. И. Исследования в области создания эффективных лекарственных препаратов нового поколения включением классических субстанций в наноконтейнеры / В. И. Швец, А. И. Лютик // *Вестник МИТХТ.* – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 11–20.
53. Хромов О. С. Коррекція за допомогою ліпосом (ліпіну) порушень центральної гемодинаміки у щурів під час геморагічного шоку / О. С. Хромов, О. В. Стефанов, В. П. Пожаров // *Ліки.* – 1995. – № 4. – С. 54–60.
54. Патент РФ № 2191583 (A61K31/66, A61K9/127, A61P3/00) Способ коррекции геморрагического шока / Г. Ф. Лескова, Г. Н. Крыжановский, Ю. В. Архипенко [и др.]. – 27.10.2002.
55. *Gregoriadis G.* The physiology of the liposome / G. Gregoriadis // *NIPS.* – 1989. – V. 4. – P. 146–152.
56. Лескова Г. Ф. Коррекция фосфолипидного состава митохондрий продолговатого мозга с помощью фосфатидилхолиновых липосом при геморрагическом шоке у кошек / Г. Ф. Лескова, В. И. Удовиченко // *БЭБиМ.* – 1997. – Т. 123, № 4. – С. 374–377.
57. *Шестаков В. І.* Вплив ліпіну на макро- та мікроелементний склад сурфактантів легенів у щурів за умов інгаляційної дії діоксиду сірки / В. І. Шестаков // *Ліки.* – 1995. – № 5. – С. 50–53.



58. *Маизев К. А.* Двойное слепое исследование эффективности фосфатидилхолиновых липосом в лечении бронхообструктивного синдрома / К. А. Маизев, Е. А. Сиротин, Е. А. Лимаренко // Пульмонология. – 1993. – № 3. – С. 51–55.
59. *Юхимець В. О.* Нові можливості використання препарату Ліпіну в пульмонології / В. О. Юхимець // Укр. пульм. журнал. – 1994. – № 3. – С. 40–43.
60. Скорочувальна функція судин при артеріальній гіпертензії різного генезу та її корекція за допомогою фосфатидилхолинових липосом / А. І. Соловійов, С. М. Тишкін, О. С. Хромов, О. В. Стефанов // Фізіол. журнал. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 10–16.
61. *Добреля Н. В.* Особливості антигіпертензивної дії фосфатидилхолинових липосом при артеріальній гіпертензії різного генезу (експериментальне дослідження) / Н. В. Добреля, О. С. Хромов, А. І. Соловійов // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 4. – С. 16–21.
62. Применение взвеси липосом при экспериментальном локальном гнойном процессе / Т. И. Шраер, В. М. Крейнес, Н. А. Голубчикова [и др.] // Хирургия. – 1988. – № 4. – С. 30–34.
63. Нарушения функций сердечно-сосудистой системы при молниеносном сепсисе / К. В. Крикуновский, В. М. Крейнес, И. М. Вамбург [и др.]. // Патол. физиол. и экспер. терапия. – 1989. – № 1. – С. 52–54.
64. Сдвиги параметров кардио- и гемодинамики в процессе развития септического шока и их коррекция с помощью липосом / А. С. Хромов, В. Ф. Сагач, А. В. Дмитриева [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1989. – № 6. – С. 35–37
65. *Стефанов А. В.* Использование липосом в качестве неспецифического детоксикатора при синдроме длительного раздавливания / А. В. Стефанов, В. М. Крейнес, В. К. Лишко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1984. – Т. 97. – № 5. – С. 569–571.
66. *Хромов О. С.* Вивчення механізмів лімфостимулюючої дії ліпосом / О. С. Хромов // Фізіологічний журнал. – 1998. – Т. 44, № 5–6. – С. 49–58.
67. *Хромов О. С.* Усунення важких порушень кровообігу за допомогою ліпіну у тварин з моделлю септичного шоку / О. С. Хромов, І. В. Іванова, О. В. Стефанов // Ліки. – 2004. – № 3–4. – С. 63–68.
68. *Хромов О. С.* Корекція ендотоксемії при критичних станах в експерименті за допомогою ліпосом / О. С. Хромов, А. В. Жукова, О. В. Стефанов // Ліки. – 2005. – № 1–2. – С. 22–26.
69. *Стрелков Є. В.* Механізм розвитку гіпоксичної легеневої гіпертензії та її фармакологічна корекція / Є. В. Стрелков, О. С. Хромов // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – № 4 (11). – С. 20–25.

### **А. С. Хромов**

#### **Липосомальные препараты – реализация нанотехнологий в медицине**

Статья посвящена обсуждению возможностей использования липосом и липосомальных препаратов как примера реализации нанотехнологий в медицине. В статье указываются перспективы и задачи применения нанотехнологий в медицине. Часть работы посвящена описанию свойств самих липосом. Совокупность представленных материалов указывает на способность липосом влиять на основные механизмы развития многих патологических процессов, повышая оксигенацию тканей, подавляя избыточное перекисное окисление липидов, уменьшая накопление в крови токсичных продуктов метаболизма, тем самым, восстанавливая функциональную полноценность плазматических мембран, в том числе и эндотелия. Результатом такого комплексного действия является устранение гипоксии тканей, ограничение процессов перекисного окисления липидов, эндотелио-, вазо- и кардиопротекция, что приводит к нормализации параметров системного кровообращения. При этом фосфатидилхолиновые липосомы не нарушают функциональную активность органов и систем здорового организма и не вызывают побочных реакций. Основное внимание в статье уделяется работам отечественных исследователей.

Делается вывод о целесообразности дальнейшего изучения липосом и создания на их основе новых лекарственных средств, способных воздействовать на клеточные мембраны в тканях, вовлеченных в патологический процесс.

*Ключевые слова:* липосомы, гипоксия, сердечно-сосудистая система, наномедицина

### **О. С. Хромов**

#### **Липосомальні препарати – реалізація нанотехнологій у медицині**

Стаття присвячена обговоренню можливостей використання ліпосом та ліпосомальних препаратів як приклада реалізації нанотехнологій у медицині. У статті вказуються перспективи та завдання застосування нанотехнологій у медицині. Частина роботи присвячена опису властивостей самих ліпосом. Сукупність представлених матеріалів вказує на здатність ліпосом впливати на основні механізми розвитку багатьох патологічних процесів шляхом підвищення оксигенації тканин, пригнічення надлишкового перекисного окиснення ліпідів, зменшення накопичення в крові токсичних продуктів метаболізму, завдяки чому відбувається відновлення функціональної повноцінності плазматичних мембран, у тому числі ендотелію. Результатом такої комплексної дії є усунення гіпоксії тканин, обмеження процесів перекисного окиснення ліпідів, ендотеліо-, вазо- і кардіопротекція, що

---

---

призводить до нормалізації параметрів системного кровообігу. При цьому фосфатидилхолінові ліпосоми не порушують функціональної активності органів і систем здорового організму та не викликають побічних реакцій. Основна увага в статті приділяється роботам вітчизняних дослідників.

Зроблено висновок щодо доцільності подальшого вивчення ліпосом і створення на їхній основі нових лікарських засобів, здатних впливати на клітинні мембрани у тканинах, залучених у патологічний процес.

*Ключові слова: ліпосоми, гіпоксія, серцево-судина система, наномедицина*

**A. S. Khromov**

### **Liposomal drugs – implementation of nanotechnology in medicine**

The article is devoted to discussing the possibilities of using liposomes and liposomal drugs as an example of nanotechnology implementation in medicine. The prospects and goals of nanotechnology using in medicine are stated in this article. A part of the work describes the liposome properties. All represented materials indicate an ability of liposomes to affect the basic mechanisms of many pathological processes by increasing the tissue oxygenation, inhibiting the redundant lipid peroxidation, reducing an accumulation of toxic metabolic products in blood, thereby restoring a functional adequacy of the plasma membranes, including the endothelium. As a result of this complex action, there is elimination of tissue hypoxia, limitation of lipid peroxidation, assurance of endothelio-, vaso- and cardioprotection with following normalization of the system circulatory parameters. In addition to that, phosphatidylcholine liposomes do not disturb a functional activity of healthy organs and systems and do not cause any adverse reactions. The main attention in the article is paid to the studies of domestic researchers.

It concludes an expediency of further studying liposomes and creating on their basis of new drugs able to influence the cellular membranes in tissues involved in a pathologic process.

*Key words: liposomes, hypoxia, cardiovascular system, nanomedicine*

---

*Надійшла: 20 січня 2016 р.*

**Контактна особа:** Хромов Олександр Станіславович, провідний науковий співробітник, відділ експериментальної терапії, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Ежена Потье, м. Київ, 03680. Тел.: + 38 0 44 456 02 88.