



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини
та біотехнологій імені С.З. Гжицького

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies

ISSN 2519–268X print
ISSN 2518–1327 online

<http://nvlvet.com.ua/>

УДК 547.93:613.292:544.77.051.62

Нанорозмірні структури на основі жовчних кислот для адресної доставки біологічно активних речовин

О.В. Никітіна, Н.К. Черно, С.О. Озоліна
alex.nikitina@gmail.com, cherno.onaft@gmail.com, os.sof.al@gmail.com

Одеська національна академія харчових технологій,
вул. Канатна, 112, м. Одеса, 65039, Україна

Організм сучасної людини відчуває дефіцит низки біологічно активних речовин. Подолання цієї проблеми безпосередньо шляхом додаткового споживання цих речовин є малоєфективним через низьку біодоступність більшості з них. Це обумовлено нездатністю біологічно активних речовин подолати захисні бар'єри організму. Використання жовчних кислот як систем адресної доставки біологічно активних речовин дозволяє зняти цю проблему, оскільки в тонкому кишківнику і печінці присутні специфічні рецептори, завдяки яким жовчні кислоти потрапляють до кровотоку. Короткий огляд результатів досліджень в цьому напрямку є метою даної роботи. Дослідження проводяться в чотирьох напрямках: отримання кон'югатів жовчних кислот з біологічно активними речовинами, змішаних мицелярних систем, білосом, полімерних наноносіїв. Хімічні кон'югати жовчних кислот з біологічно активними речовинами отримують шляхом приєднання речовин за допомогою ферментно-лабільного зв'язку безпосередньо до гідроксильних груп атомів стероїдного скелету або через молекули спейсера. При комбінації жовчних кислот з такими сполуками, як фосфоліпіди, жирні кислоти та поліаміни утворюються змішані мицелярні системи, які використовують для доставки біологічно активних речовин. Білосоми по своїй суті та методу отримання є ліпосомами, до складу яких входять жовчні кислоти. Останні сприяють стабілізації мембрани носія, тому білосоми вважають більш стабільною системою доставки, ніж звичайні ліпосоми. Отримано також полімерні наноносії на основі жовчних кислот. Вони являють собою синтезовані хімічні кон'югати жовчних кислот з синтетичними полімерами або природними полісахаридами. Використання розглянутих чотирьох типів систем адресної доставки біологічно активних речовин збільшує їхню біодоступність, що підтверджено низкою медико-біологічних досліджень.

Ключові слова: жовчні кислоти, кон'югати, мицели, білосоми, наносії, доставка, біологічно активні речовини, біодоступність

Наноразмерные структуры на основе желчных кислот для адресной доставки биологически активных веществ

А.В. Никитина, Н.К. Черно, С.А. Озолина
alex.nikitina@gmail.com, cherno.onaft@gmail.com, os.sof.al@gmail.com

Одесская национальная академия пищевых технологий,
ул. Канатная, 112, г. Одесса, 65039, Украина

Организм современного человека испытывает дефицит ряда биологически активных веществ. Преодоление этой проблемы непосредственно путем дополнительного потребления данных веществ является малоэффективным из-за низкой биодоступности большинства из них. Это обусловлено неспособностью биологически активных веществ преодолеть защитные барьеры организма. Использование желчных кислот как систем адресной доставки биологически активных веществ позволяет снять эту проблему, поскольку в тонком кишечнике и печени присутствуют специфические рецепторы, благодаря которым желчные кислоты попадают в кровоток. Обзор результатов исследований в этом направлении является целью данной работы. Исследования проводятся в четырех направлениях: получение конъюгатов желчных кислот с биологически активными веществами, смешанных мицелярных систем, билосом, полимерных наноносителей. Хими-

Citation:

Nikitina, O.V., Chernov, N.K., Osolina, S.O. (2017). Nanoscales structures based on the bile acids for targeted delivery of the biologically active substances, *Scientific Messenger LNUVMB*, 19(80), 144–153.

ческие конъюгаты желчных кислот с биологически активными веществами получают путем присоединения веществ с помощью ферментно-лабильного связи непосредственно к гидроксильным группам атомов стероидного скелета или через молекулы спейсера. При комбинации желчных кислот с такими соединениями, как фосфолипиды, жирные кислоты и полиамины образуются смешанные мицеллярные системы, используемые для доставки биологически активных веществ. Билосомы по своей сути и методу получения являются липосомами, в состав которых входят желчные кислоты. Последние способствуют стабилизации мембраны носителя, поэтому билосомы считают более стабильной системой доставки, чем обычные липосомы. Получают также полимерныенаноносители на основе желчных кислот. Они представляют собой синтезированные химические конъюгаты желчных кислот с синтетическими полимерами или природными полисахаридами. Использование рассмотренных четырех типов систем адресной доставки биологически активных веществ увеличивает их биодоступность, что подтверждено рядом медико-биологических исследований.

Ключевые слова: желчные кислоты, конъюгаты, мицеллы, билосомы, носитель, доставка, биологически активные вещества, биодоступность

Nanoscales tructures based on the bile acids for targeted delivery of the biologically active substances

O.V. Nikitina, N.K. Chernov, S.O. Osolina
alex.nikitina@gmail.com, chernov.onaft@gmail.com, os.sof.al@gmail.com

Odesa National Academy of Food Technologies,
Kanatna Str., 112, Odesa, 65039, Ukraine

The organism of the modern man feels the deficit of a number of the biologically active substances. Deciding this problem by additional consumption of these substances is the ineffective way due to the low bioavailability of the most of them. This is due to the inability of biologically active substances to overcome the protective barriers of the body. The use of bile acids as systems of targeted delivery of biologically active substances can remove this problem, since in the small intestine and liver there are specific receptors, through which bile acids enter the bloodstream. The review of the research in this area is the goal of this work. Studies are conducted in four directions: the preparation of conjugates of bile acids with the biologically active substances, preparation the mixed micellar systems, preparation the bilosomes, preparation the polymeric nanocarriers. Chemical conjugates of the bile acids with the biologically active substances are obtained by attaching substances with the enzyme-labile bond directly to the hydroxyl groups of the atoms of the steroid skeleton or through the molecules of the spacer. When bile acids are combined with the compounds such as phospholipids, fatty acids and polyamines, the mixed micellar systems are obtained. They are used to deliver the biologically active substances. By their nature and method of production, the bilosomes are the liposomes, which contain the bile acids. The latter contribute to the stabilization of the carrier membrane, so that the bilosomes are considered a more stable delivery system than the conventional liposomes. Polymer nanocarriers based on the bile acids are also obtained. They are synthesized chemical conjugates of the bile acids with the synthetic polymers or natural polysaccharides. The use of the considered four types of the systems of targeted delivery of the biologically active substances increases their bioavailability. It is confirmed by a number of the medical and biological studies.

Key words: bile acids, conjugates, micelles, bilosomes, carriers, delivery, biologically active substances, bioavailability

Вступ

Необхідність ліквідації дефіциту макро- і мікронутрієнтів, який виникає внаслідок незбалансованого харчування, обумовила виникнення та бурхливий розвиток нового напрямку в харчовій промисловості – розроблення технологій виробництва повсякденних продуктів харчування, що збагачені необхідними для організму людини речовинами. Проте такий шлях може дати позитивний результат лише за умов захисту біологічно активних речовин від дії несприятливих факторів навколишнього середовища як в процесі виробництва та подальшого зберігання відповідних продуктів, так і в організмі людини (Mozaffarian et al., 2014).

Встановлено, що в процесі виробництва харчових продуктів зниження біологічної активності речовин відбувається через їхню чутливість до перепадів температур, контакту з окисниками, зокрема киснем повітря (World Health Organization..., 2011; Guire and Veerman, 2012).

Вагомою причиною низької біодоступності більшості біологічно активних речовин є їхня нездатність подолати захисні бар'єри організму. Перший бар'єр –

це кисле середовище шлунка, під дією якого значна частина біомолекул або втрачають свою розчинність, що заважає в подальшому процесам їхнього всмоктування, або руйнуються. Слиз, що синтезується клітинами тонкої кишки, є наступним бар'єром. Вона вистилає усю поверхню кишківника, тому ті біологічно активні речовини, які чутливі до дії ферментів, що знаходяться в слизовому шарі, трансформуються і втрачають свою активність. Останнім бар'єром є мембранні структури клітин, які значна кількість речовини не здатні подолати, тому і не потрапляють безпосередньо до клітин (Hofmann and Hagey, 2008; Allotey et al., 2014).

Одним із шляхів захисту речовин від агресивних факторів навколишнього середовища та подолання бар'єрів організму є їхня інкапсуляція в мікро-, нано-розмірні мицели, наноконтейнери. Ці носії доставляють речовини в кровоток за рахунок парацелюлярного транспорту. Проте їхнє тривале застосування призводить до розвитку низки побічних ефектів (Satchi-Fainaro and Duncan, 2006; Al-Hilal et al., 2013).

Вказані недоліки відсутні у іншій системі доставки біологічно активних речовин – жовчних кислот. Їх головною перевагою є наявність в тонкому кишківни-

ку і печінці специфічних рецепторів, завдяки яким ці речовини потрапляють в кровоток (Balakrishnan and Polli, 2006; St-Pierre et al., 2011; Kuipers et al., 2014). Це обумовило зростання кількості досліджень щодо використання жовчних кислот як систем адресної доставки біологічно активних речовин (Vasir et al., 2003; Trivedi and Kompella 2010; Makadia and Siegel, 2011; Hearnden et al., 2012; Khatun et al., 2014).

Метою цієї роботи є огляд літературних джерел, в яких досліджується питання використання жовчних кислот, їхніх солей і різних похідних як елементів систем адресної доставки біологічно активних речовин.

Характеристика та класифікація жовчних кислот

Жовчні кислоти – це похідні С24-5 β -холанової кислоти, що мають від однієї до трьох α -гідроксильних груп і бічний ланцюг з 5 атомів карбону з карбоксильною групою на кінці ланцюга. Розрізняють первинні, вторинні та третинні жовчні кислоти.

Первинні жовчні кислоти синтезуються в печінці з холестерину. До них відносять холеву (3 α -,7 α -,12 α -тригідрокси-5 β -холанову) кислоту та хенодезоксиколеву (3 α -,7 α -дигідрокси-5 β -холанову) кислоту. Вони складають 30 – 40% від усіх жовчних кислот, що містяться в організмі людини (Hofmann and Hagey, 2008).

Вторинні жовчні кислоти утворюються в результаті дегідроксилювання первинних кислот по С-7, яке відбувається за участю ферментів кишкової мікрофлори. Представниками цієї групи кислот є дезоксиколева (3 α -,12 α -дигідрокси-5 β -холанова) кислота, на масову частку якої припадає 20–25% всіх жовчних кислот, літохолева (3 α -гідрокси-5 β -холанова) кислота, вміст якої становить 1–2%, та 7-оксолітохолева (3 α -моногідрокс-,7-оксо-5 β -холанова) кислота.

Третинні жовчні кислоти, а саме урсодезоксиколева (3 α -,7 β -дигідрокси-5 β -холанова) кислота утворюється в печінці та кишківнику із 7-оксолітохолевої кислоти в результаті дії на неї ферментів мікробіоти. Її частка складає 1–2% (Duane, 2009; Chiang, 2009).

В жовчі практично всі кислоти знаходяться у вигляді амідних з'єднань з амінокислотами гліцином або таурином. Оскільки ці кон'югати проявляють сильні кислотні властивості, при потрапленні в кишківник вони повністю іонізуються і утворюють з присутніми в жовчі іонами Na⁺ і K⁺ холати та дезоксиколати. Ці сполуки отримали назву «солі жовчних кислот» (Mikov and Fawcett, 2007).

Молекули жовчних кислот мають специфічну структуру: вони одночасно містять полярну частину – гідроксильні і карбоксильні групи та неполярну – стеранове ядро з металними та метиленовими групами. В просторі гідрофобна область випукла, а гідрофільна – вгнута, тому сама молекула володіє площинною амфільністю. Завдяки цьому жовчні кислоти в водному середовищі не можуть існувати в мономолекулярній формі, а утворюють міцелярні або ламелярні структури. При взаємодії з ліпідами вони формують змішані міцели, в яких гідрофобні частини молекул включені до внутрішньої гідрофобної порожнини міцели. Змішані міцели, утворені за участю лецитину, забезпечують солюбілізацію холестерину (Mikov and Fawcett, 2007; Chiang, 2009).

Таким чином, жовчні кислоти здатні до міцелоутворення, емульгування та солюбілізації ліпідів. В цьому і полягають їх основні функції в організмі людини.

Механізми транспортування жовчних кислот в організмі

Всмоктування жовчних кислот в кишківнику відбувається шляхом активного транспорту Na-залежним транспортером жовчних кислот та пасивної дифузії. Після цього вони поступають у воротну вену, звідки за рахунок транспортних систем, що розташовані на базолатеральній мембрані гепатоцитів, потрапляють у печінку. Слід зазначити, що кон'юговані жовчні кислоти проникають до гепатоциту за допомогою Na-залежного трансмембранного котранспортера, а некон'юговані – переважно за участю переносника органічних аніонів. Ці транспортні білки сприяють потрапленню жовчних кислот з крові в гепатоцит проти високого градієнту концентрації та електричного потенціалу. Потім безпосередньо в гепатоциті жовчні кислоти з'єднуються з цитозольним зв'язуючим білком і транспортуються до апікальної мембрани (Lefebvre et al., 2009; Kramer, 2011).

В просвіт жовчного капіляру кислоти секретуються за участю АТФ-залежного механізму з використанням транспортних білків. При цьому при підвищенні концентрацій кислот в протоках їхня екскреція з гепатоцитів сповільнюється або зовсім припиняється, тобто робота цих білків регулюється за принципом негативного зворотного зв'язку (Halilbasic et al., 2009; Dawson, 2011).

Проте жовчні кислоти здатні підвищити ступінь біодоступності біологічно активних речовин не тільки за рахунок того, що в мембранах певних клітин розташовані чутливі до них рецептори. Так, встановлено, що солі жовчних кислот сприяють епітеліальному транспортуванню гідрофільних лікарських засобів за допомогою парацелюлярного шляху, а гідрофобних сполук – за рахунок як парацелюлярного, так і трансцелюлярного шляхів (Kim et al., 2011).

До ймовірного механізму активізації транспорту гідрофільних речовин відносять можливість включення жовчних кислот у клітинну мембрану, де при певній концентрації вони здатні утворювати зворотні міцели, що містять молекули води. Це приводить до створення в клітинній мембрані гідрофільних пор. Окрім того, солі жовчних кислот можуть збільшити проникнення речовин через парацелюлярний шлях за рахунок їхнього зв'язування з іонами кальцію, що сприяє відкриттю між клітинами непроникних перегородок, та надання ними муколітичного ефекту (Роша et al., 2007; Роша and Kuhajda, 2010).

Основним механізмом поліпшення трансцелюлярного всмоктування малорозчинних речовин є збільшення їхньої розчинності і безпосередньо швидкості розчинення шляхом утворення міцел. Розчинення ліпофільних препаратів у змішаних міцелах жовчних кислот сприяє їхньої дифузії через водний дифузійний шар, тим самим покращуючи ступінь всмоктування. Міцели збільшують проникність слизової оболонки шляхом подолання опору на водному дифузійному шарі. Розчинення за допомогою жовчних кислот зни-

жує розмір часток біологічно активних речовин. Це дозволяє їм проникнути в клітину (Mithani et al., 1996; Darkoh et al., 2010).

Деякими дослідженнями показано, що гідрофобні солі жовчі таких кислот як дезоксихолева та хенодезоксихолева кислоти, краще сприяють всмоктуванню в кишківнику речовин, ніж холева кислота. Остання є менш гідрофобною речовиною. Це дозволило зробити припущення, що транспортна активність безпосередньо корелює з гідрофобністю молекул жовчної кислоти. Для підтвердження цього шляхом синтезу кон'югованих з гліцином жовчних кислот отримано сполуки, які більш ефективно збільшують абсорбцію речовин в кишківнику в порівнянні з таурохолатами, що характеризуються кращими гідрофільними властивостями. Це свідчить про те, що гідрофобність не є критичним параметром в транспортній ефективності, як це було запропоновано раніше (Bowe et al., 1997; Mrestani et al., 2003).

Таким чином, амфифільні властивості жовчних кислот та наявність механізмів транспорту речовин через захисні бар'єри організму обумовило вибір їх як перспективних транспортних носіїв, що здатні цілеспрямовано доставляти біологічно активні речовини до печінки, підвищувати їх стійкість в агресивних умовах шлунково-кишкового тракту, збільшувати ступінь всмоктування у кишківнику малорозчинних або зовсім не розчинних у воді сполук (Bowe et al., 1997; Mrestani et al., 2003; Poša et al., 2007; Lefebvre et al., 2009; Halilbasic et al., 2009; Darkoh et al., 2010; Kramer, 2011; Dawson, 2011; Kim et al., 2011).

Виходячи із згаданого вище, вченими було розпочато розробку транспортних засобів для доставки біологічно активних речовин до органу-мішені. Серед них на увагу заслуговують такі: кон'югати жовчних кислот з біологічно активними речовинами, змішані міцелярні системи, білосоми та жовчномісні полімерні наноносії (O'Reilly et al., 1994; Kramer and Wess, 1996; Kramer et al., 1997; Criado et al., 1997; Enhnen et al., 1998; Meaney et al., 2000; Coyne et al., 2003; Tolle-Sander et al., 2004; Lee et al., 2005; Song et al., 2005; Lee et al., 2007; Hofmann, 2009; Chen et al., 2009; Mukaizawa et al., 2009; Rais et al., 2011; Maestrelli et al., 2011; Guan et al., 2011; Kolhatkar and Polli, 2012; Niu et al., 2012).

Кон'югати жовчних кислот з біологічно активними речовинами

Піонерами в розробці хімічних кон'югатів жовчних кислот з біологічно активними речовинами були Kramer та Wess (Kramer and Wess, 1996; Enhnen et al., 1998). Такі кон'югати вони отримували шляхом приєднання речовин за допомогою ферментно-лабільного зв'язку безпосередньо до гідроксильних груп атомів C-3, C-7 і C-12 стероїдного скелету або через молекули спейсера, роль якого грали похідні валіну, аланіну тощо. В перших роботах речовини приєднували до карбоксильної групи атома C-24 через те, що такий синтез був простим у виконанні.

В роботі (Tolle-Sander et al., 2004) показано, що завдяки приєднанню ацикловіру через спайсер – валін – за допомогою естерного зв'язку до карбоксильної групи атома C-24 хенодезоксихолату біодоступність

цього кон'югату серед мишей була збільшена вдвічі в порівнянні з вихідним ацикловіром.

Встановлено, що після приєднання габапентину, який характеризується низьким ступенем всмоктування в кишківнику, до положення C-24 хенодезоксихолату утворений кон'югат мав спорідненість до апікального Na-залежного транспортера жовчних кислот в термінальному відділі повздошної кишки (Rais et al., 2011).

Деякі автори (Criado et al., 1997) досліджували приєднання цис-платини до такого ж атому жовчної кислоти. Метою було цілеспрямоване транспортування отриманого кон'югату виключно до печінки, щоб забезпечити селективне лікування пухлин печінки та зменшити небажані токсичні ефекти.

Проведені експерименти з кон'югатами, в яких біологічно активна речовина була приєднана до карбоксильної групи атома C-24 жовчної кислоти, показали, що такі сполуки певною мірою селективно потрапляють до печінки, проте вони характеризуються низьким ступенем абсорбції в кишківнику (Kramer, 2011).

Встановлено, що найкращу спорідненість до транспортерів жовчних кислот, розташованих в повздошній кишці та печінці, мають кон'югати, які отримані шляхом приєднання речовини до атому C-3 жовчної кислоти. Показано, що препарати різної структури (інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил коензиму А редуктази, оксапролілпептиди, цитостатики, такі як хлорамбуцил або 5-фторурацил та ін.) селективно потрапляють до печінки у разі їхнього приєднання до атому C-3 жовчної кислоти (Kramer, 2011).

Так, аналіз результатів досліджень, проведених Kolhatkar and Polli (Kolhatkar and Polli, 2012), свідчить, що кон'югація речовини до гідроксильної групи C-3, а не C-7, потенційно може привести до успішного всмоктування отриманого препарату в кишківнику за рахунок взаємодії кон'югату з Na-залежним транспортером жовчних кислот.

В роботі (Lee et al., 2007) було розроблено нову форму гепарину, яку отримано шляхом хімічної кон'югації дезоксихолату з низькомолекулярним гепарином. Це дозволяє збільшити біодоступність речовини в 25 разів шляхом посилення її гідрофобних властивостей. Проте більш перспективним підходом для збільшення абсорбції гепарину в кишківнику є отримання кон'югату, в якому він нековалентно зв'язаний з синтезованим похідним жовчних кислот – дезоксихолілетиламіном. Ймовірно, це пов'язано з тим, що власне жовчні кислоти характеризуються обмеженою розчинністю, зокрема вони розчиняються тільки в лужному середовищі, тому використання в системах доставки синтезованих похідних жовчних кислот розширює діапазон значень рН, при яких вони можуть розчинитися (Lee et al., 2005).

Жовчні кислоти також використовують для отримання пептидних та протеїнових препаратів. Ковалентне зв'язування пептиду з кислотою дозволяє покращити найбільш критичний етап доставки пептиду – його транслокацію через клітинну мембрану (Kramer et al., 1997).

В роботі (Kramer, 2011) показано, що в разі ковалентного приєднання рекомбінантного людського

інсуліну до дезоксихолату він характеризується високою спорідненістю до рецептору інсуліну. Окрім того, цей кон'югат проявляє стійку біологічну активність.

Встановлено, що кон'югати пептиду, отримані шляхом приєднання до атому С-24 жовчної кислоти, як правило, характеризуються низькою спорідненістю до Na-залежного транспортера жовчних кислот та швидкістю транспортування. При цьому ці показники зменшуються зі збільшенням довжини пептидного ланцюга. До того ж кон'югати пептиду, які одержані при приєднанні їх до атому С-3 жовчної кислоти мають більшу спорідненість до транспортерів кислот, розташованих в печінці та кишківнику (Kramer, 2011).

Таким чином, хімічна кон'югація жовчних кислот з різними біологічно активними речовинами може підвищити їхню біодоступність. Проте недоліком цих препаратів є те, що вони можуть проявляти мембранолітичний ефект, який полягає в лізисі мембран клітин. Окрім того, в процесі синтезу ймовірно утворення небажаних побічних продуктів. Резюмуючи викладене вище, можна зробити висновок, що дані системи характеризуються низьким профілем безпеки.

Таких недоліків позбавлений інший вид транспортної системи на основі жовчних кислот – змішані міцелярні системи.

Змішані міцелярні системи

Принцип їх використання полягає в тому, що у шлунково-кишковому тракті під час перетравлення ліпідів солі жовчних кислот утворюють асоціати з фосфоліпідами, жирними кислотами та моногліцеридами, формуючи змішані міцели. Деякі дослідження показали, що використання для доставки біологічно активних речовин – фосфоліпідів, деяких жирних кислот, поліамінів, у комбінації з жовчними кислотами може збільшити їхню біодоступність. При цьому концентрація кислот зменшується, що знижує ризик прояву мембранолітичного ефекту (Hofmann, 2009).

Змішані міцелярні системи, утворені шляхом включення різних жирних кислот у натрій холат, дозволяють збільшити швидкість всмоктування клофазиміну у щурів у порівнянні з неміцелярними та простими міцелярними системами. Максимальне збільшення ступеня абсорбції препарату (більше, ніж у 800 разів) спостерігається при його солюбілізації з системою натрій холат : лінолева кислота у співвідношенні 40 : 40мМ. (O'Reilly et al., 1994).

Міцелярні системи, отримані шляхом механічного змішування натрій холату з лінолевою кислотою збільшують в значній мірі всмоктування манітолу, поліетиленгліколю 900 та поліетиленгліколю 4000 у моделі культури клітин CaCo-2 відносно контролю, не викликаючи при цьому пошкодження мембран. Ймовірно, такий ефект пов'язаний з тим, що змішані міцелярні системи абсорбуються за рахунок як парацелюлярного, так і трансмембранного транспорту (Meaney et al., 2000).

Микаїзава зі співавторами (Mukaizawa et al., 2009) показали, що комбінація сперміну, поліаміну та натрій таурохолату є безпечним способом збільшення ступеня всмоктування у моношлях CaCo-2 препарату ребаміпіду, що погано абсорбується в кишківнику. При цьому безпосередньо натрій таурохолат підвищує

проникність речовини лише на 14% у порівнянні з контролем. При його поєднанні зі сперміном ступінь всмоктування збільшується у 6 разів.

Встановлено, що транспорт цієї речовини забезпечується за рахунок парацелюлярного і трансцелюлярного шляхів, причому більший внесок вносить трансцелюлярний транспорт. Можливими механізмами збільшення трансклітинної проникності ребаміпіду є збільшення проникності мембрани, відкриття непроникних оболонок міозин-ланцюговою кіназою, яка активується в результаті збільшення внутрішньоклітинного рівня Ca^{2+} , і зміни розподілу білків, що регулюють транспорт речовин через оболонки (Coyne et al., 2003).

В роботі (Maestrelli et al., 2011) показано, що введення до організму дуже погано розчинного у воді нестероїдного протизапального препарату – оксапрозіну в комбінації з β -циклодекстрином, хітозаном та натрій дезоксихолатом приводить до збільшення ступеня абсорбції та біодоступності речовини більше, ніж вдвічі в порівнянні зі споживанням простої речовини.

Білосоми

Іншим видом систем доставки на основі жовчних кислот є білосоми. За своєю сутністю та методу отримання вони є ліпосомами, до складу яких входять жовчні кислоти. Останні сприяють стабілізації мембрани носія, тому білосоми вважають більш стабільною системою доставки, ніж звичайні ліпосоми. При цьому вони сприяють трансмембранному транспортуванню та абсорбції речовин (Guan et al., 2011).

Білосоми як нові колоїдні носії почали використовувати для імунізації людей, оскільки вони стійкі до шкідливих ефектів жовчних солей в травному тракті, і таким чином захищають антиген від ферментативного розщеплення. Пероральне введення антигенів з використанням білосом сприяє збільшенню ступеня стимуляції як системних, так і слизових імунних реакцій (Niu et al., 2012).

Встановлено, що білосоми збільшують всмоктування в кишківнику модельної макромолекули кальцитоніну лосося, що відіграє вирішальну фізіологічну роль у регуляції гомеостазу кальцію та формуванні кісткової тканини. Необхідність її включення до такої системи обумовлено тим, що під впливом ферментів шлунково-кишкового тракту ця речовина зазнає змін і характеризується низьким ступенем проникності через епітеліальні клітини кишківника. Досліджено вплив і інших видів амфифільних речовин на ступінь всмоктування кальцитоніну. Для цього брали аніонні (лаурилсульфат натрію), катіонні (лауроїлкарнітин хлорид, бензалконію хлорид, бензотоній хлорид) та неіонні (Трітон X-100, Твін 80, кремфор EL) поверхнево-активні речовини. На підставі даних щодо збільшення проникності кальцитоніну встановлено, що його найбільш ефективне всмоктування має місце при використанні білосом, до складу яких входить натрій тауродезоксихолат (Song et al., 2005).

Використання ліпосом, що містять натрій дезоксихолат, дозволяє у 5,1 рази збільшити біодоступність погано розчинної у воді речовини – фенофібрату в

порівнянні з мікронізованим препаратом (Chen et al., 2009).

В роботі (Mann et al., 2006) показано, що включення правцевого антатоксину до складу білосом сприяє індуванню імунітету проти цього антигену. У цьому випадку значення титру антитіл на третій тиждень після лікування практично не відрізняється від такого при парентеральному введенню препарату.

Цефотаксим є цефалоспориновим антибіотиком третього покоління, який при введенні перорально практично неабсорбується в шлунково-кишковому тракті, тому його застосовують лише парентерально. Встановлено, що завдяки його інкапсулюванню в білосоми біодоступність препарату збільшується в 9 разів в порівнянні з цефотаксимом, який застосовується перорально у вигляді сольового розчину. Це розширює способи використання препарату і дозволяє пропонувати його застосування у вигляді перорального засобу (Golcorbin-Kon et al., 2009).

Guan зі співавторами (Guan et al., 2011) оцінювали можливість застосування білосом, що містять натрій дезоксихолат, для збільшення ступеня абсорбції імунодепресанту – циклоспорину А. Низька біологічна доступність цього препарату обумовлена його високою молекулярною масою, поганою розчинністю у воді, передсистемним метаболізмом в стінках кишечника і печінки. На підставі проведених досліджень встановлено, що при введенні шурам циклоспорину А, інкапсульованого в білосоми, його біодоступність складає 120,3% в порівнянні з клінічно доступним комерційним продуктом на основі мікроемulsії циклоспорину А. При застосуванні як транспортної системи звичайних холестеролвмісних ліпосом ступінь абсорбції препарату збільшується тільки до 98,6%. Ця поліпшена біодоступність є наслідком посилення солюбілізації та полегшення поглинання білосом мембранами епітелію кишечника. Проте ці механізми потребують подальшого підтвердження при їх дослідженні в умовах *in vivo*.

Жовчновмісні полімерні наночастинки

До нового покоління адресних систем доставки біологічно активних речовин відносять полімерні наночастинки. Їхніми перевагами в порівнянні з міцелами та ліпосомами є те, що вони характеризуються дуже малим розміром, високим ступенем проникнення в клітини, збільшеним часом циркуляції. У цьому контексті ліпідполімерні гібридні амфіфіли, отримані шляхом кон'югації жовчних кислот з гідрофільними полімерами, є перспективними системами доставки біологічно активних речовин. Ці гібридні амфіфіли можуть самостійно збиратися в водних середовищах, утворюючи нанорозмірні міцели з унікальною структурою, що складається з гідрофобного ядра жовчної солі, стабілізованого гідрофільною оболонкою. Деякі з цих систем утворюють міцели розмірами від 10 до 100 нм (Pinto Reis et al., 2006; Elnaggar, 2015).

Одним із полімерів, який часто застосовують для поліпшення біосумісності та підвищення гідрофільності нанорозмірних транспортних систем, є поліетиленгліколь (Xiao et al., 2012; Shi and Guo, 2014).

Так, самоемулгуючі системи доставки біологічно активних речовин на основі кон'югатів жовчних кис-

лот з поліетиленгліколем та олеїною кислотою посилюють солюбілізацію та абсорбцію ітраконазолу – погано розчинного у воді протигрибкового засобу. Це значно покращує біодоступність препарату у шу-рів. Окрім того, він характеризується цитосумісністю та низьким гемолітичним ефектом. Отримані сферичні міцели із середнім гідродинамічним діаметром приблизно 75–220 нм забезпечують пролонговане вивільнення ітраконазолу (Le Dévédec et al., 2013).

Слід зауважити, що ефективність солюбілізації печінкованих жовчних кислот залежить від природи жовчної кислоти та від довжини і кількості прищеплених ланцюгів поліетиленгліколю (Le Dévédec et al., 2012).

Враховуючи, що стабільність системи, розмір частинок і здатність до солюбілізації, як правило, залежить від ступеня розгалуженості полімерів, Chen зі співавторами (Chen et al., 2008) запропонували отримувати самоемулгуючі системи на основі сополімеру, що має зіркоподібну форму. За хімічною будовою він складається з термочутливого полі(N-ізопропілакриламиду), до якого прикріплено три гідрофобних бічних ланцюги, що представляють собою полі(ε-капролактон).

Приєднанням до нього залишку ховлевої кислоти отримують амфіфільнісopolімери, які у водному розчині при кімнатній температурі самоорганізуються в сферичні міцели. Їхня критична температура розчинення близька до фізіологічної температури організму – 37 °C, тому інкапсулювання протиракового препарату метотрексату в полімерні міцели дозволяє отримати препарат, який характеризується пролонгованим температурозалежним вивільненням активної речовини (Chen et al., 2008).

В роботі (Tang et al., 2013; Zeng et al., 2013) розроблено наночастинки на основі ховлевої кислоти та зіркоподібного сополімеру, що складається з полілактиду або полі(D,L-лактид-когліколіду) та α-D-токоферил полі(етиленгліколь) 1000 сукцинату. Останній компонент є водорозчинною похідною вітаміну E, яка покращує розчинність у воді гідрофобних речовин (наприклад, таксанів, макролідових антибіотиків, стероїдів) та відомого інгібітору Р-глікопротеїну (P-gp), який може бути використаний для збільшення цитотоксичності та біологічної доступності протипухлинних ліків.

Введення до складу цих наночастинок паклітакселу – модельної гідрофобної речовини з антираковими властивостями забезпечує більш ефективне всмоктування речовини в кишечнику в порівнянні з наночастинами, які не містять залишків ховлевих кислот. Окрім того, зіркоподібні наночастинки, які містять доцетаксел, є ефективними при лікуванні раку шийки матки як в умовах *in vitro*, так і *in vivo* в порівнянні з лінійними наночастинами, до складу яких не входять залишки ховлевих кислот (Zeng et al., 2013).

Нові амфіфільні лінійні дендрітнісopolімери або телодендрімери, які складаються з гідрофільного лінійного поліетиленгліколю та гідрофобного ядра, що представляє собою олігомери ховлевої кислоти, використовують для спрямованої доставки протипухлинних препаратів, таких як паклітаксел, доксорубі-

цин і етопозид (Xiao et al., 2009; Li et al., 2009; Xiao et al., 2013).

Варіюючи довжину ланцюга поліетиленгліколю і число одиниць жовчних кислот в дендритних блоках, можна отримати наноносії з точно заданими фізико-хімічними і агрегаційними властивостями, зокрема з певним розміром і ємністю завантаження препарату (Xiao et al., 2011).

В роботах (Li et al., 2011; Li et al., 2012) показано отримання збудник-реагуючих систем шляхом зворотного зшивання міцел за допомогою дисульфідних або боронатних зв'язків. Це дозволяє уникнути передчасного вивільнення лікарського засобу під час циркуляції і забезпечує його ефективну доставку до цільової зони ендogenous і/або екзогенного подразника. Дисульфідні зв'язки та боронатні поперечні зв'язки можуть бути розщеплені в редукованому та кислотному середовищі пухлинних клітин чи внаслідок введення N-ацетилцистеїну або манітолу відповідно.

При отриманні наночастинок в ролі гідрофільних речовин можуть виступати також природні полісахариди, зокрема хітозан, курдлан та гіалуронова кислота. До них за допомогою хімічних зв'язків приєднуються залишки жовчних кислот. Отримані таким чином системи використовують для доставки низки біологічно активних речовин (Zhou et al., 2012; Li et al., 2012; Yan et al., 2015).

Шляхом приєднання гіалуронової кислоти до дезоксихолевої кислоти за допомогою дисульфідного зв'язку отримано редокс-чутливі міцели для адресної внутрішньоклітинної доставки паклітаксела. На підставі аналізу дослідження поведінки цих міцел в клітинах аденокарциноми молочної залози людини в умовах *in vitro* встановлено, що вилучення основної діючої речовини з наноносія відбувається за рахунок опосередкованого рецепторо-чутливого до гіалуронової кислоти ендоцитозу (Li et al., 2012).

Таким чином, за хімічною природою полімерні наноносії на основі жовчних кислот являють собою хімічні кон'югати жовчних кислот з синтетичним полімером або природними полісахаридами.

Незважаючи на природу гідрофільного компонента, схема їхнього отримання єдина і включає кілька стадій:

1. Отримання імід-похідної жовчної кислоти.
2. Отримання аміно-похідної жовчної кислоти.
3. Отримання кон'югованих з певними речовинами жовчних кислот.

Потім ці кон'югати обробляють ультразвуком для отримання наночастинок.

Незважаючи на очевидні переваги модифікованих жовчних кислот, метод їх отримання складний, трудомісткий і енерговитратний. Окрім того, в процесі синтезу можливе утворення побічних продуктів різної природи, які можуть негативно впливати на організм людини, тобто дані системи характеризуються низьким профілем безпеки. Недоліком використання поліетиленгліколю як гідрофільного агента є те, що він характеризується низьким ступенем біодеградації, при підвищених температурах відбуваються зміни в його структурі, що призводить до зниження розчинності

при фізіологічних значеннях температур і, як наслідок, накопичення в організмі (Zhou et al., 2012; Yan et al., 2015).

На наш погляд, необхідно шукати нові види гідрофільних агентів, які є біосумісними, нетоксичними для організму людини, здатними до біодеградації. Це дозволить отримувати наноносії, які здатні підвищувати ступінь абсорбції біологічно активних речовин, захищати їх від негативної дії факторів навколишнього середовища та долати захисні бар'єри організму при одночасно високому профілю безпеки отриманої системи доставки.

Висновки

Амфільні властивості жовчних кислот та особливості їхньої циркуляції в організмі людини, що полягають в наявності в кишківнику Na-залежного транспортера жовчних кислот, за допомогою якого вони легко потрапляють в кровоток з подальшим цілеспрямованим транспортуванням до гепатоцитів, через мембрану яких вони проходять за рахунок Na-залежного котранспортера жовчних кислот, обумовило їх вибір як адресних систем доставки до органу-мішені погано розчинних у фізіологічних рідинах, легко руйнівних під впливом ферментної системи організму біологічно активних речовин. Проведені дослідження підтверджують збільшення ступеня всмоктування речовин, за умови інкапсуляції їх в наноносії на основі жовчних кислот. Проте найбільш ефективні системи отримані шляхом хімічного синтезу, що може призводити до наявності у таких препаратах побічних ефектів.

Перспектива подальших досліджень. Для усунення недоліків існуючих наноносіїв на основі жовчних кислот доцільно розробити технології їх отримання, яка б виключала застосування стадій хімічного синтезу. З цією метою як гідрофільний компонент слід розглянути розгалужені природні полісахариди з певною надмолекулярною структурою, завдяки якій можливе утворення з жовчними кислотами нанорозмірних структур за допомогою водневих та гідрофобних зв'язків. Є вірогідність, що отримані наноносії у подальшому можуть бути застосовані для доставки необхідних для організму людини малорозчинних біологічно активних речовин, включаючи їх до складу дієтичних добавок або харчових продуктів оздоровчого та лікувального призначення.

Бібліографічні посилання

- Mozaffarian, D., Fahimi, S., Singh, G.M. (2014). Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N.Engl. J. Med.* 371(7), 624–634 doi: 10.1056/NEJMoal304127.
- Guire, M.M., Beerman, K.A. (2012). *Nutritional Sciences: From Fundamentals to Food*. 3rd Ed. New York: Wadsworth Cengage Learning.
- World Health Organization: Global status report on non-communicable diseases 2010 (2011). Florence: World Health Organization.

- Allotey, P., Davey, T., Reidpath, D.D. (2014). NCDs in low and middle-income countries – assessing the capacity of health systems to respond to population needs. *BMC. Pub. Health.* 14, 1–3. doi:10.1186/1471-2458-14-S2-S1.
- Hofmann, A.F., Hagey, L.R. (2008). Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. *Cellular and Molecular Life Sci.* 65(16), 2461–2483. doi:10.1007/s00018-008-7568-6.
- Satchi-Fainaro, R., Duncan, R. (2006). Polymer therapeutics. I. Polymers as drugs, conjugates and gene delivery systems. Berlin: Springer.
- Al-Hilal, T.A., Alam, F., Byun, Y. (2013). Oral drug delivery systems using chemical conjugates or physical-complexes. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 65(6), 845–864.
- St-Pierre, M.V., Kullak-Ublick, G.A., Hagenbuch, B., Meier, P.J. (2001). Transport of bile acids in hepatic and non-hepatic tissues. *J. Exp. Biol.* 204, 1673–1686.
- Balakrishnan, A., Polli, J.E. (2006). Apical sodium dependent transporter (ASBT, SLC10A2): A potential prodrug target. *Mol. Pharm.* 3, 223–230. doi: 10.1021/mp060022d.
- Kuipers, F., Bloks, V.W., Groen, A.K. (2014). Beyond intestinal soap-bile acids in metabolic control. *Nat. Rev. Endocrinol.* 10, 488–498. doi: 10.1038/nrendo.2014.60.
- Vasir, J.K., Tambwekar, K., Garg, S. (2003). Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system. *Int. J. Pharm.* 255, 1–2, 13–32.
- Hearnden, V., Sankar V., Huul K., Greenberg M., Kerr A.R., Lockhart P.B., Patton L.L., Porter S., Thornhill M.H. (2012). New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64(1), 16–28. doi:10.1016/j.addr.2011.02.008.
- Khatun, Z., Nurunnabi, H., Cho, K.J., Byun, Y, Bae, Y.H., Lee, Y.K. (2014). Oral absorption mechanism and anti-angiogenesis effect of taurocholic acid-linked heparin-docetaxel conjugates. *J. Control. Release* 177(1), 64–73. doi:10.1016/j.jconrel.2013.12.034.
- Makadia, H. K., Siegel, S. J. (2011). Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier. *Polymers.* 3, 1377–1397. doi: 10.3390/polym3031377.
- Trivedi, R., Kompella, U.B. (2010). Nanomicellar formulations for sustained drug delivery: strategies and underlying principles. *Nanomedicine.* 5, 485–505. doi: 10.2217/nmm.10.10.
- Duane, W.C. (2009). Bile acids: developments new and very old. *J. Lipid Res.* 50, 1507–1508.
- Chiang, J.Y.L. (2009). Bile acids: regulation of synthesis. *J. Lipid Res.* 50, 1955–1966. doi: 10.1194/jlr.R900010-JLR200.
- Mikov, M., Fawcett, J.P. (2007). Bile acids: Chemistry, biosynthesis, analysis, chemical and metabolic transformations and pharmacology. Geneva, Switzerland: Mediset Publisher, 456 p.
- Kramer, W. (2011). Transporters, Trojan horses and therapeutics: suitability of bile acid and peptide transporters for drug delivery. *Biol. Chem.* 392, 77–94. doi: 10.1515/BC.2011.017.
- Lefebvre, P., Cariou, B., Lien, F. (2009). Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiological.* 89(1), 147–191. doi: 10.1152/physrev.00010.2008.
- Halilbasic, E., Claudel, T., Trauner, M. (2009). Bile acid transporters and regulatory nuclear receptors in the liver and beyond. *J. Hepatol.* 58, 155–168. doi: 10.1016/j.jhep.2012.08.002.
- Dawson, P.A. (2011). Role of the intestinal bile acid transporters in bile acid and drug disposition. *Handb. Exp. Pharmacol.* 201, 169–203. doi: 10.1007/978-3-642-14541-4-4.
- Kim, K., Yoon, I., Chun, I., Lee, N., Kim, T., Gwak, H.S. (2011). Effects of bile salts on the lovastatin pharmacokinetics following oral administration to rats. *Drug Deliv.* 18, 79–83. doi: 10.3109/10717544.2010.512024.
- Poša, M., Kevrešan, S., Mikov, M., Cirin-Novta, V., Kuhajda, K. (2007). Effect of cholic acid and its keto derivatives on the analgesic action of lidocaine and associated biochemical parameters in rats. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.* 32, 109–117.
- Poša, M.M., Kuhajda, K.N. (2010). Influence of bile acids on the adsorption of lidocaine and verapamil in an in vitro experiment. *J. Serb. Chem. Soc.* 75, 433–440.
- Mithani, S.D., Bakatselou, V., TenHoor, C.N., Dressman, J.B. (1996). Estimation of the increase in solubility of drugs as a function of bile salt concentration. *Pharm Res.* 13, 163–167.
- Darkoh, C., Lichtenberger, L.M., Ajami, N., Dial, E.J., Jiang, Z.D., DuPont, H.L. (2010). Bile acids improve the antimicrobial effect of rifaximin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54, 3618–3624. doi: 10.1128/AAC.00161-10.
- Mrestani, Y., Bretschneider, B., Hartl, A., Neubert, R.H.H. (2003). In vitro and in vivo studies of cefpirom using bile salts as absorption enhancers. *J. Pharm. Pharmacol.* 55, 1601–1606.
- Bowe, C.L., Mokhtarzadeh, L., Venkatesan, P., Babu, S., Axelrod, H.R., Sofia, M.J., Kakarla, R., Chan, T.Y., Kim, J.S., Lee, H.J. (1997). Design of compounds that increase the absorption of polar molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 94, 12218–12223.
- Kramer, W., Wess, G. (1996). Bile acid transport systems as pharmaceutical targets. *Eur. J. Clin. Invest.* 26, 715–732.
- Enhsen, A., Kramer, W., Wess, G. (1998). Bile acids in drug discovery. *Drug Discov. Today.* 3, 409–418.
- Tolle-Sander, S., Lentz, K.A., Maeda, D.Y., Coop, A., Polli, J.E. (2004). Increased acyclovir oral bioavailability via a bile acid conjugate. *Mol. Pharm.* 1(1), 40–48.
- Rais, R., Fletcher, S., Polli, J.E. (2011). Synthesis and in vitro evaluation of gabapentin prodrugs that target the human apical sodium-dependent bile acid transporter (hASBT). *J. Pharm. Sci.* 100(3), 1184–1195. doi: 10.1002/jps.22332.
- Criado, J.J., Herrera, M.C., Palomero, M.F., Medarde, M., Rodriguez, E., Marin, J.J. (1997). Synthesis and characterization of a new bile acid and platinum (II) complex with cytostatic activity. *J. Lipid Res.* 38(5), 1022–1032.

- Kolhatkar, V., Polli, J.E. (2012). Structural requirements of bile acid transporters: C-3 and C-7 modifications of steroidal hydroxyl groups. *Eur. J. Pharm. Sci.* 46(1–2), 86–99. doi: 10.1016/j.ejps.2012.02.012.
- Lee, D.Y., Lee, J., Lee, S., Kim, S.K., Byun, Y. (2007). Liphophilic complexation of heparin based on bile acid for oral delivery. *J. Control. Release.* 123(1), 39–45. doi: 10.1016/j.jconrel.2007.07.013.
- Lee, S., Kim, K., Kumar, T.S., Lee, J., Kim, S.K., Lee, D.Y., Lee, Y.K., Byun, Y. (2005). Synthesis and biological properties of insulin-deoxycholic acid chemical conjugates. *Bioconjug. Chem.* 16(3), 615–620.
- Kramer, W., Wess, G., Enhsen, A., Falk, E., Hoffmann, A., Neckermann, G., Schubert, G., Urmann, M. (1997). Modified bile acids as carriers for peptides and drugs. *J. Control. Release.* 46(1–2), 17–30.
- Hofmann, A.F. (2009). Bile acids: trying to understand their chemistry and biology with the hope of helping patients. *Hepatology.* 49(5), 1403–1418. doi: 10.1002/hep.22789.
- O'Reilly, J.R., Corrigan, O.I., O'Driscoll, C.M. (1994). The effect of mixed micellar systems, bile-salt/fatty acids, on the solubility and intestinal absorption of cefazime (B663) in the anesthetized rat. *Int. Journ. Pharm.* 109, 147–154.
- Meaney, C.M., O'Driscoll, C.M. (2000). A comparison of the permeation enhancement potential of simple bile salt and mixed bile salt: fatty acid micellar systems using the CaCo-2 cell culture model. *Int. J. Pharm.* 207, 21–30.
- Mukaizawa, F., Taniguchi, K., Miyake, M., Ogawara, K., Odomi, M., Higaki, K., Kimura, T. (2009). Novel oral absorption system containing polyamines and bile salts enhances drug transport via both transcellular and paracellular pathways across Caco-2 cell monolayers. *Int J Pharm.* 367, 103–108. doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.09.027.
- Coyne, C.B., Ribeiro, C.M., Boucher, R.C., Johnson, L.G. (2003). Acute mechanism of medium chain fatty acid-induced enhancement of airway epithelial permeability. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 305, 440–450.
- Maestrelli, F., Cirri, M., Mennini, N., Zerrouk, N., Mura, P. (2011). Improvement of oxaprozin solubility and permeability by the combined use of cyclodextrin, chitosan, and bile components. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 78, 385–393. doi: 10.1016/j.ejpb.2011.03.012.
- Guan, P., Lu, Y., Qi, J., Niu, M., Lian, R., Hu, F., Wu, W. (2011). Enhanced oral bioavailability of cyclosporine A by liposomes containing a bile salt. *Int. J. Nanomedicine.* 6, 965–974. doi: 10.2147/IJN.S19259.
- Niu, M., Lu, Y., Hovgaard, L., Guan, P., Tan, Y., Lian, R., Qi, J., Wu, W. (2012). Hypoglycemic activity and oral bioavailability of insulin-loaded liposomes containing bile salts in rats: the effect of cholate type, particle size and administered dose. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 81(2), 265–272. doi: 10.1016/j.ejpb.2012.02.009.
- Song, K.H., Chung, S.J., Shi, C.K. (2005). Enhanced intestinal absorption of salmon calcitonin (sCT) from proliposomes containing bile salts. *J. Control. Release.* 106, 298–308. doi: 10.1016/j.jconrel.2005.05.016.
- Chen, Y., Lu, Y., Chen, J., Lai, J., Sun, J., Hu, F., Wu, W. (2009). Enhanced bioavailability of the poorly water-soluble drug fenofibrate by using liposomes containing a bile salt. *Int. J. Pharm.* 376, 153–160. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.04.022.
- Mann, J.F.S., Scales, H.E., Shakir, E., Alexander, J., Carter, K.C., Mullen, A.B., Ferro, V.A. (2006). Oral delivery of tetanus toxoid using vesicles containing bile salts (bilosomes) induces significant systemic and mucosal immunity. *Methods.* 38(2), 90–95.
- Golcorbin-Kon, S., Mikov, M., Arafat, M., Lepojevic, Z., Mikov, I., Sahman-Zaimovic, M., Tomic, Z. (2009). Cefotaxime pharmacokinetics after oral application in the form of 3 α ,7 α dihydroxy-12-keto-5 β -cholanate microvesicles in rat. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 34, 31–36.
- Pinto Reis, C., Neufeld, R.J., Ribeiro, A.J., Veiga, F. (2006). Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. *Nanomedicine.* 2, 8–21.
- Elnaggar, Y.S. (2015). Multifaceted applications of bile salts in pharmacy: an emphasis on nanomedicine. *Int. J. Nanomedicine.* 10, 3955–3971. doi: 10.2147/IJN.S82558.
- Shi, Z., Guo, R., Li, W. (2014). Nanoparticles of deoxycholic acid, polyethylene glycol and folic acid-modified chitosan for targeted delivery of doxorubicin. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 25, 723–731. doi: 10.1007/s10856-013-5113-0.
- Xiao, K., Li, Y., Lee, J. (2012). «OA02» peptide facilitates the precise targeting of paclitaxel-loaded micellar nanoparticles to ovarian cancer *in vivo*. *Cancer Res.* 72, 2100–2110. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3883.
- Le Dévédec, F., Strandman, S., Hildgen, P. (2013). PEGylated bile acids for use in drug delivery systems: enhanced solubility and bioavailability of itraconazole. *Mol. Pharm.* 10, 3057–3066. doi: 10.1021/mp400117m.
- Le Dévédec, F., Fuentealba, D., Strandman, S. (2012). Aggregation behavior of pegylated bile acid derivatives. *Langmuir.* 28, 13431–13440. doi: 10.1021/la303218q.
- Chen, W.-Q., Wei, H., Li, S.-L. (2008). Fabrication of star-shaped, thermo-sensitive poly(*N*-isopropylacrylamide)-cholic acid-poly(ϵ -caprolactone) copolymers and their self-assembled micelles as drug carriers. *Polymer.* 49, 3965–3972.
- Tang, X., Cai, S., Zhang, R. (2013). Paclitaxel-loaded nanoparticles of star-shaped cholic acid-core PLA-TPGS copolymer for breast cancer treatment. *Nanoscale Res. Lett.* 8, 420–424. doi: 10.1186/1556-276X-8-420.
- Zeng, X., Tao, W., Mei, L. (2013). Cholic acid-functionalized nanoparticles of star-shaped PLGA-vitamin E TPGS copolymer for docetaxel delivery to cervical cancer. *Biomaterials.* 34, 6058–6067. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.04.052.
- Xiao, K., Luo, J., Fowler, W.L. (2009). A self-assembling nanoparticle for paclitaxel delivery in ovarian cancer. *Biomaterials.* 30, 6006–6016.

- Li, Y., Xiao, K., Luo, J. (2009). A novel size-tunable nanocarrier system for targeted anticancer drug delivery. *J. Control. Release.* 144, 314–323. doi: 10.1016/j.jconrel.2010.02.027.
- Xiao, K., Suby, N., Li, Y., Lam, K.S. (2013). Telodendrimer-based nanocarriers for the treatment of ovarian cancer. *Ther. Deliv.* 4, 1279–1292. doi: 10.4155/tde.13.91.
- Xiao, K., Li, Y., Luo, J. (2011). The effect of surface charge on *in vivo* biodistribution of PEG-oligocholeic acid based micellar nanoparticles. *Biomaterials* 32, 3435–3446. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.021.
- Li, Y., Xiao, K., Luo, J. (2011). Well-defined, reversible disulfide cross-linked micelles for on-demand paclitaxel delivery. *Biomaterials* 32, 6633–6645. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.05.050.
- Li, Y., Xiao, W., Xiao, K. (2012). Well-defined, reversible boronate crosslinked nanocarriers for targeted drug delivery in response to acidic pH values and cisdiols. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 51, 2864–2869. doi: 10.1002/anie.201107144.
- Zhou, H., Yu, W., Guo, X. (2012). Synthesis and characterization of amphiphilic glycidol-chitosan-deoxycholic acid nanoparticles as a drug carrier for doxorubicin. *Biomacromolecules*. 11, 3480–3486. doi: 10.1021/bm100989x.
- Yan, J.K., Ma, H.L., Chen, X. (2015). Self-aggregated nanoparticles of carboxylic curdlan-deoxycholic acid conjugates as a carrier of doxorubicin. *Int. J. Biol. Macromol.* 72, 333–340. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2014.08.035.
- Li, J., Huo, M., Wang, J. (2012). Redox-sensitive micelles self-assembled from amphiphilic hyaluronic acid-deoxycholic acid conjugates for targeted intracellular delivery of paclitaxel. *Biomaterials*. 33, 2310–2320. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.11.022.

Received 25.09.2017

Received in revised form 20.10.2017

Accepted 27.10.2017