

DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-1-33-41



# Липосомы как система таргетной доставки лекарственных средств (обзор)

В.С. Горбик<sup>1</sup>, З.С. Шпрах<sup>1,2</sup>, Ж.М. Козлова<sup>1</sup>, В.Г. Салова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Валентина Сергеевна Горбик valya.gorbik.1998@mail.ru

Достичь эффективной концентрации в клетке-мишени при различных патологических состояниях позволяет адресная доставка лекарственных препаратов с помощью липосом. Основным преимуществом липосомальных частиц является их способность к биодegradации и иммунологическая нейтральность, что позволяет улучшить профиль безопасности лекарственных средств (ЛС). В обзоре приведены сведения о составе липосом: основным компонентом липосомальной мембраны являются фосфолипиды, которые обеспечивают ее прочность и защиту от механических воздействий. Липосомальные частицы различают по размеру и количеству бислоевых оболочек, образующих везикулы, также выделяют липосомы с неламеллярной организацией. Состав и размер липосом выбирают в зависимости от поставленных целей, включая в мембрану вспомогательные вещества, влияющие на свойства и функции липосом, в том числе на скорость высвобождения содержимого везикул, средство липосом к ткани-мишени и др. В обзоре рассмотрены основные методы получения липосом и особенности их использования, преимущества и недостатки. Создание липосом, чувствительных к различным внешним или внутренним физико-химическим стимулам, позволяет реализовать эффективность ЛС, локализовать место его действия и уменьшить количество и серьезность побочных явлений. В настоящее время лекарственные препараты на основе липосом успешно используют в различных областях медицины – дерматологии, кардиологии, онкологии, неврологии и др. Наиболее активно проводятся доклинические и клинические исследования липосомальных ЛС для лечения злокачественных новообразований. Особое внимание в статье уделено работам российских исследователей в области направленной доставки ЛС. Показано, что на сегодняшний день липосомы являются открытой для изучения и совершенствования системой таргетной доставки ЛС.

**Ключевые слова:** липосомы, строение и состав, методы получения, липосомальные лекарственные средства

**Для цитирования:** Горбик В.С., Шпрах З.С., Козлова Ж.М., Салова В.Г. Липосомы как система таргетной доставки лекарственных средств (обзор). Российский биотерапевтический журнал 2021;20(1):33–41.

## Liposomes as a targeted delivery system of drugs (review)

Valentina S. Gorbik<sup>1</sup>, Zoya S. Shprakh<sup>1,2</sup>, Zhanna M. Kozlova<sup>1</sup>, Valentina G. Salova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>2</sup>N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; 24 Kashyrskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

**Contacts:** Valentina Sergeevna Gorbik valya.gorbik.1998@mail.ru

Liposomal targeted drug delivery makes it possible to achieve effective concentration in the target cell under various pathological conditions. The main advantage of liposomal particles is their biodegradability and immunological neutrality, which improves the safety profile of drugs. The review provides information on the composition of liposomes: the main component of the liposomal membrane is phospholipids, which provide its strength and protect from mechanical impacts. Liposomal particles are distinguished by the size and number of bilayer membranes, also secreted liposomes with a non-lamellar organization. The composition and size of liposomes are selected depending on the purpose, including excipients in the membrane that affect the properties and

functions of liposomes, including the rate of release of the components, the affinity of liposomes for the target tissue, etc. The review considers the main methods for obtaining liposomes and the features of their use, advantages and disadvantages. The creation of liposomes that are sensitive to various external or internal physico-chemical factors makes it possible to realize drugs effects, localize the site of its action and reduce the number and severity of side effects. Currently, liposome-based drugs are successfully used in various fields of medicine – dermatology, cardiology, oncology, neurology, etc. The most active conduct preclinical and clinical studies of liposomal drugs for the treatment of malignant neoplasms. Particular attention is paid to the work of Russian researchers in the field of targeted drug delivery. It is shown that today liposomes are an open for study and improvement system for targeted drug delivery.

**Key words:** liposomes, structure and composition, production methods, liposomal drugs

**For citation:** Gorbik V.S., Shprakh Z.S., Kozlova Z.M., Salova V.G. Liposomes as a targeted delivery system of drugs (review). *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2021;20(1):33–41. (In Russ.).

## Введение

Терапевтическая активность лекарственного препарата (ЛП) определяется достижением нужной концентрации действующего вещества в клетке-мишени, органе или ткани. Борьба со многими заболеваниями требует длительного приема лекарственных средств (ЛС), некоторые из них кумулируются в организме. Кроме того, ряд ЛП характеризуется неудовлетворительным фармакокинетическим профилем наряду с неспецифическим распределением в органах и тканях, что вызывает серьезные побочные явления и системную токсичность [1]. Актуальным решением вопроса повышения безопасности и эффективности лекарственной терапии является разработка транспортных систем, позволяющих обеспечить направленную доставку ЛП к клетке-мишени, снизив при этом общее токсическое действие на организм [2–4].

Впервые адресная доставка упоминается в 1906 г. немецким ученым Паулем Эрлихом, целью работы которого было найти ЛС, действующее точно на рецепторы клеток бактерий и паразитов [5]. Созданная им «теория боковых цепей» позволила понять механизмы взаимодействия биологически активных веществ с клеткой и способствовала возникновению новых идей и возможностей в осуществлении таргетной доставки ЛП.

Одним из наиболее изученных и успешно применяемых средств доставки ЛП являются липосомы, впервые описанные в 1963 г. А. Бэнгхемом. Им была обнаружена способность фосфолипидов (ФЛ) самостоятельно образовывать в воде замкнутые оболочки, внутри которых создается заполненное водой пространство с растворенным ЛС [6]. Инкапсуляция многих ЛС в липосомы может помочь в терапии заболеваний, требующих длительного и агрессивного лечения, поскольку появляется возможность защиты от деградации в биологических средах организма [7, 8] и преодоления множественной лекарственной устойчивости [9]. Включение ЛС в липосомальные везикулы позволяет повысить биодоступность труднорастворимых веществ и терапевтический индекс

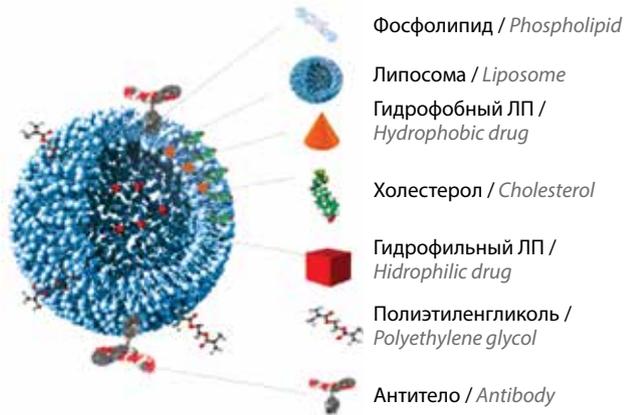
ЛП [10, 11]. Например, антрациклины могут вызывать тяжелую сердечную недостаточность, что ограничивает диапазон доз, используемых при лечении данной группой препаратов. Применение липосом для доставки доксорубина предотвращает накопление препарата в тканях миокарда и снижает его кардиотоксичность [12–14]. В доклинических исследованиях для липосомального доксорубина летальная доза ( $LD_{50}$ ) выше примерно в 2 раза у мышей и в 1,5 раза у собак породы бигль по сравнению с доксорубином в свободной форме [15, 16]. Особо следует отметить биodeградируемость и иммунологическую нейтральность липосомальных частиц [17, 18]. Это является преимуществом в профиле безопасности препаратов с адресной доставкой.

**Целью** настоящей работы является обзор научных данных о структуре липосом, их составе и классификации. В статье приведены краткие сведения о методах получения липосом, а также информация о последних достижениях российских исследователей в области разработки ЛС с липосомальной доставкой.

## Структура и классификация липосом

Липосомы – полые гетерофазные везикулы, водная фаза которых окружена амфифильными ФЛ мембраны (рис. 1) [20]. Такие частицы обладают достаточно большой механической прочностью и способностью сохранять целостность при различных механических воздействиях [21]. Гидрофильные ЛП (например, доксорубин) инкапсулируют в водную фазу везикулы, а гидрофобные (амфотерицин В, паклитаксел, доцетаксел и др.) – в билипидный слой мембраны липосом [22–24].

Помимо ФЛ в состав мембраны липосом могут входить молекулы полиэтиленгликоля, создающие избыточное осмотическое давление на поверхности наночастиц. Пегилированная везикула становится невидимой для ретикулоэндотелиальной системы, что увеличивает время циркуляции частицы в кровотоке [18, 25]. Еще одним важным компонентом липидного бислоя является холестерин, обеспечивающий



**Рис. 1.** Схематическая структура липосомы, содержащей гидрофобные и гидрофильные лекарственные препараты (ЛП) (адаптировано из [19])

**Fig. 1.** Schematic structure of liposome containing hydrophobic and hydrophilic drugs (adapted from [19])

микровязкость плазматической мембраны. Повышение концентрации холестерина приводит к увеличению размера и проницаемости липосомальных частиц, что дает возможность регулировать высвобождение ЛП [26].

Для стабилизации и улучшения кинетики высвобождения ЛП возможно включение липосомы в гидрогель. Это помогает решить проблему поглощения липосом макрофагами и позволяет обеспечить длительное хранение липосомальных ЛП без лиофилизации [27]. В связи с этим было предложено вводить цитостатики цисплатин и проспидин в гидрогель на основе фосфата декстрана [28].

В зависимости от размера частиц и количества бислоев, образующих везикулы (ламеллярность), липосомы можно разделить на следующие группы: малые однослойные везикулы, большие однослойные везикулы, гигантские однослойные везикулы, двухслойные везикулы, многослойные везикулы (табл. 1) [29]. Существуют также липосомы с неламеллярной организацией – спонгосомы и кубосомы. Спонгосомы имеют случайную трехмерную мембранную организацию, а кубосомы характеризуются периодически упорядоченными мембранными структурами кубической решетки с различными симметриями: двойной алмаз, гироид или примитивные кубические типы. Было показано, что кубосомы представляют собой более стабильную липидную систему, чем липосомы, а также имеют больше возможностей для инкапсуляции химиотерапевтических агентов за счет их жидкокристаллической двунепрерывной мембранной структуры [30].

Состав и размер липосом могут быть выбраны в зависимости от целей, поставленных исследователем. Путем включения в мембрану везикул специфических белков возможны уменьшение скорости деградациии, контроль высвобождения содержимого

липосомальных частиц, увеличение сродства липосомы к ткани [31].

**Таблица 1.** Классификация липосом в зависимости от размера частиц и количества бислоев

**Table 1.** The liposome classification depends on the size of the particles and the number of bilayers

Структурный параметр Structure parameter	Размер, нм Size, nm
Малые однослойные везикулы Small unilamellar vesicle	20–100
Большие однослойные везикулы Large unilamellar vesicle	>100
Гигантские однослойные везикулы Giant unilamellar vesicle	>1000
Двухслойные везикулы Oligolamellar vesicle	>500
Многослойные везикулы Multi lamellar vesicle	1000–10 000

Достижения в области доставки лекарств побудили исследователей рассмотреть 2 важные стратегии при разработке новых многофункциональных липосомальных частиц: стратегию пассивного и активного нацеливания. При пассивном нацеливании инкапсулированное в липосому вещество за счет физических свойств наноконтейнера способно накапливаться в определенном пораженном участке организма и селективно взаимодействовать с анатомическими структурами сосудов ткани-мишени, реализуя при этом свое фармакологическое действие [30]. Другим вариантом доставки лекарственного вещества (ЛВ) в пораженный орган или ткань является транспорт с помощью направляющего вектора, в качестве которого могут выступать моноклональные антитела, лиганды рецепторов, ферменты, гликопротеины [27]. Такой вид транспорта получил название активного метода адресной доставки.

### Способы получения липосом

Действующее вещество может быть инкапсулировано в липосому различными методами: метод Бэнгхема, метод обращения фаз, метод удаления детергента. С помощью данных методов преимущественно образуются мультиламеллярные везикулы [17]. Для получения однослойных липосом применяют метод мембранной экструзии и ультразвуковую обработку [32].

Метод Бэнгхема (метод гидратации липидной пленки) является универсальным и широко используется для получения мультиламеллярных везикул [17]. Данный метод основан на получении растворов липидов и субстанции ЛВ с последующим

перемешиванием и упариванием, которое рекомендуется проводить при температуре выше температуры фазового перехода липидов (Тф.п.) или выше Тф.п. самого высококипящего компонента смеси (37–43 °С). Затем пленку гидратируют в буферном растворе для получения везикул. Например, по методике Бэнгхема было получено ЛС, содержащее в билипидном слое мембраны липосом убихинон (Q10), восстановленная форма которого проявляет антиоксидантные свойства. Липосомальная форма позволила доставлять субстанцию Q10, имеющую низкую растворимость в воде, в более глубокие слои дермы при лечении различных кожных заболеваний [33].

Метод обращения фаз обеспечивает максимальное включение водной фазы в структуру липосом. Водный раствор ЛВ растворяют в органическом растворе липидов с последующей звуковой обработкой. При этом образуется эмульсия (капли воды в органическом растворителе), которая высушивается до полутвердого геля на роторном испарителе [34].

При использовании метода детергентного диализа липиды растворяют в водном растворе детергента (неионного, анионного или катионного сурфактанта) и ЛВ, подлежащих инкапсуляции. Детергент должен иметь высокую концентрацию мицеллообразования. Это необходимо для более легкого удаления детергента диализом или колоночной хроматографией [35].

Метод мембранной экструзии заключается в пропускании липидных дисперсий под давлением через поликарбонатные фильтры с различным диаметром пор. Возможно использование фильтров из других материалов, если они совместимы с ЛВ. Преимуществом данного метода является получение гомогенных малых однослойных везикул. Метод экструзии применим для получения стабильных липосом с различным составом [36].

Метод ультразвуковой обработки представляет собой озвучивание многослойных везикул с помощью пульсирующих волн высокой частоты. Для получения гомогенной дисперсии однослойных липосом применение метода ультразвуковой обработки ограничено, поскольку он имеет ряд недостатков: при использовании данного метода происходит денатурация или инактивация термочувствительных веществ (ДНК, белков), гидролиз ФЛ, полученные этим методом везикулы недостаточно устойчивы при хранении [37].

#### **Влияние физико-химических стимулов на высвобождение действующего вещества из липосом**

Особый интерес для ученых представляют липосомы, которые чувствительны к разным физико-химическим стимулам. Стимулы могут быть внешними (температура, свет, магнитное поле, ультразвук) и внутренними (активность фермента, изменение pH) [38].

Так, механизм действия термочувствительных липосом реализуется путем разрушения мембраны везикулы при нагревании до Тф.п. липидов. Обычно термолипосомы используют в комбинации с локальной гипертермией. Применение гипертермии увеличивает скорость кровотока в сосудах, снабжающих опухоль питательными веществами, обеспечивая при этом накопление липосом в прогреваемом органе [39, 40]. Исследования В. Tiwari Sandip и соавт. показали эффективность использования термолипосом с метотрексатом в комбинации с локальным нагреванием опухоли до 42 °С, при этом наблюдалось максимальное (83 %) высвобождение метотрексата [41]. К. Коно и соавт. синтезировали термочувствительные липосомы с целевой специфичностью. Пегилированные липосомы были модифицированы термочувствительными цепями и конъюгированы с моноклональным антителом трастузумабом (герцептином), распознающим рецептор HER2. Сверхэкспрессия этого рецептора происходит при некоторых видах рака молочной железы [38].

Клинический и научный интерес представляют фоточувствительные липосомы, принцип действия которых основан на высвобождении действующего вещества под влиянием ультрафиолетового света. Фоточувствительность создается путем включения в состав везикул фотоизомеризуемой липидной молекулы (1,2-(4'-н-бутилфенилазо-4'-(γ-фенилбутироил))глицеро-3-фосфохолина (Bis-Azo PC) в низких концентрациях [42]. В клинической практике терапия заболеваний сетчатки глаза осуществляется с помощью фоточувствительной липосомальной формы ЛВ вертепорфина (ЛП – визудин) [43].

Появилась возможность влиять на высвобождение ЛС из липосом с помощью ультразвука и магнитных полей, используемых ранее лишь в диагностике заболеваний. Дестабилизация липосомальных частиц происходит под действием волн, которые излучает специальный датчик в месте злокачественного новообразования. При поглощении энергия волны преобразуется в тепло, что позволяет создать локальную гипертермию. А. Schroeder и соавт. продемонстрировали, что терапию липосомальными препаратами (Doxil, Stealth™ Cisplatin и метилпреднизолона гемисукцинатом) целесообразно применять в сочетании с низкочастотными волнами (20 кГц) [44].

Известно, что внеклеточное значение pH в опухолях равно 7,0, в то время как в здоровых тканях аналогичный показатель составляет в среднем 7,4 [45]. В связи с этим были разработаны pH-чувствительные липосомы, которые селективно высвобождают действующее вещество в месте злокачественного новообразования [46]. Первая pH-чувствительная липосомальная система была представлена М.В. Yatvin и соавт. и состояла из фосфатидилхолина и n-пальмитоилгемосукцината [45].

L.O.F. Monteiro совместно с группой исследователей разработали рН-чувствительную липосомальную форму, содержащую паклитаксел. В кислой среде опухолевого окружения (рядом с опухолевой клеткой) такие липосомы подвергаются дестабилизации и высвобождают инкапсулированное ЛС [24].

Y. Li и соавт. создали липосому, чувствительную как к изменению рН, так и к активности эстеразы, для доставки камптотецина и мРНК к месту новообразования. Данная система также является многообещающей моделью для лечения онкологических заболеваний [47].

### Современные достижения российских исследователей в области разработки лекарственных средств с липосомальной доставкой

Липосомальные формы ЛВ активно применяются в терапии инфекционных заболеваний, онкологии, неврологии, дерматологии, эндокринологии и других областях медицины [48]. В табл. 2 представлены некоторые препараты на основе липосом, которые широко используются в клинической практике.

Д.С. Третьяковой и соавт. была разработана липосомальная форма противоопухолевого ЛС мелфалана. Липосомы диаметром 100 нм были получены методом мембранной экструзии и лиофилизированы. Доклинические исследования показали снижение острой токсичности липосомальной формы в 2 раза по сравнению с оригинальным ЛП. В связи с этим появляется возможность расширения перечня показаний к терапии мелфаланом [57].

М.Б. Лапенкова с коллегами инкапсулировали в липосомы микобактериофаг D29 и исследовали эффективность полученной системы. Эксперименты на клеточных моделях туберкулезной инфекции показали выраженное преимущество липосомальной формы микобактериофага, поскольку появилась возможность увеличить эффективность терапии данной патологии в условиях приобретенной резистентности к противотуберкулезным препаратам [58].

Исследователи под руководством А.С. Селищевой изучили действие липосом, содержащих ФЛ кардиолипина и нагруженных левофлоксацином, на рост *Micobacterium tuberculosis*. В результате изменения состава липидной оболочки липосомы и использования

Таблица 2. Некоторые липосомальные формы лекарственных препаратов, используемые в клинической практике

Table 2. Some liposomal forms of drugs used in clinical practice

МНН INN	Торговые наименования Trade names	Регистрация в РФ Registration in Russian Federation	Показания к применению Application	Источники литературы References
Доксорубин Doxorubicin	Доксил Doxil Келикс Caelyx	Есть Yes Есть Yes	Рак яичников, рак легкого, рак пищевода, рак поджелудочной железы, инсулинома Ovarian cancer, lung cancer, esophageal cancer, pancreatic cancer, insulinoma	[14, 49]
Даунорубин Daunorubicin	DaunoXome	Нет No	Острый лейкоз, лимфогранулематоз Acute leukemia, lymphogranulomatosis	[50]
Амфотерицин В Amphotericin B	Abelcet Амбизом Ambisom Амфоцил Amphocil	Нет No Есть Yes Есть Yes	Грибковые инфекции Fungal infections	[22]
Винкристин Vincristine	Onco TCS	Нет No	Неходжкинские лимфомы Non-Hodgkin lymphoma	[38, 51]
Цитарабин Cytarabine	Depocyt	Нет No	Неопластический менингит и лимфоматозный менингит Neoplastic meningitis and lymphomatous meningitis	[52]
Нистатин Nystatin	Nyotran	Нет No	Грибковые инфекции Fungal infections	[53, 54]
Вертепорфин Verteporphin	Визудин Visudine	Есть Yes	Влажная дегенерация желтого пятна Wet macular degeneration	[55]
Тербуталин Terbutaline	Торех-Вr	Нет No	Астма Asthma	[56]

**Примечание.** МНН – международное непатентованное наименование лекарственного средства.

Note. INN – international non-proprietary names for pharmaceutical substances.

комбинации кардиолипина с фосфатидилхолином и холестеринном удалось снизить минимальную подавляющую концентрацию антибиотика до 2 мкг/мл [59].

А.В. Ланцовой и соавт. изучена специфическая противоопухолевая активность липосомального препарата на основе тетра-3-фенилтиофталоцианина гидроксида алюминия (липофталоциана), предназначенного для фотодинамической терапии онкологических заболеваний. *In vivo* липофталоциан показал противоопухолевую активность на различных трансплантируемых мышечных опухолях (эпидермоидная карцинома легкого Льюиса, саркома S37 и аденокарцинома толстой кишки АКАТОЛ). Оптимальная доза составила 6 мг/кг. Данные исследований свидетельствуют о возможности использования данного ЛС для фотодинамической терапии опухолей поверхностной локализации [60].

Терапия сосудистых патологий головного мозга включает применение препаратов, обеспечивающих защиту нейронов от действия повреждающих факторов. Липоевая кислота является одним из универсальных антиоксидантов, применяемых в комплексной терапии ишемии головного мозга. В.А. Шелкогоновым и соавт. разработаны липосомальные формы липоевой кислоты на основе фосфатидилхолина, входящие в состав наноэмульсий. Данные частицы имеют размер 145 нм, характеризуются высокой степенью включения липоевой кислоты и стабильны при хранении. В результатах исследования *in vivo* отмечено, что степень агрегации тромбоцитов уменьшается при увеличении концентрации препарата липоевой кислоты в липосомальной форме [61].

А.С. Алексеева и соавт. исследовали альтернативный путь включения водорастворимых антибиотиков антрациклинового ряда в липосомы. Было предложено включение доксорубина в билипидный слой везикулы в виде конъюгата с пальмитоил-олеилфосфатидилхолином и димиристоилфосфатидилхолином (липофильные пролекарства). Включение происходит за счет образования водородных связей между агликоном доксорубина и фосфатными группами липидов. Обнаруженные свойства производных доксорубина способствовали появлению возможности включения антибиотика в мембрану липосом [62, 63].

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России разработана липосомальная лекарственная форма для инъекций аналога соматостатина цифетрилина [64, 65]. Исследования противоопухолевой активности данной лекарственной формы продемонстрировали эффективность действия при подкожном введении в дозах 10 и 20 мг/кг (торможение роста опухоли составило 87–65 % и 87–62 % соответственно) [66, 67].

Также липосомальные везикулы применяются для коррекции ишемических повреждений миокарда. Успешно завершена I фаза клинических исследований липосомального алпростадилла для инъекций, который применяется в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Доля включения ЛП в липосому составляет  $95 \pm 1,2$  % до и после лиофилизации. Липосомальная форма алпростадилла стабильна при длительном хранении [68].

Научный интерес представляют препараты на основе иммунолипосом, принцип направленного транспорта которых основывается на связывании молекулы с моноклональными антителами [26]. На сегодняшний день иммунолипосомальная конструкция разработана для противоопухолевых ЛС различных классов: доксорубина, митоксантрона, лизомустина [69, 70]. А. Хашем и соавт. разработали иммунолипосомы диаметром  $120 \pm 5$  нм, содержащие 6 мг/мл фотосенса. Включение фотосенса в липосомы составило 61 %. После инкубации Her2-положительных клеток молочной железы человека линии SK-BR-3 с иммунолипосомальным фотосенсом регистрировали 95 % связывание иммунолипосом с клетками-мишенями [71].

Наиболее широко исследуют липосомальные формы препаратов для лечения онкологических заболеваний. Это обусловлено прежде всего неблагоприятным фармакокинетическим профилем большинства противоопухолевых ЛС и их неспецифическим распределением в органах и тканях, что приводит к серьезным побочным явлениям и системной токсичности [26]. Клинические исследования проводятся для липосомальных форм препаратов, применяемых в онкологии: Atragen (третиноин), Stimuvax (циклофосфамид), ThermoDox (доксорубин), Lipoplatin (цисплатин), Aroplatin (препарат платины) и др. [72].

### Заключение

Многие ЛП, имеющие высокую частоту возникновения нежелательных побочных эффектов различной степени выраженности (от головной боли до цитотоксичности для нормальных тканей), стали доступны для применения в клинической практике благодаря инкапсуляции действующего вещества в липосомы. Использование липосомальных везикул также увеличивает время циркуляции и биодоступность ЛС, защищает его от деградации в биологических средах организма. Характеристики липосом и их чувствительность к разным физико-химическим стимулам (температура, свет, pH и др.) могут быть направленно изменены при включении в состав липосомальной мембраны различных вспомогательных веществ. Поверхность липосом может быть функционализирована использованием направляющих векторов, обеспечивающих адресную доставку ЛС к клетке,

ткани или органу-мишени. Преимущества ЛС на основе липосом позволяют использовать их в различных областях медицины, прежде всего в онкологии. Поскольку многие липосомальные ЛС находятся

на разных стадиях доклинических и клинических исследований, липосомы являются открытой для дальнейшего изучения системой таргетной доставки ЛС.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Danhier F., Feron O., Préat V. To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *J Control Release* 2010;148(2):135–46. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.08.027.
- Arantseva D.A., Vodovozova E.L. Platinum-based antitumor drugs and their liposomal forms in clinical trials. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* 2018;44(6):619–30. DOI: 10.1134/S0132342318060040.
- Allen T.M., Martin F.J. Advantages of liposomal delivery systems for anthracyclines. *Semin Oncol* 2004;31(13):5–15. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2004.08.001.
- Sriraman S.K., Torchilin V.P. Recent advances with liposomes as drug carriers. *Advanced Biomaterials and Biodevices* 2014;2:79–119. DOI: 10.1002/9781118774052.ch3.
- Valent P., Groner B., Schumacher U. et al. Paul Ehrlich (1854–1915) and his contributions to the foundation and birth of translational medicine. *J Innate Immun* 2016;8(2):111–20. DOI: 10.1159/000443526. PMID: 26845587.
- Bangham A.D. Physical structure and behavior of lipids and lipid enzymes. *Advances in lipid research* 1963;1:65–104. DOI: 10.1016/b978-1-4831-9937-5.50008-9. PMID: 14248958.
- Cristiano M.C., Cosco D., Celia C. et al. Anticancer activity of all-trans retinoic acid-loaded liposomes on human thyroid carcinoma cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2017;150:408–16. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.10.052.
- Park K., Kwon I.C. Oral protein delivery: Current status and future prospect. *Reactive and Functional Polymers* 2011;71(3):280–7. DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2010.10.002.
- Matsuo H., Wakasugi M., Takanada H. et al. Possibility of the reversal of multidrug resistance and the avoidance of side effects by liposomes modified with MRK-16, a monoclonal antibody to P-glycoprotein. *J Control Release* 2001;77(2):77–86. DOI: 10.1016/s0168-3659(01)00460-6. PMID: 11689261.
- Mohammed A.R., Weston N., Coombes A.G.A. et al. Liposome formulation of poorly water soluble drugs: optimisation of drug loading and ESEM analysis of stability. *Int J Pharm* 2004;285(2):23–34. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2004.07.010.
- Wang C.X., Li C.L., Zhao X. et al. [Pharmacodynamics, pharmacokinetics and tissue distribution of liposomal mitoxantrone hydrochloride] [Article in Chinese]. *Yao Xue Xue Bao* 2010;45(12):1565–9. PMID: 21351498.
- Inglut C.T., Sorrin A.J., Kuruppu T. et al. Immunological and toxicological considerations for the design of liposomes. *Nanomaterials* 2020;10(2):190. DOI: 10.3390/nano10020190. PMID: 31978968.
- Khan A.A., Allemailem K.S., Almatroodi S.A. Recent strategies towards the surface modification of liposomes: an innovative approach for different clinical applications. *Biotech* 2020;10(4):163. DOI: 10.1007/s13205-020-2144-3. PMID: 32206497.
- Skubitz K.M., Blaes A.H., Konety S.H. et al. Cardiac safety profile of patients receiving high cumulative doses of pegylated-liposomal doxorubicin: use of left ventricular ejection fraction is of unproven value. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80(4):787–98. DOI: 10.1007/s00280-017-3420-8. PMID: 28856562.
- Kanter P.M., Klaich G., Bullard G.A. et al. Preclinical toxicology study of liposome encapsulated doxorubicin (TLC D-99): Comparison with doxorubicin and empty liposomes in mice and dogs. *In Vivo* 1994;8(6):975–82. PMID: 7772749.
- Solomon R., Gabizon A.A. Clinical pharmacology of liposomal anthracyclines: focus on pegylated liposomal doxorubicin. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8(1):21–32. DOI: 10.3816/clm.2008.n.001. PMID: 18501085.
- Akbarzadeh A., Rezaei-Sadabady R., Davaran S. et al. Liposome: classification, preparation, and application. *Nano-scale Research Letters* 2013;8(1):102. DOI: 10.1186/1556-276X-8-102. PMID: 23432972.
- Mohamed M., Lila A.S.A., Shimizu T. et al. PEGylated liposomes: immunological responses. *Sci Technol Adv Mater* 2019;20(1):710–24. DOI: 10.1080/14686996.2019.1627174. PMID: 31275462.
- Beltrán-Gracia E., Lopez A., Higuera-Ciajara I. et al. Nanomedicine review: clinical developments in liposomal applications. *Cancer Nanotechnology* 2019;10(1):1–40. DOI: 10.1186/s12645-019-0055-y.
- Saraf S., Jain A., Tiwari A. et al. Advances in liposomal drug delivery to cancer: An overview. *J Drug Deliv Sci Tech* 2020;56:101549. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101549.
- Lamichhane N., Udayakuma T.S., D'Souza W.D. et al. Liposomes: Clinical Applications and Potential for Image-Guided Drug Delivery. *Molecules* 2018;23(2):288. DOI: 10.3390/molecules23020288. PMID: 29385755.
- Groll A.H., Rijnders B.J.A., Walsh T.G. et al. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of liposomal amphotericin B. *Clin Infect Dis* 2019;68(4):260–74. DOI: 10.1093/cid/ciz076. PMID: 31222253.
- Matsumura Y., Gotoh M., Muro K. et al. Phase I and pharmacokinetic study of MCC-465, a doxorubicin (DXR) encapsulated in PEG immunoliposome, in patients with metastatic stomach cancer. *Ann Oncol* 2004;15(3):517–25. DOI: 10.1093/annonc/mdh092. PMID: 14998859.
- Monteiro L.O.F., Malachias A., Pound-Lana G. et al. Paclitaxel-loaded pH-sensitive liposome: new insights on structural and physicochemical characterization. *Langmuir* 2018;34(20):5728–37. DOI: 10.1021/acs.langmuir.8b00411.
- Shen Z., Fisher A., Liu W.K., Li Y. PEGylated “stealth” nanoparticles and liposomes. In: *Engineering of Biomaterials for Drug Delivery Systems: Beyond Polyethylene Glycol*. Woodhead Publishing Series in Biomaterials. Elsevier Inc, 2018. pp.1–26. DOI: 10.1016/B978-0-08-101750-0.00001-5.
- Olusanya T.O.B., Ahmad R.R.H., Ibegbu D.M. et al. Liposomal drug delivery systems and anticancer drugs. *Molecules* 2018;23(4):907. DOI: 10.3390/molecules23040907. PMID: 29662019.
- Олгаржевская Н.Д., Кричевский Г.И., Коровина М.А. и др. Методы доставки лекарств при лечении онкологических заболеваний. *Biomedical*

- Chemistry: Research and Methods 2019;2(1):1–11. [Oltarzhovskaja N.D., Krichevskij G.I., Korovina M.A. et al. Methods of Delivery of Medications for the Treatment of Oncological Diseases. Biomedical Chemistry: Research and Methods 2019;2(1):1–11 (In Russ.)]. DOI: 10.18097/bmcrm00089.
28. Yurkshovich T.L., Solomevich S.O., Bychkovsky P.M. et al. Investigation of the sorption interactions of the anti-cancer drug Prospidin with the gel-forming quick-swellable dextran phosphate. Transactions of the Belarusian State University. Ser. Physiological, Biochemical and Molecular Basis of the Functioning of Biosystems. 2013;8(1):260–5.
  29. Nkanga C.I., Bapolisi A.M., Okafor N.I., Krause R.W.M. General Perception of Liposomes: Formation, Manufacturing and Applications. In: Liposomes – Advances and Perspectives. Ed. by A. Catala. IntechOpen: London, 2019. DOI: 10.5772/intechopen.84255.
  30. Rideau E., Dimova R., Schwille P. et al. Liposomes and polymersomes: a comparative review towards cell mimicking. Chem Soc Rev 2018;47(23): 8572–610. DOI: 10.1039/c8cs00162f. PMID: 30177983.
  31. Dianat-Moghadam H., Heidarifard M., Jahanban-Esfahla R. et al. Cancer stem cells-emanated therapy resistance: implications for liposomal drug delivery systems. J Control Release 2018;288:62–83. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.08.043. PMID: 30184466.
  32. Choudhury A., Ahmed F.R.S., Hossen M.N. et al. Liposome: a carrier for effective drug delivery. Journal of Applied Pharmaceutical Research 2020;8(1):22–8. DOI: 10.3923/pjbs.2006.1181.1191.
  33. Gokce E.H., Korkmaz E., Tuncay-Tanriverdi S. et al. A comparative evaluation of coenzyme Q10-loaded liposomes and solid lipid nanoparticles as dermal antioxidant carriers. Int J Nanomedicine 2012; 7:5109–17. DOI: 10.2147/IJN.S34921.
  34. Szoka F., Papahadjopoulos D. Procedure for preparation of liposomes with large internal aqueous space and high capture by reverse phase. Proc Natl Acad Sci U S A 1978;75:4194–8.
  35. Brunner J., Skrabai P., Hauser H. Single bilayer vesicles prepared without sonication. Physicochemical properties. Biochim Biophys Acta 1976;455:322–31.
  36. Новикова А.А., Кезимана П., Станисhevский Я.М. Методы получения липосом, используемых в качестве носителей лекарственных средств (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств 2017;2:134–8. [Novikova A.A., Kezimana P., Stanishevskiy Y.M. Methods of obtaining liposomes, used as drug delivery systems (review). Razrabotka i Registratsia Lekarstvennikh Sredstv = Drug Development & Registration 2017;(2):134–8 (In Russ.)].
  37. Шахмаев А.Е., Краснополянский Ю.М., Волчик И.В. и др. Технологические принципы получения липосомальных лекарственных препаратов. Украинский биофармацевтический журнал 2012;4(21):4–11. [Shahmaev A.E., Krasnopolskiy Yu.M., Volchik I.V. et al. Technological principles of obtaining liposomal drugs. Ukrainskiy Biopharmatsevticheskiy Zhurnal = Ukrainian Biopharmaceutical Journal 2012;4(21):4–11. (In Russ.)].
  38. Kono K., Takashima M., Yuba E. et al. Multifunctional liposomes having target specificity, temperature-triggered release, and near-infrared fluorescence imaging for tumor-specific chemotherapy. J Control Release 2015;216:69–77. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.08.005.
  39. Douer D. Efficacy and safety of vincristine sulfate liposome injection in the treatment of adult acute lymphocytic leukemia. The Oncologist 2016; 21(7):840–7. DOI: 10.1634/theoncologist. PMID: 27328933.
  40. Тазина Е.В., Мещерикова В.В., Игнатьева Е.В. и др. Биофармацевтические исследования термочувствительной липосомальной лекарственной формы доксорубина. Российский биотерапевтический журнал 2009;8(1):40–7. [Tazina E.V., Mescherikova V.V., Ignatieva E.V. et al. Biopharmaceutical investigations of thermosensitive liposomes loaded with doxorubicin. Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2009;8(1):40–7 (In Russ.)].
  41. Tiwari Sandip B., Udupa N., Rao B.S.S. et al. Thermosensitive liposomes and localised hyperthermia – an effective bimodality approach for tumour management. Indian Journal of Pharmacology 2000;32(3):214–20.
  42. Bisby R.H., Mead C., Morgan C.G. Active Uptake of Drugs into Photosensitive Liposomes and Rapid Release on UV Photolysis. Photochem Photobiol 2000;72(1):57–61. DOI: 10.15690/vramn.v67i3.181.
  43. Puri A. Phototriggerable liposomes: current research and future perspectives. Pharmaceutics 2014;6(1):1–25. DOI: 10.3390/pharmaceutics6010001. PMID: 24662363.
  44. Schroeder A., Avnir Y., Weisman S. et al. Controlling Liposomal Drug Release with Low Frequency Ultrasound: Mechanism and Feasibility. Langmuir 2007;23:4019–25. DOI: 10.1021/la0631668.
  45. Yatvin M.B., Kreutz W., Horwitz B.A., Shinitzky M. pH-sensitive liposomes: possible clinical implications. Science 1980;210(4475):1253–5. DOI: 10.1126/science.7434025.
  46. Ropert C. Liposomes as a gene delivery system. Braz J Med Biol Res 1999;32(2):163–9. DOI: 10.1590/S0100-879X1999000200004.
  47. Li Y., Liu R., Yang J. et al. Dual sensitive and temporally controlled camptothecin prodrug liposomes codelivery of siRNA for high efficiency tumor therapy. Biomaterials 2014;35(36):9731–45. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.08.022.
  48. Krasnopolskii Y.M., Grigoreva A.S., Katsai O. et al. Technologies and perspectives of liposomal drug application in clinical practice. Nanotechnologies in Russia 2017;12(7–8):461–70. DOI: 10.1134/S1995078017040139.
  49. Safra T. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. The Oncologist 2003;8: 17–24. DOI: 10.1634/theoncologist.8-suppl\_2-17. PMID: 13679592.
  50. Krauss A.C., Gao X., Li L. et al. FDA approval summary: (daunorubicin and cytarabine) liposome for injection for the treatment of adults with high-risk acute myeloid leukemia. Clin Cancer Res 2019;25(9):2685–90. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2990. PMID: 30541745.
  51. Said R., Tsimberidou A.M. Pharmacokinetic evaluation of vincristine for the treatment of lymphoid malignancies. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2014;10(3):483–94. DOI: 10.1517/17425255.2014.885016.
  52. Blair H.A. Daunorubicin/Cytarabine Liposome: A review in acute myeloid leukaemia. Drugs 2018;78(18):1903–10. DOI: 10.1007/s40265-018-1022-3. PMID: 30511323.
  53. Larson J.L., Wallace T.L., Tyl R.W. et al. The reproductive and developmental toxicity of the antifungal drug Nyotran® (liposomal nystatin) in rats and rabbits. Toxicol Sci 2000;53(2):421–9. DOI: 10.1093/toxsci/53.2.421.
  54. Wang Y., Grainger D.W. Lyophilized liposome-based parenteral drug development: Reviewing complex product design strategies and current regulatory environments. Adv Drug Deliv Rev 2019;151:56–71. DOI: 10.1016/j.addr.2019.03.003.
  55. Rizvi I., Nath S., Obaid G. et al. A combination of visudyne and a lipid anchored liposomal formulation of benzoporphyrin derivative enhances photodynamic therapy efficacy in a 3D model for ovarian cancer. Photochem Photobiol 2019;95(1): 419–29. DOI: 10.1111/php.13066. PMID: 30499113.
  56. Gupta A.Z., Mandal M.K., Singh B. et al. Liposomes: Current Approaches for Development and Evaluation. International Journal of Drug Delivery Technology 2017;7(4):269–75. DOI: 10.25258/ijddt.v7i04.10649.
  57. Tretiakova D., Svirshchevskaya E., Onishchenko N. et al. Liposomal Formulation of a Melphalan Lipophilic Prodrug: Studies of Acute Toxicity, Tolerability, and Antitumor Efficacy.

- Curr Drug Deliv 2020;17(4):312–23. DOI: 10.2174/1567201817666200214105357.
58. Lapenkova M.B., Alyapkina Yu.S., Vladimirovsky M.A. Bactericidal Activity of Liposomal Form of Lytic Mycobacteriophage D29 in Cell Models of Tuberculosis Infection *In Vitro*. Bull Exp Biol Med 2020;169(3):361–4. DOI: 10.1007/s10517-020-04887-6. PMID: 32743783.
59. Гайдукевич С.К., Микулович Ю.Л., Смирнова Т.Г. и др. Антибактериальное действие липосом, содержащих фосфолипид кардиолипин и фторхинолон левофлоксацин, на *Mycobacterium tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2015;160(11):626–30. [Gaydukevich S.K., Mikulovich Y.L., Smirnova T.G. et al. Antibacterial action of liposomes containing phospholipid cardiolipin and fluoroquinolone levofloxacin on *Mycobacterium tuberculosis* with broad drug-resistant. Bulletin Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2015;160(11):626–30. (In Russ.)].
60. Lantsova A.V., Borisova L.M., Meerovich G. et al. Analysis of Antitumor Activity of the Liposomal Photosensitizer Lipophthalocyan. Bull Exp Biol Med 2020;168(3):361–5. DOI: 10.1007/s10517-020-04709-9.
61. Shchelkogenov V.A., Alyaseva S.O., Lotosh N.Yu. Lipic acid nanoforms based on phosphatidylcholine: production and characteristics. Eur Biophys J 2020;49(1):95–103. DOI: 10.1007/s00249-019-01415-x.
62. Alekseeva A.A., Moiseeva E.V., Onishchenko N.R. et al. Liposomal formulation of a methotrexate lipophilic prodrug: assessment in tumor cells and mouse T-cell leukemic lymphoma. Int J Nanomedicine 2017;12:3735–49. DOI: 10.2147/IJN.S145516. PMID: 28553111.
63. Tretiakova D.S., Khaidukov S.V., Babayants A.A. et al. Lipophilic Prodrug of Methotrexate in the Membrane of Liposomes Promotes Their Uptake by Human Blood Phagocytes. Acta Naturae 2020;12(1):99–109. DOI: 10.32607/actanaturae.10946. PMID: 32477604.
64. Shprakh Z.S., Yartseva I.V., Ignateva E.V. et al. Synthesis and chemico-pharmaceutical characteristics of somatostatin analog with antitumor activity. Pharmaceut Chem J 2014;3:159–62. DOI: 10.1007/s11094-014-1069-8.
65. Дмитриева М.В., Санарова Е.В., Смирнова Л.И. и др. Средство для лечения гормонозависимых опухолей и способ его получения. Патент № 2703533 С1 от 18.09.2018 г. [Dmitrieva M.V., Sanarova E.V., Smirnova L.I. et al. Agent for treating hormone-dependent tumors and the method of production thereof. RU 2703533 C1 (In Russ.)].
66. Санарова Е.В., Ланцова А.В., Михайлич Е.И. и др. Перспективность создания лекарственной формы отечественного аналога гипоталамического гормона соматостатина для лечения гормонозависимых опухолей (обзор). Биофармацевтический журнал 2016;8(2):13–8. [Sanarova E.V., Lantsova A.E., Michaevech E.I. et al. The prospect of the creation of a dosage form of domestic analogue of hypothalamic hormone somatostatin in the treatment of hormone-dependent tumors. Biofarmatsevticheskiy Zhurnal = Russian Journal of Biopharmaceuticals 2016;8(2):13–8 (In Russ.)].
67. Sanarova E., Lantsova A., Oborotova N. et al. Development of a Liposomal Dosage Form for a New Somatostatin Analogue. Indian J Pharmaceut Sci 2019;81(1):146–9. DOI: 10.4172/pharmaceutical-sciences.1000490.
68. Mukhamadiyarov R.A., Senokosova E.A., Krutitsky S.S. et al. Size-Dependent Ability of Liposomes to Accumulate in the Ischemic Myocardium and Protect the Heart. J Cardiovasc Pharmacol 2018;72(3):143–52. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000606. PMID: 29927783.
69. Соколова Д.В., Тазина Е.В., Кортава М.А. и др. Анти-CD20 и анти-HLA-DR иммунолипосомальные формы доxorубина: технология получения и антигенспецифичность *in vivo*. Российский биотерапевтический журнал 2010;9(2):90. [Sokolova D.V., Tazina E.V., Kortava M.A. et al. Anti-CD20 and anti-HLA-DR immunoliposomal forms of doxorubicin: production technology and antigen specificity *in vivo*. Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2010;9(2):90 (In Russ.)].
70. Eloy J.O., Petrilli R., Trevizan L.N.F., Chorilli M. Immunoliposomes: A review on functionalization strategies and targets for drug delivery. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 2017;159:454–67. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.07.085. PMID: 28837895.
71. Хашем А., Матюшин А.А., Райков А.О. и др. Разработка иммунолипосом, нагруженных фотосенсом. Российский биотерапевтический журнал 2016; 15(1):113. [Hashem A., Matyushin A.A., Raikov A.O. et al. Development of immunoliposomes loaded with photosens. Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2016;15(1):113 (In Russ.)].
72. Database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. Available at: <https://clinicaltrials.gov>.

**Вклад авторов**

В.С. Горбик, З.С. Шпрах, Ж.М. Козлова, В.Г. Салова: анализ данных литературы, написание текста статьи и ее обсуждение.

**Authors' contributions**

V.S. Gorbik, Z.S. Shprakh, Zh.M. Kozlova, V.G. Salova: analysis of the literature data, writing the text of the review and its discussion.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

З.С. Шпрах / Z.S. Shprakh: <https://orcid.org/0000-0003-3034-750X>

В.Г. Салова / V.G. Salova: <https://orcid.org/0000-0003-4210-2315>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 13.10.2020. **Принята к публикации:** 24.12.2020.

**Article submitted:** 13.10.2020. **Accepted for publication:** 24.12.2020.