

С.М. Галицька, І.С. Нікольський

Біологічні властивості ліпосом та їх практичне використання

В обзоре литературы обобщены данные о биологических свойствах липосом и перспективах их использования как самостоятельных лекарственных средств, так и как носителей лекарственных препаратов. Обсуждаются подходы к направленному транспорту биологически активных веществ с помощью различных типов липосом с одновременным решением двух важных задач по снижению токсичности и повышению эффективности препаратов. Приведены данные об особенностях распределения липосом при различных путях введения их в организм и механизмам взаимодействия корпускул с поверхностью клеточных мишеней. Рассматриваются наиболее перспективные аспекты изучения липосом и препаратов в липосомной форме на современном этапе развития биотехнологии, фармакологии и иммунофармакологии и практического их применения в области онкологии, антибиотикотерапии, химиотерапии инфекционных заболеваний, диабетологии, генной инженерии, лечения синдрома Паркинсона, создания искусственных переносчиков кислорода, иммунотерапии, аллергологии, вакцинации и др.

У 1965 р. A.D.Bingham зі співавторами описали утворення рідинно-кристалічних ліпідних структур – ліпосом. Амфифільність ліпідів забезпечує утворення у водних розчинах при певних умовах замкнених везикул, що складаються з однієї або багатьох бішарових мембран [11, 12]. Такі досить прості утворення швидко стали предметом численних досліджень, спочатку лише як моделі клітинних мембран, а потім і як носіїв ліків [2, 11].

Біологічні якості ліпосом визначаються їх фізико-хімічними властивостями. Характеристика ліпосом можуть бути легко змінені, тому що вони залежать від ліпідів, які було використано при їх утворенні, та способу отримання [11, 12]. Поєднання ліпідного компонента мембрани та водної фази внутрішнього простору дає змогу включити в ліпосоми досить високі концентрації найрізноманітніших речовин, як гідрофільних, так і гідрофобних [11, 12, 38, 65]. Речовина, яка знаходиться в ліпо-

сомах, захищена від впливу ферментів та імунологічних факторів, а поступове вивільнення з ліпосом ліків збільшує час їх дії. Таким чином досягається зниження небажаних побічних ефектів високих концентрацій ліків і при цьому – підвищення їх ефективності [2, 11, 20].

Ліпосоми у направленому транспорті ліків. Однією з важливих характеристик ліпосом, що дає можливість їх використання як контейнерів для ліків, є стабільність. У системі кровообігу вона залежить від багатьох факторів: ліполітичної активності плазми або поверхні клітин крові, обміну або переносу ліпідів мембрани ліпосом на компоненти плазми та мембрани клітин крові, взаємодії з компонентами плазми тощо. [2, 11]. У шлунково-кишковому тракті стабільність ліпосом за наявності хелатних солей і панкреатичних ліпаз забезпечується використанням ліпідів з високою температурою фазового переходу [52].

© С.М. Галицька, І.С. Нікольський

Зазначені якості ліпосом зумовлюють також потенційне використання їх для направленого транспорту ліків – напрямку, актуальність якого не викликає сумнівів [2, 20].

Направлений транспорт ліпосом можна розглядати на різних рівнях: 1) попадання ліпосом у певний орган; 2) взаємодія з клітинами певного типу; 3) особливості внутрішньоклітинної локалізації.

Надходження ліпосом в певні органи є надзвичайно перспективною і досі не до кінця вирішеною проблемою. Практично незалежно від способу введення відбувається захоплення ліпосом ретикуло-ендотеліальною системою (РЕС). При внутрішньовенному введенні більша їх частина потрапляє в печінку (насамперед, до купферовських клітин), менша – в селезінку [2, 8, 11, 20, 65]. Крім того, невелика кількість ліпосом потрапляє в нирки, легені, шлунок, мозок тощо [8, 56]. Місцеві ін'єкції призводять до накопичення достатньо високої кількості ліпосом у регіональних лімфатичних вузлах [61, 65]. Якщо розміри ліпосом, введених підшкірно або в м'язи, не дають можливості їм проникнути в лімфатичні судини, то в місці введення утворюється “депо”; поступово ліпосоми руйнуються, і ліки надходять до кровообігу [65]. У деяких випадках можливе пряме введення ліпосомної форми ліків безпосередньо в орган-мішень, наприклад у суглоб при лікуванні ревматоїдного артриту [11, 20] або місцево, наприклад у вигляді інгаляцій [63] чи гелів, які наносяться на слизові оболонки [67].

При внутрішньовенному введенні ліпосоми виводяться з крові в дві фази: спочатку рівень виведення високий (швидка фаза) та залежить від заряду ліпосом. Для позитивно заряджених ліпосом він найнижчий, для негативно заряджених – найвищий, і середній – для нейтральних. Потім настає повільна фаза виведення ліпосом, яка не залежить від заряду ліпосом і характеризує насичення ними РЕС [11].

Збільшити час циркуляції ліпосом у крові та підвищити їх зв'язування з органом-мішенню можна блокуванням РЕС порожніми ліпосомами. Але такий підхід може виявитися непридатним для клінічного використання через можливий токсичний вплив при введенні великої кількості ліпосом [65].

Важливим кроком стала модифікація поверхні ліпосом полімерами з гнучким гідрофільним ланцюгом, найчастіше поліетиленгліколем (ПЕГ). Такі ліпосоми отримали назву “стерично стабілізовані”. Для ПЕГ-ліпосом характерним є збільшення часу циркуляції в системі кровообігу та стабільність [2, 26]. Механізм дії ПЕГ досі залишається не зовсім зрозумілим. Імовірно, важливу роль відіграють електростатичні взаємодії та гідрофільність ПЕГ-ліпосом. Гнучкі молекули полімеру створюють у примембранній ділянці підвищений осмотичний тиск, який перешкоджає зв'язуванню опсонінів з поверхнею ліпосом, відповідно, значно зменшується їх захоплення макрофагами. Таким чином, ліпосоми уникають РЕС [2]. Однак, незважаючи на численні препарати, що розробляються з використанням ПЕГ-ліпосом, дослідження їх дії ще триває. Так, отримано дані, що при щотижневих введеннях малих доз ліпосом, які містять ПЕГ-фосфатидилетаноламін, утворюються імуноглобуліни класу G проти ПЕГ, що може призвести до збільшення витоку лікарського препарату, активації фагоцитозу та зменшення часу циркуляції [70].

Властивість ліпосом уникати РЕС забезпечує таке явище, як “пасивне націлювання”. Ліпосоми, які не можуть виходити за межі кровообігу крізь нормальні капіляри, здатні проникати в солідні пухлини або місця запалення, оскільки капіляри в деяких їх ділянках сильно перфоровані [11, 64].

Перспективними для використання вважають ліпосоми, чутливі до температури або рН, тобто факторів, які можуть зумовити їх руйнування в місці запалення [20].

Одним із загальних підходів для забезпечення направленої транспорту біологічно активних речовин нині є приєднання до поверхні ліпосом (зазвичай, стерично стабілізованих) певної молекули, яка має спорідненість до органа або клітини-мішені. Найбільший інтерес представляють молекули імуноглобулінів, оскільки вони специфічні [20, 64, 65]. Можуть використовуватись і інші білки з певною спорідненістю, а також такі молекули, як лектини, глікопротеїни тощо [31, 60].

Зовсім іншим підходом до здійснення направленої транспорту є використання аутоліпосом, тобто ліпосом, виготовлених з ліпідів, або навіть екстрактів, певних тканин. Нині, на жаль, публікацій з цього напрямку мало, незважаючи на цікаві доробки. У праці Саатов та співавт. [18] використали аутоліпосоми, виготовлені з фосфоліпідів і гангліозидів серця кроля, які при введенні *in vivo* накопичувалися, переважно в серцевій тканині. Однак даних для розуміння механізмів такої вибірковості недостатньо. Можна лише зробити кілька припущень.

По-перше, використання довгих гідрофільних гангліозидів у цьому разі може призвести до ефекту стеричної стабілізації ліпосом і зумовити зниження фагоцитозу [47]. По-друге, дані, отримані *in vitro*, свідчать, що клітини певного типу краще захоплюють ліпосоми, виготовлені з відповідних аутоліпідів, можливо, через схожий рідинний стан мембрани [4, 10, 17, 47]. По-третє, можливо, використання гангліозидів у аутоліпосомах може збільшити рецепторопосередковане захоплення таких ліпосом клітинами відповідної тканини [4, 60]. Мембранне оточення є надзвичайно важливим для здійснення рецепторної активності [32]. Так, гангліозиди впливають на зв'язування ліпосом тоді, коли вони знаходяться в відповідному ліпідному оточенні, що забезпечує їх природне занурення та рухомість. Це пов'язано, певно, з різним

ступенем вбудовування їх у мембрану ліпосом та експозиції вуглеводних залишків на поверхні [4, 60]. При приготуванні ліпосом з екстрактів клітин можна також досягти досить ефективного вбудовування білків у ліпідний бішар. У такому разі при отриманні аутоліпосом у мембрану залучаються не лише поодинокі білки або гангліозиди, а певний спектр молекул. Відповідно утворюється унікальна стереоспецифічна структура, яка збільшує можливість зв'язування ліпосом з клітинами [1].

Взаємодія ліпосом з клітинами. Однією з переваг використання ліпосом є зміна шляхів попадання їх вмісту всередину клітини [11, 12]. Для ліків, які не здатні проникати самостійно крізь клітинну мембрану або проникають в недостатній для прояву активності концентрації, ліпосоми можуть забезпечити транспорт у різні відділи клітини [11]. Дослідники виділяють такі можливі взаємодії ліпосом з клітинами: 1) адсорбція, 2) ендоцитоз, 3) злиття мембран, 4) обмін фосфоліпідів і білків [2, 11, 12]. Жоден з механізмів не виключає іншого і, як правило, всі ці шляхи поєднуються. Дія ліків багато в чому залежить від того, який з механізмів буде переважати [11]. Так, ендоцитоз ліпосом забезпечує попадання ліків у лізосомальний апарат клітини, а злиття – вихід внутрішнього вмісту в цитоплазму. При злитті ліпосоми можуть модифікувати мембрану, змінюючи її ліпідний склад [35], та виступати як носії чужих мембранних білків у інтактні клітини [44].

Взаємодія ліпосом з клітинами залежить від багатьох чинників – властивостей мембрани, типу клітин, температури, наявності або відсутності сироватки; одним із головних факторів є ліпідний склад ліпосом, який визначає такі їх характеристики, як заряд та температура фазового переходу [11, 68].

Ендоцитоз є найбільш поширеним механізмом проникнення вмісту ліпосом у клітину [2, 11]. Але можливо, що думка про

переважну роль ендоцитозу склалася при вивченні взаємодії ліпосом з клітинами РЕС, які є природною мішенню ліпосом, тому що це клітини, котрі активно фагоцитують. Також для доставки ліків найчастіше використовуються “жорсткі” ліпосоми, які більш схильні проникати в клітину за допомогою ендоцитозу [2, 68].

При інкубації ліпосом з клітинами, практично нездатними до фагоцитозу, більш характерним було злиття або обмін фосфоліпідів [62]. Визначають, що заряджені “рідкі” ліпосоми можуть зливатися з мембраною [68]. Сприяє злиттю структурна схожість мембран, наприклад при використанні аутоліпосом [17].

Впливати на характер взаємодії ліпосом з клітиною може наявність у мембрані ліпосом білків або вуглеводних залишків [1, 10]. Гангліозиди певної довжини, що входять до складу ліпосом, сприяють рецепторному ендоцитозу [18, 47, 60]. Відповідно, вони збільшують швидкість взаємодії ліпосом з клітиною, коли проникнення відбувається за допомогою ендоцитозу, і можуть затримувати її в разі злиття [10]. Введенням до складу ліпосом вірусного гемаглютинину або нейрамінідази, які фузогенно активні, можна забезпечити злиття мембрани ліпосом з клітинною мембраною [80]. Проникнення ліпосом у клітину можна збільшити, використовуючи такі вірусні білки, як, наприклад ТАТ, Antr, VP22, що можуть забезпечувати більше проходження через клітинну мембрану досить великих молекул або навіть частинок [41].

Таким чином, ліпосоми є дуже неоднорідною групою, що, забезпечує широкий спектр їх біологічних властивостей. Змінюючи фізико-хімічні характеристики ліпосом, можна впливати на їх можливості в необхідному напрямку. Але таке розмаїття створює проблеми при їх дослідженні. Так, ефективність дії включених у ліпосоми речовин практично не можна прогнозувати; в кожному окремому випадку для її оцінки

необхідні ретельні дослідження [11]. Нині більшість ліпосомних форм ліків лише наближається до можливостей клінічного використання.

Використання ліпосом у медицині. Відомим препаратом, який широко застосовується, є ліпін, отриманий під керівництвом акад. О.В. Стефанова. Принциповою його відмінністю від інших є використання саме ліпосом як активного чинника, а не лише придатного контейнера для іншої біологічно активної речовини [19]. Антигіпоксичний та антиоксидантний ефекти забезпечують ефективність фосфатидилхолінових ліпосом при лікуванні таких захворювань, як хронічний обструктивний бронхіт чи пневмонії [16]. Також визначають позитивну дію ліпіну в терапії критичних станів, зумовлених важкою дихальною недостатністю [3].

Результативним є використання фосфатидилхолінхолестеринових ліпосом при травматичних пошкодженнях через зменшення судинних порушень і тромбоемболічних ускладнень і поліпшення лімфоциркуляції, що призводить до зниження таких проявів запального процесу, як набряк та альтерація м'яких тканин. Також фосфатидилхолінхолестеринові ліпосоми використовують для профілактики вторинного некрозу [9, 23].

Здатністю ліпосом впливати на стан плазматичних мембран можна пояснити певні ефекти при їх використанні. Так, лецитинові ліпосоми можуть попереджати розвиток реперфузійних пошкоджень міокарда при його ішемії [22], а введення фосфатидилхолінових ліпосом призводить до репарації плазматичної мембрани гепатоцитів після дії гепатотропних отрут [5].

Однак більшість сучасних досліджень пов'язана з виявленням нових можливостей для вже відомих ліків при їх інкапсуляції в ліпосоми. Можна виділити кілька галузей медицини, в яких використання ліпосом особливо перспективне.

Так, великі сподівання покладають на використання ліпосом в онкології. Застосування ліпосомної форми цитостатиків дає змогу значно знизити токсичність препаратів, збільшити протипухлинну активність і пролонгувати час їх дії в організмі [64]. Широке використання антибіотиків антрациклінового ряду в хіміотерапії пухлин пояснює значну увагу, що приділяється препаратам доксорубіцину в ліпосомній формі (Caelyx, Doxil), які нині знаходяться на різних фазах клінічних досліджень. Для звичайного доксорубіцину є характерною висока кардіотоксичність, яка значно знижується при використанні стерично стабілізованих ліпосом. При цьому внаслідок впливу пасивного націлювання збільшується накопичення препарату в пухлинній тканині. Також відмічається переборення стійкості пухлин до протипухлинних препаратів [69]. Окрім доксорубіцину, нині досліджуються можливості ще таких ліпосомних протипухлинних препаратів, як даунорубіцин (DaunoXome) [39, 69], цитарабін [43], третиноїн [29], вінорелбін [73] і препаратів платини [76].

Значна увага до ліпосомних форм антибіотиків пояснюється суттєвим збільшенням їх ефективності при зниженні токсичності [26]. Існують окремі праці, що свідчать про пряму бактерицидну дію фосфатидилхолінхолестеринових ліпосом [9]. Важливою перевагою використання ліпосом для антибіотиків може бути направлений транспорт усередину клітини при інфекціях з внутрішньоклітинною локалізацією збудника (мікобактерій, лістерій, грибів), особливо при ураженні макрофагів [30]. Актуальним є використання ліпосомальної форми антибіотиків при лікуванні туберкульозу [63]. Найближче до клінічного використання знаходяться ліпосомні препарати на основі амфотерицину В, який у вільному вигляді є ефективним, однак токсичним. Доставка амфотерицину В безпосередньо в заражені

клітини зумовлює його ефективність при вісцеральному лейшманіозі, що особливо важливо для “імуноскомпроментованих” хворих [28]. Показано, що амфотерицин у ліпосомній формі здатний підсилювати протигрибкову активність нейтрофілів, переключаючи сигнали від Toll-like рецептора 2-го типу до 4-го [27].

Хіміотерапія вірусних інфекцій теоретично є надзвичайно перспективною для використання ліпосом, головним чином через зменшення токсичності ліків і зміни шляхів їх проникнення в клітину. Однак вивчення ліпосомних форм противірусних препаратів знаходиться на стадії експериментальних досліджень, у більшості присвячених можливостям використання ліпосом для направленого транспорту при терапії ВІЛ-інфекції [33, 36]. При цьому розглядається як захоплення ліпосом інфікованими макрофагами [36], так і можливості стерично стабілізованих імуноліпосом, специфічних до лімфоїдних тканин [33].

Численні недоліки терапії інсулін-залежного цукрового діабету підшкірним введенням інсуліну привернули увагу дослідників до можливостей використання ліпосом у діабетології [7, 21]. Більш практично привабливе – пероральне введення інсуліну пов’язують саме з використанням ліпосом. При цьому виявлено, що ліпосомом з фосфотидилхоліну та холестерину самим властива гіпоглікемічна активність [21]. На жаль, незважаючи на цікаві та перспективні доробки, клінічне використання такого препарату залишається сумнівним через неоднорідність отриманих результатів [7].

Перспективними вважаються експериментальні дослідження, направлені на використання інкапсульованого в ліпосомі гемоглобіну як штучного замітника крові, що забезпечує його довгу циркуляцію в крові [25, 55, 74]. Для цього визначають можливості як стерично стабілізованих ліпосом [25], так і ліпосом, схожих за

ліпідним складом на мембрану еритроцитів [74]. Проведення інкапсуляції гемоглобіну разом з актином, який полімеризується у філаменти у водній фазі, призводить до утворення ліпосом дископодібної форми та суттєво збільшує термін їх напіввиведення [55]. Вивчаються можливості інкапсульованого в ліпосоми гемоглобіну при таких критичних станах, як ішемічні хвороби та геморагічний шок. На моделі ішемічного інсульту у щурів показано, що гемоглобін у ліпосомній формі суттєво знижує постінсультні пошкодження мозку [50, 53]. Також інкапсульований у ліпосоми гемоглобін відновлює постачання кисню та поліпшує кисневий метаболізм у тканині мозку у разі геморагічного шоку щурів [24].

Досягнення нових можливостей при використанні ліпосом сприяє розвитку інших перспективних розробок. Властивості ліпосом успішно використовуються в генній інженерії. Наразі ліпосоми розглядаються як одні з найбільш перспективних носіїв для генетичного матеріалу [66]; проводяться активні дослідження можливостей генної терапії, в тому числі і при використанні ліпосомного носія, в онкології [77], кардіології [40] та при захворюваннях нирок [46].

Дані про здатність ліпосом проникати через гематоенцефалічний бар'єр зумовлюють розробку таких препаратів для лікування синдрому Паркінсона, як ліпосомна форма дофаміну [79] та його похідних [34]; досліджуються можливості ліпосом як носіїв гена тирозингідроґілази при генній терапії цього захворювання [78].

Крім того, розглядаються можливості використання ліпосомних форм препаратів у офтальмології [37] як контейнерів для ферментних препаратів [48] тощо.

Розглядаючи літературні дані про використання ліпосом в імунології можна виділити кілька напрямків. По-перше, вони здатні вирішити певні проблеми введення цитокінів *in vivo*, пов'язаних з коротким

строком їх життя. Визначаються більш виражені порівняно з розчинними можливості ліпосомного інтерферону в терапії інфекційних захворювань [13] та фактора некрозу пухлин α [51] чи інтерлейкіну-2 [49] при онкологічних захворюваннях. Цитокіни в ліпосомній формі захищені від швидкої дегградації, крім того, усувається їх зв'язування з нейтралізуючими антитілами та розчинними рецепторами [42].

Проводяться клінічні дослідження можливостей ліпосомного імуностимулятора – мураміл-пептиду, який при фагоцитозі макрофагами активує їх і робить здатними руйнувати пухлинну тканину [8].

Отримано препарат гормонів тимуса в ліпосомній формі – тимосомін [14]. Експериментальні дослідження свідчать, що останній має високу біологічну активність, при цьому проявляє не лише властивості, які притаманні гормонам тимуса при їх дії на Т-лімфоцити, а має також нові риси, які наділяють його одночасно активністю відносно фагоцитуючих клітин [15].

Розглядаються можливості терапевтичної ефективності ліпосомних препаратів при алергічних захворюваннях. Так, використання стерично стабілізованих ліпосом дає змогу знизити дозу та частоту прийому стероїдних препаратів при лікуванні бронхіальної астми; при цьому спостерігається зниження запальних процесів у легенях, зменшення кількості еозинофілів у крові, вмісту імуноглобулінів класу Е в сироватці крові та зниження гіперреактивності дихальних шляхів [54].

Привертає увагу такий напрямок як вакцинація. Ліпосоми мають виражені ад'ювантні властивості, тобто здатні підсилювати імунну відповідь на заданий імуноген. Ліпосомні вакцини забезпечують стимуляцію не лише гуморального, а й клітинного імунітету, при цьому є характерним переключення від Th-2 до Th-1 типу відповіді із вираженою продукцією інтерферону γ та активацією CD8⁺-клітин [57, 72].

Такі ефекти ліпосом частково забезпечуються тим, що антигени, асоційовані з ліпосомами, потрапляють безпосередньо в антигенпрезентуючі клітини [6]. Впізнання і процесінг антигенів макрофагами покращується при додаванні до складу ліпосом фосфатидилсерину [59]. Однак за іншими даними, фосфатидилсерин індукує виділення фагоцитами протизапального трансформуючого фактора росту β , який пригнічує специфічну імунну відповідь на антиген через зниження кількості загальних лейкоцитів і, в тому числі, специфічних $CD4^+$ -клітин; при цьому пригнічення формування зародкових центрів у селезінці та лімфатичних вузлах супроводжується зниженням рівня специфічних імуноглобулінів класу G у крові. Фосфатидилсерин також інгібує здатність дендритних клітин продукувати інтерлейкін-12 і продуктивно активувати T-клітини [45].

Ліпосоми спроможні активувати дендритні клітини, стимулюючи секрецію інтерлейкінів-6, -12 та фактора некрозу пухлин α . Найбільш виражена така стимуляція ліпосомами, отриманими з загальних ліпідів мікроорганізмів, а одним з важливих факторів є наявність манозних залишків [75].

Одна з переваг ліпосом – можливість доставки до імунокомпетентних клітин одночасно антигенів та імуностимуляторів, що може значно збільшити імунну відповідь [6].

Імунна відповідь також визначається шляхами введення вакцини в організм. Найбільша відповідь була отримана при внутрішньоочеревинній і підшкірній імунізації [6]. Можливий також оральний шлях введення [58]. При назальній імунізації забезпечується системна імунна відповідь і така сама на слизових оболонках [71].

Таким чином, біологічні властивості ліпосом забезпечують дуже широкий діапазон їх використання в сучасній медицині. Ліпосомні форми цитостатиків та антибіотиків вже нині підійшли впритул до широкого клінічного використання. В

багатьох інших випадках для досягнення результату потрібні подальші ретельні дослідження.

S.N. Halytska, I.S. Nikolsky

BIOLOGICAL PROPERTIES OF LIPOSOMES AND THEIR APPLICATION IN THE MEDICINE

In the review the information about biological properties of liposomes and their application perspectives as independent medications so as transmitters of medicinal preparations is generalized. Approaches to the directed transport of biologically active matters by the different liposome types are discussed. Simultaneously solving of two important tasks on the decline of preparation toxicity and increase of their efficiency are proposed. The data about liposome distributing features at the different ways of their infusion in an organism and the mechanisms of interaction of corpuscles with the surface of target cells are provided. The most perspective aspects of liposomes and drugs in liposomal form at the modern stage of development of biotechnology, pharmacology and immunopharmacology and their practical application in oncology, antibiotic therapies, chemotherapy of infectious diseases, diabetes, gene engineering, treatment of Parkinson's syndrome, creation of artificial oxygen transporters, immunotherapy, allergology, vaccination and other are discussed.

Institute of genetic and regenerative medicine AMS of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бекрєнева В.Ю., Шуйков А.Г., Шалджян А.А., и др. Взаимодействие аутологичных липосом с опухолевыми клетками // Биол. мембраны. – 1990. – 7, №3. – С. 289–296.
2. Березов Т.Т., Яглова Н.В., Дмитриева Т.Б. и др. Направленный транспорт лекарственных средств с помощью липосом // Вестн. РАМН. – 2004. – №5. – С. 42–47.
3. Бондарь М.В., Трещинский А.М., Стефанов А.В. и др. Исследование эффективности фосфатидилхолиновых липосом в интенсивной терапии критических состояний, обусловленных тяжелой дыхательной недостаточностью. – В кн.: Травма, анестезия и интенсивная терапия. – Луцк, 1994. – С. 15–16.
4. Бурханов С.А., Дорменева Е.В., Косых В.А. и др. Взаимодействие липосом с различным липидным составом с клетками гепатоцитов *in vitro* // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1985. – 99, №6. – С. 679–681.
5. Добрынина О.В., Шатинина С.З., Арчаков А.И. Репарация плазматической мембраны гепатоцитов с помощью фосфатидилхолиновых липосом // Там же. – 1990. – 110, №7. – С. 94–96.

6. Закревский В.И. Некоторые аспекты применения липосом в диагностике, профилактике и лечении инфекционных заболеваний // Мол. генетика, микробиология и вирусология. – 1985. – №1. – С. 3–9.
7. Кисель М.А., Кулик Л.Н., Холодова Е.А., Забаровская З.В. Липосомальный инсулин: получение, свойства и перспективы перорального использования // Мед. новости. – 1997. – С.17–21.
8. Клейнерман Ю.С., Фидлер И.Дж. Системная активация макрофагов липосомами, содержащими иммуномодуляторы. – В кн.: Биологические методы лечения онкологических заболеваний / Под ред. В.Т. деВита мл., С.Хеллмана, С.А.Розенберга. – М.: Медицина, 2002. – Гл. 30. – С. 853–864.
9. Крейнес В.М., Мелиникова В.М., Марголин Я.М. и др. Противовоспалительные эффекты липосом // Вестн. АМН СССР. – 1990. – №6. – С. 44–47.
10. Куликов В.И., Дмитриева Л.Н., Кашкин К.П. Повышенное сродство липосом, полученных из суммарных липидов селезенки или печени, к клеткам селезенки // Биохимия. – 1988. – №5. – С. 786–792.
11. Липосомы в биологических системах / Под ред. Г.Григориадаса, А.Аллисона. – М.: Медицина, 1983. – 384 с.
12. Марголис Л.Б., Бергельсон Л.Д. Липосомы и их взаимодействие с клетками. – М.: Наука, 1986. – 240 с.
13. Мельников В.Р., Кобринский Г.Д., Львов Н.Д. и др. Лечение липосомальным интерфероном экспериментального генитального герпеса // Вестн. АМН СССР. – 1990. – №8. – С. 35–37.
14. Нікольський І.С., Васильєв В.М., Нікольська В.В. та ін. Імунопрепарат на основі композиції ліпосомних структур із гормонів тимусу та загальних його ліпідів // Імунологія та алергологія. – 2005. – №2. – С.50–52.
15. Нікольський І.С., Галицька С.М., Нікольська В.В. та ін. Створення та експериментальне дослідження активності ліпосомної форми препарату тимічних гормонів // Там само. – 2005. – №3. – С.125.
16. Новикова Р.И., Черний В.И., Стефанов А.В., Ахматова Ю.И. Липосомы в комплексном лечении больных с хроническим обструктивным бронхитом // Терап. архив. – 1993. – №3. – С. 40–43.
17. Розенберг О.А., Бекренева В.Ю., Лошакова Л.В. и др. Специфичность захвата липосом из липидов клеток–мишеней // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1984. – №6. – С.670–672.
18. Саатов Т.С., Исаев Э.И., Бурханов С.А. Транспорт аутологических липосом в организме // Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Д.И.Менделеева. – 1987. – №5. – С.522–527.
19. Стефанов А.В., Пожаров В.П., Миняйленко Т.Д. и др. Биологический эффект липосом при гипоксических состояниях различной этиологии // Вестн. АМН СССР. – 1990. – №6. – С. 47–51.
20. Торчилин В.П., Смирнов В.П., Чазов Е.И. Проблемы и перспективы использования липосом для направленного транспорта лекарств // Вопр. мед. химии. – 1982. – №1. – С. 3–14.
21. Холодова Е.А., Забаровская З.В., Данилова Л.И. Липосомы в диабетологии // Пробл. эндокринологии. – 1990. – №6. – С. 80–83.
22. Хромов О.С., Стефанов О.Ф., Писарев О.А., Соколов М.Ф. Морфофункціональна характеристика реперфузійних ушкоджень міокарда та їх попередження за допомогою фосфатидилхолінових ліпосом // Ліки. – 1997. – №4. – С. 26–31.
23. Шраер Т.И., Шапошников Ю.Г., Крейнес В.М. Применение липосом в раннем лечении экспериментальных ран // Хирургия. – 1994. – №12. – С. 35–38.
24. Awasthi V., Yee S.H., Jerabek P. et al. Cerebral oxygen delivery by liposome-encapsulated hemoglobin: a positron-emission tomographic evaluation in a rat model of hemorrhagic shock // J. Appl. Physiol. – 2007. – №1. – P. 28–38.
25. Awasthi V.D., Garcia D., Klipper R. et al. Kinetics of liposome-encapsulated hemoglobin after 25% hypovolemic exchange transfusion // Int. J. Pharm. – 2004. – №1–2. – P. 53–62.
26. Bakker-Woudenberg I.A., Schiffelers R.M., Storm G. et al. Long-circulating sterically stabilized liposomes in the treatment of infections // Methods Enzymol. – 2005. – №391. – P. 228–260.
27. Bellocchio S., Gaziano R., Bozza S. et al. Liposomal amphotericin B activates antifungal resistance with reduced toxicity by diverting Toll-like receptor signaling from TLR-2 to TLR-4 // J. Antimicrob. Chemother. – 2005. – №55. – P. 214–222.
28. Bern C., Adler-Moore J., Berenguer J. et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis // Clin. Infect. Dis. – 2006. – №43. – P. 917–924.
29. Bernstein Z.P., Chanan-Khan A., Miller K.S. et al. A multicenter phase II study of the intravenous administration of liposomal tretinoin in patients with acquired immunodeficiency syndrome-associated Kaposi's sarcoma // Cancer. – 2002. – №95. – P. 2555–2561.
30. Briones E., Colino C.I., Lanao J.M. Delivery systems to increase the selectivity of antibiotics in phagocytic cells // J. Control Release. – 2008. – №125. – P. 210–227.
31. Chen Y., Deng Y.J., Hao Y.L. Surface modification of liposomes for cardiomyocytes targeting in vitro // Pharmazie. – 2005. – №60. – P. 238–240.
32. de Lima Santos H., Lopes M.L., Maggio B., Ciancaglini P. Na,K-ATPase reconstituted in liposomes: effects of lipid composition on hydrolytic activity and enzyme orientation // Colloids Surf. B. Biointerfaces. – 2005. – №41. – P. 239–248.
33. Desormeaux A., Bergeron M. Lymphoid tissue targeting of anti-HIV drugs using liposomes // Methods Enzymol. – 2005. – №391. – P. 330–351.
34. Di Stefano A., Sozio P., Iannitelli A. et al. Maleic- and fumaric-diamides of (O,O-diacetyl)-L-Dopame-

- thylester as anti-Parkinson prodrugs in liposomal formulation // *J. Drug Target.* – 2006. – **14**, №9. – P. 652–661.
35. Dunnick J.K., Kallman R.F., Kriss J.P. Lipid vesicle interaction with EMT-6 tumor cells and effect on subsequent cell growth // *Biochem. Biophys. Res. Com.* – 1976. – **73**. – P. 619–624.
 36. Duzgunes N., Simoes S., Slepshkin V. et al. Delivery of antiviral agents in liposomes // *Methods Enzymol.* – 2005. – **391**. – P. 351–373.
 37. Ebrahim S., Peyman G.A., Lee P.J. Applications of liposomes in ophthalmology // *Surv. Ophthalmol.* – 2005. – **50**, №2. – P. 167–182.
 38. El Maghraby G.M., Williams A.C., Barry B.W. Drug interaction and location in liposomes: correlation with polar surface areas // *Int. J. Pharm.* – 2005. – **292**, №1–2. – P. 179–185.
 39. Ewer M.S., Martin F.J., Henderson C. et al. Cardiac safety of liposomal anthracyclines // *Semin. Oncol.* – 2004. – **31**, №6. – P. 161–181.
 40. Francis S.C., Katovich M.J., Gelband C.H., Raizada M.K. Gene therapy in cardiovascular disease. Current status // *Amer. J. Pharmacogenomics.* – 2001. – **1**, №1. – P. 55–66.
 41. Gupta B., Levchenko T.S., Torchilin V.P. Intracellular delivery of large molecules and small particles by cell-penetrating proteins and peptides // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2005. – **57**, №4. – P. 637–651.
 42. Hagen T.L. Liposomal cytokines in the treatment of infectious diseases and cancer // *Methods Enzymol.* – 2005. – **391**. – P. 125–145.
 43. Hamada A., Kawaguchi T., Nakano M. Clinical pharmacokinetics of cytarabine formulations // *Clin. Pharmacokinet.* – 2002. – **41**, №10. – P. 105–118.
 44. Ho S.C., Huang L. Transfer of acetylcholine receptors to L-cell surface membranes by lipid vesicles containing Sendai virus envelope proteins // *Federat. Proc.* – 1980. – **39**, №6. – P. 1618.
 45. Hoffmann P.R., Kench J.A., Vondracek A. et al. Interaction between phosphatidylserine and the phosphatidylserine receptor inhibits immune responses in vivo // *J. Immunol.* – 2005. – **174**, №3. – P. 1393–1404.
 46. Isaka Y. Gene therapy targeting kidney diseases: routes and vehicles // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2006. – **10**, №4. – P. 229–235.
 47. Jones N.C., Osborn M.J. Interaction of Salmonella typhimurium with phospholipid vesicles // *J. Biol. Chem.* – 1977. – **252**, №20. – P. 7398–7404.
 48. Jubeh T.T., Antler S., Haupt S. et al. Local prevention of oxidative stress in the intestinal epithelium of the rat by adhesive liposomes of superoxide dismutase and tempamine // *Mol. Pharm.* – 2005. – **2**, №1. – P. 2–11.
 49. Kanaoka E., Takahashi K., Yoshikawa T. et al. A significant enhancement of therapeutic effect against hepatic metastases of M5076 in mice by a liposomal interleukin-2 (mixture) // *J. Control. Release.* – 2002. – **82**, №2–3. – P. 183–187.
 50. Kawaguchi A.T., Fukumoto D., Haida M. et al. Liposome-encapsulated hemoglobin reduces the size of cerebral infarction in the rat: evaluation with photochemically induced thrombosis of the middle cerebral artery // *Stroke.* – 2007. – **38**, №5. – P. 1626–1632.
 51. Kim D.W., Andres M.L., Kajioka E.H. et al. Modulation of innate immunological factors by STEALTH liposome-incapsulating tumor necrosis factor- α in colon tumor xenograft model // *Anticancer Res.* – 2002. – **22**, №2. – P. 777–788.
 52. Kokkona M., Kallinteri P., Fatouros D., Antimisariaris S.G. Stability of SUV liposomes in the presence of cholate salts and pancreatic lipases: effect of lipid composition // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2000. – **9**, №3. – P. 245–252.
 53. Komatsu H., Furuya T., Sato N. et al. Effect of hemoglobin vesicle, a cellular-type artificial oxygen carrier, on middle cerebral artery occlusion- and arachidonic acid-induced stroke models in rats // *Neurosci. Lett.* – 2007. – **421**, №2. – P. 121–125.
 54. Konduri K.S., Nandedkar S., Rickaby D.A. et al. The use of sterically stabilized liposomes to treat asthma // *Methods Enzymol.* – 2005. – **391**. – P. 413–427.
 55. Li S., Nickels J., Palmer A.F. Liposome-encapsulated actin-hemoglobin (LEAcHb) artificial blood substitutes // *Biomaterials.* – 2005. – **26**, №17. – P. 3759–3769.
 56. MacKay J.A., Deen D.F., Szoka F.C. Jr. Distribution in brain of liposomes after convection enhanced delivery; modulation by particle charge, particle diameter, and presence of steric coating // *Brain Res.* – 2005. – **1035**, №2. – P. 139–153.
 57. Mazumdar T., Anam K., Ali N. A mixed Th1/Th2 response elicited by a liposomal formulation of Leishmania vaccine instructs Th1 responses and resistance to Leishmania donovani in susceptible BALB/c mice // *Vaccine.* – 2004. – **22**, №9–10. – P. 1162–1171.
 58. Minato S., Iwanaga K., Kakemi M. et al. Application of polyethyleneglicol (PEG)-modified liposomes for oral vaccine: Effect of lipid dose on systemic and mucosal immunity // *J. Control. Release.* – 2003. – **89**, №2. – P. 189–197.
 59. Mori M., Nishida M., Maekawa N. et al. An increased adjuvanticity of liposomes by the inclusion of phosphatidylserine in immunization with surface-coupled liposomal antigen // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2005. – **136**, №1. – P. 83–89.
 60. Murao A., Nishikawa M., Managit C. et al. Targeting efficiency of galactosylated liposomes to hepatocytes in vivo: effect of lipid composition // *Pharm. Res.* – 2002. – **19**, №12. – P. 1808–1814.
 61. Oussoren C., Zuidema O., Crommelin D.J.A., Storm G. Lymphatic uptake and biodistribution of liposome after subcutaneous injection // *J. Liposome Res.* – 1997. – №1. – P. 85–99.
 62. Pagano R.E., Huang L. Interaction of phospholipid vesicles with cultured mammalian cells II. Studied of

- mechanism // *J. Cell Biol.* – 1975. – **67**. – P. 49–60.
63. Pandey R., Khuller G.K. Antitubercular inhaled therapy: opportunities, progress and challenges // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2005. – **55**, №4. – P. 430–435.
64. Park J.W., Benz C.C., Martin F.J. Future directions of liposome- and immunoliposome-based cancer therapeutics // *Semin. Oncol.* – 2004. – **31**, №6. – P. 196–205.
65. Patel H.M. Liposomes as controlled-release system // *Biochem. Soc. Trans.* – 1985. – **13**, №2. – P. 513–516.
66. Patil S.D., Rhodes D.G., Burgess D.J. Anionic liposomal delivery system for DNA transfection // *AAPS J.* – 2004. – **6**, №4. – P. 29.
67. Pavelic Z., Skalko-Basnet N., Jalsenjak I. Liposomal gel with chloramphenicol: characterisation and in vitro release // *Acta Pharm.* – 2004. – **54**, №4. – P. 319–330.
68. Poste G., Papahadjopoulos D. Lipid vesicles as carriers for introducing material into cultured cells. Influence of vesicle lipid composition on mechanism(s) of vesicle incorporation into cells // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1976. – **73**, №5. – P. 1603–1607.
69. Rivera E., Sparano J.A., DiBella N.J. et al. Efficacy and safety of liposomal anthracyclines in phase I/II clinical trials // *Semin. Oncol.* – 2004. – **31**, №6. – P. 53–90.
70. Rroda K., Rydlewski J., Langner M. et al. Repeated injections of PEG–PE liposomes generate anti–PEG antibodies // *Cell. Mol. Biol. Lett.* – 2005. – **10**, №1. – P. 37–47.
71. Sakaue G., Hiroi T., Nakagawa Y. et al. HIV mucosal vaccine: Nasal immunization with gp160-encapsulated hemagglutinating virus of Japan-liposome induced antigen-specific CTLs and neutralizing antibody responses // *J. Immunol.* – 2003. – **170**, №1. – P. 495–502.
72. Schumacher R., Adamina M., Zurbriggen R. et al. Influenza virosomes enhance class I restricted CTL induction through CD4+ T cell activation // *Vaccine.* – 2004. – **22**, №5–6. – P. 714–723.
73. Semple S.C., Leone R., Wang J. et al. Optimization and characterization of a sphingomyelin/cholesterol liposome formulation of vinorelbine with promising antitumor activity // *J. Pharm. Sci.* – 2005. – **94**, №5. – P. 1024–1038.
74. Sou K., Klipper R., Goins B. et al. Circulation kinetics and organ distribution of Hb-vesicles developed as a red blood cell substitute // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005. – **312**, №2. – P. 702–709.
75. Sprott G.D., Dicaire C.J., Gurnani K. et al. Activation of dendritic cells by liposomes prepared from phosphatidylinositol mannosides from *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin and adjuvant activity in vivo // *Infect. Immun.* – 2004. – **72**, №9. – P. 5235–5246.
76. Stathopoulos G.P., Boulikas T., Vougiouka M. et al. Pharmacokinetics and adverse reactions of a new liposomal cisplatin (Lipoplatin): phase I study // *Oncol. Rep.* – 2005. – **13**, №4. – P. 589–595.
77. Wang J.T., Peng D.Y., Chen M., Ye J.S. Gene delivery for lung cancer using nonviral gene vectors // *Pharmazie.* – 2007. – **62**, №10. – P. 723–726.
78. Xia C.F., Chu C., Li J. et al. Comparison of cDNA and genomic forms of tyrosine hydroxylase gene therapy of the brain with Trojan horse liposomes // *J. Gene Med.* – 2007. – **9**, №7. – P. 605–612.
79. Zhigaltsev I.V., Kaplun A.P., Kucheryanu V.G. et al. Liposomes containing dopamine entrapped in response to transmembrane ammonium sulfate gradient as carrier system for dopamine delivery into the brain of parkinsonian mice // *J. Liposome Res.* – 2001. – №1. – P. 55–71.
80. Zurbriggen R. Immunostimulating reconstituted influenza virosomes // *Vaccine.* – 2003. – **21**, №9–10. – P. 921–924.

Ін-т генет. та регенерат. медицини АМН України, Київ
E-mail: SHalytska @ur.net

Матеріал надійшов до
редакції 23.01.2008