

УДК 615.014.2

doi: 10.17586/2226-1494-2020-20-2-206-222

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В РАЗРАБОТКЕ И ПРОИЗВОДСТВЕ НАНОРАЗМЕРНЫХ СИСТЕМ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Е.В. Попова, П.П. Бельтюков, А.С. Радилев

Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека, Ленинградская область, 188663,
Российская Федерация
Адрес для переписки: arabka2008@mail.ru

Информация о статье

Поступила в редакцию 04.02.20, принята к печати 08.03.20

Язык статьи — русский

Ссылка для цитирования: Попова Е.В., Бельтюков П.П., Радилев А.С. Современные тенденции в разработке и производстве наноразмерных систем для доставки лекарственных соединений // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2020. Т. 20. № 2. С. 206–222. doi: 10.17586/2226-1494-2020-20-2-206-222

Аннотация

Разработка систем доставки лекарственных средств является одним из приоритетных направлений развития фармацевтических технологий. В настоящее время основная часть крупнейших фармацевтических компаний работает в области разработки систем доставки как для новых лекарственных препаратов, так и для уже имеющихся на рынке. Одной из ведущих областей их применения была и по-прежнему остается онкология. Разнообразие задач, решаемых при разработке систем доставки, и способов их решения привело к появлению многочисленных вариантов таких систем, каждая из которых имеет свои плюсы и минусы. Специфичность систем доставки и их разнообразие привело к необходимости систематизации сведений как об их физико-технологических характеристиках, так и о возможностях их применения в клинической практике. В обзоре обобщаются и систематизируются сведения о современных адресных системах доставки для лекарственных соединений с низкой биодоступностью, описанных в научной литературе и применяемых в современной фармацевтической технологии. Показаны тенденции в разработке наноразмерных систем доставки для различных терапевтических препаратов, способных к проникновению через защитные барьеры организма, к устойчивому контролируемому высвобождению, а также перспективных для целевой доставки в клетки-мишени. Наноразмерные системы доставки лекарственных средств обладают большим потенциалом для фармацевтической и медицинской промышленности. Выделены следующие наноразмерные системы для доставки лекарственных препаратов: наноэмульсии, нанокапсулы, нанолипосомы (в том числе, экзосомы, вирусомы и прочие модификации традиционных липосом), дендримеры, а также носители на основе клеток и пептидов. Приведены их основные технологические и фармакологические характеристики, рассмотрены перспективы применения в клинической практике. Приведено описание основных методик формирования для каждой из представленных систем доставки. Показано, что ежегодно увеличивается интерес к модификациям липосомальных систем, в частности к экзосомам, а также к дендримерам и системам доставки на основе клеток.

Ключевые слова

липосомы, эритроциты, проникающие в клетки пептиды, нанокапсулы, наноэмульсии, дендримеры

doi: 10.17586/2226-1494-2020-20-2-206-222

CURRENT TRENDS IN DEVELOPMENT AND PRODUCTION OF NANOSCALE DRUG DELIVERY SYSTEMS

E.V. Popova, P.P. Beltyukov, A.S. Radilov

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Leningradskaya oblast, 188663, Russian Federation
Corresponding author: arabka2008@mail.ru

Article info

Received 04.02.20, accepted 08.03.20

Article in Russian

For citation: Popova E.V., Beltyukov P.P., Radilov A.S. Current trends in development and production of nanoscale drug delivery systems. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2020, vol. 20, no. 2, pp. 206–222 (in Russian). doi: 10.17586/2226-1494-2020-20-2-206-222

Abstract

Development of drug delivery systems is one of the high-priority areas in pharmaceutical technologies. Currently, most of the largest pharmaceutical companies are developing delivery systems, both for new drugs and for already existing ones. Oncology has been and still remains one of the leading application areas for these systems. A variety of problems to be solved in the development of delivery systems has led to the emergence of numerous options for such systems. Each of these options has its pros and cons. The specificity of drug delivery systems and their diversity has led to the necessity of information systematization about their physical and technological characteristics and applicability in clinical practice. This review generalizes and systematizes information about modern targeted delivery systems for medicinal compounds with low bioavailability that is described in the scientific literature and is used in modern pharmaceutical technology. Particular importance is given to the trends of nanoscale delivery systems development for various therapeutic drugs that can penetrate protective barriers of body, achieve sustained controlled release, and are also promising for delivery to target cells. Nanoscale drug delivery systems have higher potential for pharmaceutical and medical industries. The following nanoscale systems for drug delivery were identified: nanoemulsions, nanocapsules, nanoliposomes (including exosomes, virosomes, and other modifications of traditional liposomes), dendrimers, and carriers based on cells and peptides. Their main technological and pharmacological characteristics were given, and the prospects for their clinical use were considered. The base methods of each drug delivery systems formation were also described. It has been shown that the interest in modifications of liposomal systems (exosomes) as well as in dendrimers and cell-based delivery systems increases every year.

Keywords

liposomes, erythrocytes, cell-penetrating peptides, nanocapsules, nanoemulsions, dendrimers

Введение

Первым препаратом на основе микрочастиц, вышедшим в массовое потребление, стал Lupron Depot, состоявший из лейпролида, включенного в поли-L-лактид ко-гликолид (PLGA). Лейпролид, одобренный в 1985 году, первоначально был разработан в виде раствора для инъекций. Появление новых систем доставки позволило создать препарат в форме полимерных микрочастиц с контролируемым высвобождением Leuprorelin Depot (Takeda Abbot Pharmaceuticals). С тех пор крупными научными институтами и фармацевтическими компаниями выполнены многочисленные исследования по определению потенциала различных систем доставки для инкапсуляции, стабилизации и доставки биологически активных веществ. На основе этих исследований были разработаны технологии и выпущен ряд коммерческих продуктов [1–4]. Наиболее важными эффектами, которые могут быть достигнуты при их применении, являются: увеличение продолжительности действия; улучшение растворимости лекарственного препарата в организме; повышение биодоступности и стабильности; обеспечение целевой доставки к рецепторам клеток. Кроме того, применение систем доставки может решить технологические проблемы, связанные с необходимостью совместного введения липофильных и гидрофильных компонентов различных препаратов. Обзоры систем доставки, прошедших клинические испытания и используемых в массовом производстве фармакологических средств, представлены в ряде публикаций [5–7].

Цель настоящего обзора — обобщение сведений о современных адресных системах доставки лекарственных соединений, для которых характерна низкая биодоступность, описанных в научной литературе и имеющей перспективу дальнейшего применения в фармацевтической отрасли. Систематизация сведений дает возможность выбрать системы доставки нанометровых размеров, позволяющие:

— обеспечить доставку включенного препарата точно по адресу (а также проникать в тканевые промежут-

ки, накапливаться в органах-мишенях, таких как мозг, легкие, печень, селезенка, лимфа или спинной мозг);

- осуществлять внутриклеточную доставку препарата;
- снижать нежелательные побочные эффекты препаратов;
- осуществлять контролируемое высвобождение включенного вещества;
- защищать включенное вещество от воздействия сред и ферментов организма;
- обеспечить «триггерное» высвобождение препарата в результате изменений физико-химических условий среды в тканях или вследствие метаболических реакций;
- преодолевать физиологические барьеры организма.

Липосомы и их аналоги

Одной из самых популярных и широко применяемых является липосомальная система доставки, разработанная еще в 1960-х годах. Липосомы — это структуры сферической формы размером 50–450 нм, состоящие из фосфолипидов и стероидов и способные одновременно включать молекулы, различные по физико-химическим свойствам [1, 8–10]. При этом участки в липосомах, где данные молекулы локализируются, могут быть различны: бислоем с гидрофобным ядром; бислоем с большой нейтральной или заряженной поверхностью и внутренним гидрофильным ядром; само внутреннее водное пространство.

Из основных преимуществ перед многими системами доставки стоит выделить следующие:

- универсальность;
- схожесть по химическому составу с природными мембранами клеток;
- гипоаллергенность, химическая стабильность, биосовместимость, биоразлагаемость;
- возможность включения гидрофильных и гидрофобных препаратов [9–11].

В зависимости от размера частиц и числа образующих их липидных слоев данные системы делятся на

малые моноламеллярные, образованные одиночным липидным бислоем (их размер до 50 нм), крупные моноламеллярные с диаметром от 50 до 200 нм и многослойные — мультиламеллярные, насчитывающие до нескольких десятков слоев (размером до $1 \cdot 10^4$ нм) [10, 11].

Кроме того, можно выделить четыре типа липосом [11, 12]. Традиционные липосомы (первый тип) состоят из бислоя, который образуется либо заряженным, либо нейтральным холестерином и фосфолипидами, которые окружают водный материал ядра. При этом и липидный бислой, и водное пространство ядра могут быть заполнены гидрофобными или гидрофильными материалами.

Проницаемость липосомальной мембраны определяет, насколько хорошо препарат удерживается внутри системы. Стабильность мембраны, т. е. ее механическая прочность, а также барьерная функция, зависят от упаковки углеводородных цепей, входящих в ее состав молекул. Например, одним из свойств, которыми обладают незаряженные липосомы с плотно упакованными углеводородными цепями, входящими в состав мембраны, является длительность циркуляции в организме. Характеристики, определяющие время циркуляции таких частиц — это размер, состав и доза. При исследовании фармакологических свойств данных систем доставки было показано, что длительная циркуляция липосом в организме способствует их накоплению в тканях опухолей и очагах воспаления. Это связано с особенностями микроциркуляторного русла в таких тканях, которое характеризуется наличием сосудов достаточно большого размера (до 500 нм), в которые легко проникают липосомы. Решающее значение для достижения максимальной эффективности имеет скорость высвобождения препарата из системы доставки. Повышенное накопление в очаге воспаления не обязательно приводит к повышению эффективности, если препарат не высвобождается достаточно быстро.

Скорость гидролиза липидов в составе липосом существенно образом влияет на стабильность ее липидной оболочки. Один из эффективных способов, позволяющих замедлить разрушение системы и предотвратить преждевременное высвобождение лекарственного препарата, является покрытие поверхности системы доставки гидрофильным полимерным слоем. Покрытие полимером обычно осуществляется путем введения в мембрану полиэтиленгликолевых (ПЭГ) конъюгированных липидов. Такие ПЭГ-модифицированные системы относятся к липосомам второго типа, их еще называют «пегелированными». Сравнение некоторых стерических характеристик обычных и пегелированных липосом широко освещено в работах [13, 14]. Липосомы, образованные из пегелированных липидов, являются более прочными и менее проницаемыми, чем их неусовершенствованные аналоги.

Все большую популярность приобретает получение липосом (третьей тип), нацеленных на клетки и их органеллы, например, на митохондрии. Одним из известных нацеливающих лигандов на митохондрии является липофильный катион трифенилфосфония. Такой тип липосом носит название лиганд-пристрелянного. Активное нацеливание системы доставки на кон-

кретные клетки (например, опухолевые клетки) может быть достигнуто путем конъюгирования с липосомальной поверхностью различных лигандов, избирательно взаимодействующих с рецепторами клеток. Наиболее часто используют такие типы лигандов, как антитела, фрагменты антител и витамины (пегелированный витамин Е, витамин А) [15, 16]. Многие эксперименты *in vitro* при этом демонстрируют высокоспецифичное связывание с клетками-мишенями.

Список липосомальных систем доставки, представленных на рынке промышленных лекарственных препаратов, широко освещен в работах [8, 17]. Наиболее перспективными областями применения липосомной терапии считаются: лечение рака и системных грибковых инфекций [18, 19].

Катионные комплексы липосома–ДНК (липоплексы) представляют собой хорошую альтернативу вирусным векторам для доставки различных терапевтических препаратов и генетического материала. Подавляющее большинство составов липоплексов состоит из катионного липида, смешанного с ДНК в молярном соотношении 1:1. Процедура подготовки проста. Катионные липосомы, размером не более 100 нм, смешивают с ДНК в разбавленном растворе [11]. Липоплексы образуются спонтанно за счет электростатических взаимодействий. Основными параметрами, определяющими конечный продукт, являются соотношение зарядов, ионная сила раствора и общая концентрация реагентов. Липоплексы всегда готовятся со слегка положительным поверхностным зарядом, чтобы обеспечить взаимодействие с отрицательно заряженными поверхностями клеток, тем самым увеличивая поглощение клетками. Однако при работе с такими системами следует учесть, что они термодинамически неустойчивы, проявляют тенденцию к росту в более крупные агрегаты с течением времени, а также могут подвергаться структурным перестройкам [11, 20, 21].

К четвертому типу относятся липосомы с возможностью дистанционного управления [11, 22–24]. Такие системы позволяют в первую очередь осуществлять активный контроль скорости высвобождения лекарственных средств. Оптимизация скорости высвобождения имеет решающее значение для достижения максимальной эффективности. От скорости высвобождения зависит, достигнет ли препарат своей цели (быстрое высвобождение) и от терапевтической концентрации (медленное высвобождение). Активное высвобождение зависит от внешнего воздействия при достижении цели, способного дестабилизировать липосомальный бислой. При этом «триггером» может быть, как изменение факторов окружающей среды (таких, как низкий pH в интерстициальном пространстве многих плотных опухолей, ферментативное воздействие), так и «внешний триггер» (такой, как местное нагревание, воздействие ультразвуком). Например, локальное нагревание опухолевой ткани до определенной температуры будет способствовать высвобождению препарата из системы доставки. pH-чувствительные липосомы обычно не очень стабильны в циркуляции, имеют тенденцию терять свою pH-чувствительность в сыворотке и быстро выводиться из крови.

Некоторые авторы особенно подчеркивают преимущество липосом с магнитными свойствами (магнитосом), полученных включением наночастиц магнетита в липосомы, по сравнению с используемыми в настоящее время наночастицами оксида железа, покрытыми декстраном [17, 25]; эффективность поглощения магнитолипосом клетками оказалась более высокой.

Технология получения липосом в целом проста, и в основе большинства известных методик лежит процесс гомогенизации с применением различных режимов и моделей гомогенизаторов, эмульгирования и микроэмульгирования [10, 11].

Способы включения лекарственных соединений в систему доставки зависят от свойств самих соединений и липидов, формирующих липосомы. В ходе выбора правильной методики включения можно столкнуться с двумя серьезными трудностями:

- 1) по мере увеличения размера включаемой молекулы по сравнению с размером системы доставки инкапсулирование становится неэффективным;
- 2) при «пассивном методе» инкапсулирования можно столкнуться с низкой эффективностью включения молекулы.

Для инкапсулирования в липосомы водорастворимых соединений самым распространенным методом считается метод гидратации липидной пленки. В этом случае пределы инкапсуляции определяются концентрацией липидов, из которых готовится липосома, и концентрацией включаемых в нее объектов. Гидрофобные лекарственные средства могут включаться в липидную углеводородную оболочку, а гидрофильные лекарственные средства — во внутреннее водное ядро.

Ниосомы

Ниосомы — разновидность липосом, состоящих из гидратированных неионных поверхностно-активных веществ (ПАВ) в комплексе с холестерином или его производными (рис. 1). Они обладают целым рядом преимуществ перед традиционными липосомальными системами доставки [17, 26]. Например, более высокой химической стабильностью, низкой стоимостью производства и высокой проницаемостью через кожные покровы. В них можно инкапсулировать как липофильные вещества, так и гидрофильные. Кроме того, они отлично защищают включенные в них объекты от кислой среды и воздействия ферментов, что делает их отличными претендентами для перорального приема. К достоинствам ниосом перед другими системами доставки можно также отнести: контролируемое и устойчивое высвобождение лекарственного средства из системы; высокую биодоступность при пероральном приеме; вариативность структурных характеристик (можно подбирать состав, размер и текучесть исходя из требуемых свойств); длительное пребывание в системе кровообращения при парентеральном приеме; замедленное выведение быстро метаболизируемых препаратов; осмотическая активность; избирательность захвата клетками и, как следствие этого, снижение токсического воздействия системы доставки; вариативность путей

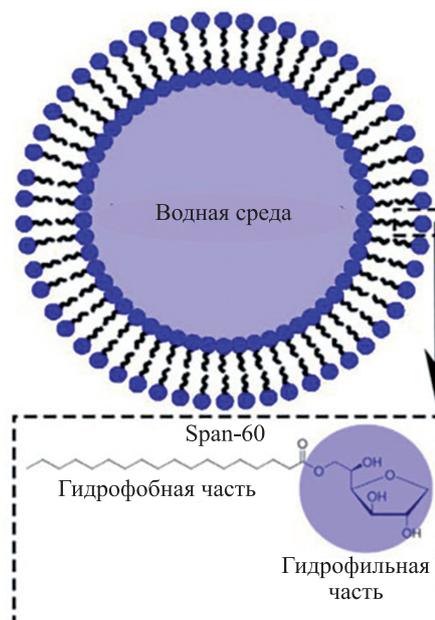


Рис. 1. Структура ниосомальной системы доставки [32]

введения системы доставки (парентеральный, назальный, пероральный и т. д.); отсутствие требований к специфическим условиям хранения; биоразлагаемость, нетоксичность и отсутствие иммуногенности [27, 28].

Среди недостатков данной системы стоит выделить физическую нестабильность в дисперсиях при длительном хранении, склонность к агрегации и плавлению [29].

Основные характеристики ниосом — размер (униламеллярные — до 0,05 мкм, мультиламеллярные — более 0,05 мкм, крупные униламеллярные — более 0,1 мкм), стабильность, поверхностный заряд, эффективность захвата, жесткость мембраны, скорость высвобождения. Существует более 10 видов ниосом, различных по составу. Из них можно выделить некоторые [26, 28–30]: аспасомы (производятся из смеси аскорбилпальмитата холестерина и диацетил фосфата); прониосомы (состоят из предварительно гидратированного носителя и ПАВ, деформируемые ниосомы (состоящие из смеси неионных ПАВ, этанола и воды).

Методик приготовления данных систем доставки довольно много. Самым распространенным методом является метод гидратации тонкой пленки [31]. «Пузырьковый» метод интересен тем, что позволяет получать ниосомы без использования органических растворителей [31, 32]. Еще один метод формирования — ультразвуковой.

По способам включения стоит выделить:

- 1) прямое (или пассивное) включение;
- 2) удаленное активное включение;
- 3) удаленное включение с использованием электрохимического градиента.

Прямое включение при этом является наиболее распространенным для включения препаратов. При его использовании липофильные препараты растворяются в органическом растворителе, а гидрофильные препараты растворяются в водной фазе. В ходе приготовления

определенная доля включаемого препарата включается в ниосомы, а незагруженный остаток удаляется из финальной суспензии любыми технологически возможными методами.

Археосомы

Археосомы — это липосомальные системы, состоящие из полярных липидов археобактерий [17]. Входящие в состав археосом (рис. 2) стабильные архейные липиды (характерные для археобактерий) и отличающиеся присутствием диэфирных липидов и тетраэфирных липидов делают их устойчивыми к pH, температуре и окислительному стрессу [33, 34].

Методика формирования археосом схожа с методиками формирования классических липосом. К липиду добавляется большое количество ПАВ с последующим испарением растворителя. В дальнейшем полученная смесь растворяется в водном буфере и ПАВ удаляется диализом.

Возможности использования археосом обширны, хотя они не столь популярны как, например, уже внедренные в повседневную клиническую практику липосомы. Они могут служить системами доставки для вакцин, поскольку способны обеспечить длительное время их циркуляции в организме [34, 35].

Основным недостатком любых известных липосомных композиций, является их низкая стабильность при слабокислых значениях pH и чувствительность к воздействию желчи и ферментов желудочно-кишечного тракта (липаз). Попытки повышения стабильности липосомальных систем путем увеличения количества холестерина в составе бислоя, покрытия поверхности липосом полимерами, использование фторированных фосфолипидов и полимеризация липосом не привели к существенному результату [34, 36], поэтому предпочтительным вариантом для пероральной доставки являются археосомы [36–38]. В условиях, имитирующих среды желудочно-кишечного тракта человека, G.V. Patel с соавторами оценивали стабильность археосом, полученных из полярных липидов *Methanosarcina mazei* (*M. mazei*), *Methanobacterium espanolae* (*M. espanolae*) и *Thermoplasma acidophilum* (*T. acidophilum*) [37]. При имитации среды желудка наибольшую стабильность показали системы, полученные из липидов *T. acidophilum*. Высвобождение инкапсулированной в них 14C-сахарозы составило 80, 20, 10 и 5 % при pH 1,5, 2, 2,5 и 6,2 соответственно через 90 мин при температуре инкубации 37 °C. Наименьшую стабиль-

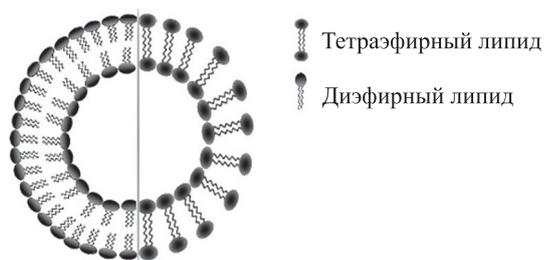


Рис. 2. Схема археосомы [12]

ность показали археосомы из липидов *M. mazei*. Липаза поджелудочной железы незначительно влияла на стабильность всех трех типов археосом, а высвобождение инкапсулированного в них 5(6)-карбоксифлуоресцеина составляло 12–27 % после 90 мин при инкубации 37 °C.

Этосомы

Несмотря на многочисленные преимущества трансдермальных систем доставки, основным препятствием является низкая скорость диффузии лекарственных препаратов, включенных в них, через роговой слой кожи. Этосомы, известные также как «трансдермальные липосомы», служат контейнерами для доставки ДНК и иммуномодуляторов при противовоспалительной, антипсориазической и противомикробной терапии [39]. В их состав входит водно-спиртовое ядро для улучшения проникновения через роговой слой и другие слои кожи. Модификация введением этанола в ядро липосом увеличивает их текучесть, не влияя при этом на их стабильность. Особый интерес вызывают бинарные этосомы, которые содержат полиспирты (например, пропиленгликоль, глицерин) в дополнение к уже содержащимся спиртам в ядре. Применение этосом для доставки различных лекарственных препаратов, а также полученные результаты хорошо освещены в [40].

Данные системы обладают рядом преимуществ перед другими трансдермальными системами доставки:

- 1) высокая степень проникновения включенного препарата через кожу в системный кровоток;
- 2) отдельные компоненты полностью безопасны, биосовместимы, биodeградируемы, одобрены для применения в фармацевтической, ветеринарной и косметической сферах;
- 3) неинвазивность и удобство применения;
- 4) высокая стабильность;
- 5) меньшие размеры по сравнению с обычными липосомами.

Среди недостатков следует выделить следующие:

- 1) повреждение оболочки может вызвать их слияние или распад при переносе в воду;
- 2) возможна потеря продукта при переносе из органических сред в водные.

Получить этосомы можно двумя способами: горячим или холодным (перечень компонентов приведен в табл. 1). Исследования, необходимые на этапах формирования этосомальных систем доставки, представлены в работах [17, 41].

Экзосомы

Экзосомы — фосфолипидные наноразмерные (30–100 нм) везикулы, выделяемые в межклеточное пространство нормальными и опухолевыми клетками [17, 42–44]. Они были обнаружены во многих жидкостях организма, например, в крови, сперме, моче, слюне, грудном молоке, амниотической жидкости, спинномозговой жидкости и желчи [42]. Много исследований посвящено вопросам пригодности коровьего молока в качестве потенциально масштабируемого источника

Таблица 1. Добавки, используемые для формирования этосом

Класс соединения	Пример	Цель использования
Спирт	Этанол	Повышение текучести везикулярных мембран и эффективности проникновения в кожу
	Изопропиловый спирт	
Холестерол	Холестерол	Обеспечение стабильности везикулярной мембраны
Краситель	Родамин 123	Исследование характеристик этосом
	Родамин красный	
	Флуоресцеинизотиоцианат (ФИТЦ)	
	6-Карбоксифлуоресцеин	
Носитель	Карбопол D934	Гелеобразователь
Фосфолипиды	Соевый фосфатидилхолин	Компонент для формирования везикул
	Яичный фосфатидилхолин	
	Дипальмитоилфосфатидилхолин	
	Дистеароилфосфатидилхолин	
Полигликоль	Пропиленгликоль	Усиление проникновения в кожу
	Транскутол RTM (вещество, которое доставляет компоненты внутрь клеток, не изменяя их активности)	

экзосом. В некоторых работах показано, что везикулы молочного происхождения могут служить пероральной системой доставки как гидрофильных, так и липофильных малых молекул, в том числе химиотерапевтических препаратов [43].

Ввиду своего эндогенного происхождения, все экзосомы содержат белки, участвующие в мембранном транспорте и слиянии (ГТФазы, аннексины, флотиллин), тетраспанины (CD9, CD63, CD81, CD82), белки теплового шока (HSP70, HSP90), белки, участвующие в биогенезе мультивезикулярных тел (Alix, TSG101) и связанные с липидами белки и фосфолипазы. В некоторых работах было показано, что экзосомы также содержат РНК, в частности мРНК и мРНК. Показано, что мРНК могут в клетках-мишенях использоваться в процессе рибосомального синтеза белков [45]. В нормальных клетках данные везикулы выполняют следующие функции: межклеточная коммуникация, секреция белков, иммунный ответ и т. д. В опухолевых клетках они помогают в поддержании специфической для опухоли окружающей среды посредством паракриной передачи сигналов для стимулирования ангиогенеза и апоптоза лимфоцитов.

Эндогенное происхождение данной системы доставки имеет преимущество перед рядом синтетических наноносителей. Благодаря их способности преодолевать биологические барьеры организма и отсутствию иммуногенности, они часто используются в качестве контейнеров для доставки генно-инженерных конструкций. Предполагается, что способность подавлять иммунный ответ экзосомами из опухолевых клеток, может быть использована для лечения аутоиммунных заболеваний. Из зарубежных и отечественных источников известно также, что опухолевые экзосомы, выделенные у пациентов с включенными в них противораковыми препаратами, применяют для индивидуальной терапии рака [45, 46]. Однако их поверхностная сложность и

неспецифичность затрудняют использование данных везикул в качестве систем доставки лекарств.

Изготовление таких носителей – очень трудоемкий и кропотливый процесс, включающий выделение клеток, выделение экзосом (методом центрифугирования) и включение в них целевого препарата (электропорацией или липофекцией). Коллоидная стабильность системы после электропорации должна быть при этом обязательно тщательно исследована [47, 48].

Экзосомы могут использоваться в качестве средств доставки лекарственных противовоспалительных препаратов. В ряде работ было показано, что данная система доставки, с включенным в нее куркумином, способна защитить мышей от энцефалита, индуцированного бактериальным липополисахаридом. Пероральное введение экзосомального куркумина крысам существенно (в 3–5 раз) увеличило его содержание в различных органах по сравнению со свободным препаратом. Препарат также в экспериментах на крысах показал более высокую эффективность при раке молочной железы, раке легких и раке шейки матки, по сравнению со свободным полифенолом [49]. Кроме того, экзосомы могут быть использованы для системной доставки экзогенной мРНК через биологические барьеры [50]. Включение лекарственных препаратов в такие системы способствует увеличению продолжительности их циркуляции в организме, ограничивая метаболические превращения, и способствует доставке их в мозг. Например, доставка доксорубина в их составе оказалась значительно более эффективной, чем при его включении в искусственные липосомы. Важно отметить, что для экзосом, полученных из разных клеток, описаны уникальные виды биологической активности, связанные с их происхождением.

На основе экзосом разработан препарат каталазы экзосАТ, проявляющий антиоксидантную активность за счет высвобождения инкапсулированной катала-

зы. Экспериментальная оценка экзоСАТ показала, что он эффективно защищает клетки от окислительного стресса, например, увеличивает выживаемость нейронов в моделях *in-vitro* и *in-vivo* [51]. Упаковка фермента в экзосомы способствует сохранению ферментативной активности и снижению иммуногенности каталазы. Разработанная технология доставки каталазы в составе везикул может быть использована при лечении нейродегенеративных расстройств (болезни Паркинсона и Альцгеймера), при инфекционных заболеваниях и т.п.

Иммуносомы

Первоначально иммуносомы (ИС) называли модифицированные липосомы, содержащие на поверхности белковые компоненты вирусной оболочки [12, 17]. Некоторые авторы используют данный термин для обозначения частиц, в оболочке которых могут присутствовать не только белки вирусов, но и индуцибельные (белковые) компоненты плазматической мембраны с иммунорецепторными свойствами [52]. Обычно данные системы доставки получают путем смешивания вирусных поверхностных белков с липосомами. С поверхностью ИС конъюгируют моноклональные антитела или их фрагменты. При конъюгации полноразмерных антител обеспечивается увеличение эффективности связывания системы с целевыми антигенами и повышается стабильность частиц. Вместе с тем присутствие полноразмерных антител одновременно приводит к увеличению иммуногенности ИС, что ограничивает возможности их применения.

Для получения иммуносом нередко пользуются модификацией функциональных групп белков их оболочки (аминогрупп, карбоксильных, дисульфидных связей и углеводных остатков в составе гликопротеинов).

Другим объектом модификации в оболочке ИС могут служить функциональные группы фосфолипидов (спиртовые и аминогруппы), которые модифицируются сшивающими агентами с реакционноспособными химическими группами. Кроме того, в качестве линкеров между антителами и поверхностью липосом служат производные ПЭГ.

Данные системы могут быть нетоксичными носителями вакцин с сильными иммуoadъювантными свойствами для стимуляции или подавления гуморального, или клеточного иммунитета. Основная проблема, связанная с их использованием — распознавание клетками иммунной системы и возможность быстрого выведения из кровотока, особенно при повторном применении.

ИС используются для адресной доставки противоопухолевых препаратов, которая реализуется при условии эффективного транспорта в кровеносном русле к местонахождению клеток-мишеней, имеющих поверхностные антигены, распознаваемые антителами или их фрагментами. Результатом специфического взаимодействия иммуносом с клетками-мишенями является целевая доставка инкапсулированного препарата.

Виросомы

Наиболее часто в качестве систем доставки используют виросомы, восстановленные из вируса гриппа. Их оболочка (рис. 3) состоит из фосфолипидного бислоя с вирусными гликопротеинами, гемагглютинином и нейраминидазой на его поверхности [12, 17]. Однако виросомы, полученные из японского гемагглютинирующего вируса (H₃N₂), являются не менее перспективными благодаря высокоэффективной доставке нуклеиновых кислот, белков и биологически активных макромолекул. Они взаимодействуют с клетками за счет гемагглютинина (HN) и белка слияния (F). HN может связываться с сиаловой кислотой на поверхности клетки, а белок F связывается с липидами (холестерин), индуцируя мембранное слияние виросомы и клетки [52, 53]. Более подробно методы формирования данных систем доставки освещены в [53–55].

Преимуществом виросом много. Уникальные характеристики мембран виросом обеспечивают им свойства биосовместимости и биodeградируемости. Оказавшись внутри клеток, системы не реплицируются, что обеспечивает надежную защиту включенного препарата. Еще одним достоинством виросом является то, что они могут широко применяться практически со всеми формами лекарственных средств (малые органические молекулы, белки, пептиды и нуклеиновые кислоты) [53]. Во многих работах исследована возможность использования виросом для доставки доксорубина. Показано, что виросомы связываются, проникают в клетки и обеспечивают доставку доксорубина [56]. Их можно адаптировать к конкретным мишеням путем включения в их оболочку различных лигандов, таких как цитокины, пептиды и моноклональные антитела. Например, дендритные клетки обладают уникальной способностью формировать противогрибковый иммунитет, иницируя и модулируя реакции Т-клеток. Нацеливание на эти клетки позволяет создавать мощные вакцины против грибковых патогенов. Кроме того, виросомы сами по себе обладают противоопухолевой активностью, что делает их перспективными при терапии рака [57]. Введение в их оболочку гидрофильных полимеров (такие как ПЭГ, поливинилпирролидон) приводит к увеличению времени их циркуляции в организме [58].

Один из недостатков виросом заключается в том, что они могут индуцировать иммунные реакции тогда, когда это не нужно (т. е. когда нет цели использовать систему в качестве вакцинных и иммунологических адъювантов), за счет вирусных гликопротеинов на поверхности. Быстрое выведение из организма может быть



Рис. 3. Строение виросомы [53]

еще одной потенциальной проблемой. Эта проблема может быть преодолена путем повышения стабильности виросом или путем достижения системой целевых участков в течение короткого времени после введения.

На рынке имеется ряд профилактических и терапевтических препаратов на основе виросом [59]. Один из наиболее известных терапевтических препаратов — препарат Eroxal.

Нанокапсулы

Разработка нанокапсул занимает в настоящее время лидирующие позиции в фармацевтической нанотехнологии и терапии [60]. Нанокапсулы — это контейнеры, толщина стенок которых составляет обычно не более 30 нм, содержащие включаемое вещество [61]. Высвобождение препарата из такой капсулы происходит за счет диффузии через стенки капсул, либо за счет разрушения капсулы. Изменение в размерах пор оболочки также может привести к высвобождению включенного в нее препарата. Размер пор может быть целенаправленно изменен путем изменения условий окружающей среды (таких как pH, ионная сила или температура), чтобы вызвать набухание или сжатие. Капсулы, состоящие из заряженных полиэлектролитов, имеют тенденцию набухать в случае сильного электростатического отталкивания между полимерными цепями. Скорость диффузии при этом регулируется выбором способа получения и состава нанокапсул.

Полимерные нанокапсулы могут быть получены несколькими способами. Наиболее распространенные — это метод соосаждения (обычно используются биodeградируемые полиэфиры, особенно поли-ε-капролактон (PCL), полилактид (PLA) и полилактид-ко-гликолид (PLGA)), эмульсионно-диффузионный метод (обычно используют PCL, PLA и Eudragit), метод двойной эмульсии, метод эмульсионной коацервации (положительно заряженная аминогруппа хитозана взаимодействует с отрицательно заряженным триполифосфатом с образованием коацерватов нанометровых размеров), нанесение полимерной оболочки (используют поли(метилметакрилат) (ПММА), поли(метакрилат) (ПМА) и PCL), метод послойного нанесения (основан на последующем нанесении разноименно-заряженных полиэлектролитов) [61, 62].

Нанокапсулы обладают рядом преимуществ:

- возможность дозирования препарата;
- уменьшение ответных реакций организма в месте введения препарата;
- направленность действия препарата;
- защита от внешнего воздействия при хранении;
- повышение биодоступности препарата;
- контролируемость высвобождения препарата.

Кроме того, система может доставляться в организм различными путями: пероральный, назальный, парентеральный, внутривенный и т. д. [63]. К недостаткам стоит отнести сложность в масштабировании лабораторной технологии при переходе на промышленный уровень, высокую стоимость разработки, низкую стабильность нанокапсул и возможность их агрегации при хранении.

Особый интерес представляют системы доставки, защищающие препарат от действия агрессивной среды организма человека и способные к проникновению во внутриклеточное пространство целевых клеток и дальнейшему высвобождению препарата внутри клеток. Для этого можно использовать шитые полимерные частицы (интерполиэлектролитные комплексы поли(L-лизина) или хитозана с гепарином), в которых шивки образованы специальными бифункциональными молекулами-линкерами, стабильными во внеклеточной среде, но деградирующими внутри клеток, например, при кислых pH или в присутствии специфических ферментов, а также под воздействием фотооблучения [11].

Наноэмульсии

В фармацевтической нанотехнологии под наноэмульсиями подразумевают системы, не проявляющие двойного преломления в лучах поляризованного света, прозрачные или полупрозрачные, термодинамически устойчивые и состоящие из мелких капель с диаметром менее 100 нм [10, 11]. Наноэмульсия представляет собой систему, содержащую две несмешивающиеся фазы и состоящую: из водной фазы, масляной фазы и ПАВ [64]. Природа ПАВ определяет внешнюю фазу данной системы доставки. При использовании маслорастворимого ПАВ внешней фазой является масло («масло–вода»). При использовании водорастворимого ПАВ, внешней фазой является вода («вода–масло»).

Многие парентеральные пищевые и лекарственные наноэмульсии на рынке подтверждают их безопасное использование в течение многих лет [64, 65]. Например, препарат доцетаксела, включенного в систему, имеет такую же противоопухолевую эффективность, как и инъекции доцетаксела (содержат этанол и твин 80), но проявляет меньшую токсичность [66, 67].

По применению данные системы доставки могут быть классифицированы как наноэмульсии для питания (на основе фосфолипидов); для доставки липофильных лекарственных препаратов; с катионным поверхностным зарядом; пегилированные наноэмульсии; пегилированные наноэмульсии с различными лигандами [64]. По структуре они могут быть «масло–вода», «вода–масло», «масло–вода–масло» и «вода–масло–вода».

У наноэмульсий много преимуществ перед другими системами доставки. Они позволяют улучшить водорастворимость и биодоступность лекарственного препарата. Основным недостатком является дороговизна изготовления наноэмульсии.

Особый интерес к использованию таких систем связан с возможностью их использования в качестве векторов для целевой доставки лекарственных соединений в организм человека. Во многих отечественных и зарубежных публикациях говорится также о том, что наноэмульсии существенно увеличивают скорость проникновения различных препаратов (противовирусные, противораковые) в пораженные клетки [68–70].

Наноэмульсии — это кинетически стабильные системы, для получения которых необходимо внесение энергии. Процессы, протекающие в системе — переконденсация, флокуляция, коалесценция [10]. Известны

два типа таких систем: прямые и обратные. Прямые, как правило, нестабильны к переокислению, обратные — нестабильны к флокуляции. В ходе разработки систем доставки на основе наномульсий необходимо уделить особое внимание методам их стабилизации.

Известно два способа их получения: высокоэнергетический и низкоэнергетический. К высокоэнергетическим способам относятся гомогенизация под давлением, микрофлюидные, мембранные и другие методы. Среди низкоэнергетических способов получения наномульсий наиболее интересны методы, основанные на инверсии фаз, протекающей при изменении температуры, либо на изменении состава системы [10, 11].

Дендримеры

Дендримерами являются трехмерные разветвленные монодисперсные макромолекулы, состоящие из повторяющихся блоков ветвления, присоединенных к центральному ядру. Ядро и блоки могут быть как одной, так и разной природы. Интерес к этим макромолекулам в первую очередь связан с уникальностью и стабильностью их структуры. У них стабильный заряд и размер, что делает возможным создавать хорошо охарактеризованные комплексы с другими соединениями. Однако в первую очередь он характеризуется степенью ветвления. При высокой степени ветвления в дендримерах образуются различные полости, в которые можно вводить различные терапевтические объекты (генетический материал, пептиды и т. д.). Низкомолекулярные соединения могут проникать внутрь молекулы и находиться внутри нее за счет межмолекулярных взаимодействий, делая его схожим с нанокapsулами. В дендримере функциональны и концевые группы его ветвей. Они делятся на три группы в зависимости от их заряда: положительно заряженные с NH_3^+ на конце, отрицательно заряженные с COO^- на конце, нейтрально заряженные с OH на конце [71]. Известно, что формирование комплексов с высокомолекулярными соединениями осуществляется за счет нескольких видов взаимодействий: электростатических взаимодействий между концевыми

группами дендримера и заряженными белковыми аминокислотными группами; водородных связей между его внутренними группами и аминокислотными остатками; гидрофобных взаимодействий между неполярными группами. Возможен также синтез амфифильных дендримеров, которые, как и липосомы, могут служить носителями для гидрофильных и гидрофобных лекарственных препаратов. Однако стоит помнить, что с увеличением поколения любого дендримера может увеличиваться и его токсичность [71, 72].

Данные макромолекулы могут использоваться для доставки включенных в него объектов непосредственно в клетки. Кроме того, они могут использоваться в качестве антибактериальных, противовирусных и антиамилоидных агентов, а также в качестве полифункционального противоракового средства. Дендримеры, содержащие ионы серебра, обладают антибактериальной активностью [73]. Как носители, они препятствуют агрегации белков крови. Малые размеры дендримеров (средний размер не превышает 100 нм) существенно уменьшают вероятность их захвата и инактивации ретикулоэндотелиальной системой. При парентеральном введении комплексов с дендримерами в организм предполагается, что он обладает способностью к прохождению через различные эпителиальные барьеры (в том числе кожи и кишечника) [74]. Известны работы, в которых показано, что при пероральном приеме таких комплексов биодоступность лекарственных соединений, включенных в них, возрастает [75]. Однако некоторые положительно заряженные дендримеры вызывают разрушение клеточных мембран.

Одними из наиболее изученных дендримеров в настоящее время являются лизиновые, из поли(амид) амина (РАМАМ) и поли(пропилен)иминовые (РРІ) (рис. 4). В качестве включаемых в такие системы объектов используются различные модельные белки (например, рибонуклеаза, алкогольдегидрогеназа, альдолаза, человеческий сывороточный альбумин, γ -глобулин), ДНК и различные наночастицы (золото, оксид железа). Большинство экспериментов сопровождаются исследованиями комплексов методами ядерно-магнитного

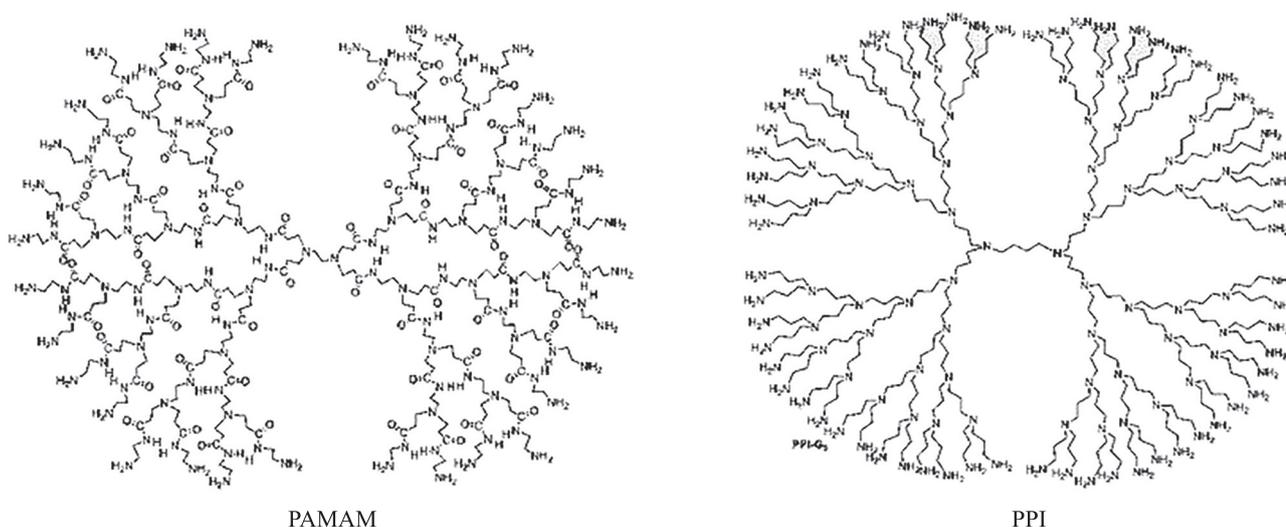


Рис. 4. Структурные формулы дендримеров РАМАМ и РРІ [71]

резонанса, инфракрасной спектроскопии и масс-спектрометрии [71].

На сегодняшний день известна единственная промышленная система доставки на основе полилизинного дендримера с противовирусной активностью — вагинальный гель, предотвращающий передачу ВИЧ и вируса герпеса. Полианионная внешняя поверхность дендримера в составе геля обладает способностью связывать белок ВИЧ gp120 и предотвращать взаимодействие вируса с CD4-позитивными клетками [76].

Проникающие в клетки пептиды (cell-penetrating peptides)

Большой интерес для использования в качестве систем доставки лекарственных препаратов представляют проникающие пептиды (cell-penetrating peptides, CPPs) [10]. Они включают в себя транспортные домены белка TAT(ВИЧ), Antp(дрозофила), VP22 (вирус герпеса) и т. д. Проникающие в клетки пептиды — это пептиды, способные стимулировать поглощение различных лекарственных препаратов, включая белки и плазмиды, клетками человека. Считается, что это поглощение должно быть эндоцитарным, где основной проблемой для эффективной внутриклеточной доставки на данный момент является задержка препарата в эндосомах.

Приведенная в табл. 2 классификация CPPs основана на их физико-химических свойствах. CPPs можно разделить на три класса: катионные, амфипатические и гидрофобные [77–79].

Катионные пептиды обладают в водной среде значительным положительным зарядом. Большинство катионных пептидов содержат последовательности, характерные для природных катионных белков. Разработаны и испытываются модифицированные катионные пептиды, в том числе гомополимеры аргинина и лизина.

Амфипатические CPPs являются химерными пептидами. Часть таких пептидов образована ковалентно связанным гидрофобным доменом с сигналом ядерной локализации (например, последовательности MAP и MPG). MPG содержит сигнал ядерной локализации вируса SV40, а его гидрофобный домен представляет собой фрагмент последовательности белка слияния ВИЧ 1 (HIV-1 gp41). Другие первичные амфипатические CPPs (pVEC, ARF и BPrPp), созданы на основе последовательностей из природных белков, структурно организованные как α -спирали или β -складчатый лист. Амфипатические α -спиральные CPPs имеют сильно гидрофобный участок на одном конце, а другой конец может быть катионным, анионным или полярным. Амфипатические β -складчатые CPPs сконструированы таким образом, что гидрофобные и гидрофильные боковые цепи оказываются на разных сторонах «листа». Исследования пептида VT5 показали, что формирование β -структуры необходимо для эффективного поглощения пептида клетками. Гидрофобные CPPs разработаны на основе последовательностей сигнальных пептидов, не содержащих заряженных аминокислот. Такие пептиды содержат только полярные остатки. В ряд таких пептидов входят транспортан, шитые пептиды, пренилированные пептиды и пепдуцины.

Механизмы поглощения пептидов клетками различны для разных классов CPPs. Большинство пептидов имеют два или более путей поглощения в зависимости от условий эксперимента. Считается, что существует три механизма транслокации таких пептидов через клеточную мембрану (прямое проникновение, рецепторно-опосредованный эндоцитоз, транслокация через образование транзитной мембранной структуры) [77, 80–83].

Проникающие пептиды способны переносить любые присоединенные к ним структуры через клеточные

Таблица 2. Классификации и последовательности пептидов, проникающих в клетки [77–81]

Классификация	Пептид	Аминокислотная последовательность
Катионные	TAT	GRKKRRQRRRPPQ
	Antp	RQIKIWFQNRRMKWKK
	NLS	CGYGPKKKRVGG
	8-Arginine	RRRRRRRR
	8-Lysine	KKKKKKKK
Амфипатические	MPG	GLAFLGFLGAAGSTMGAWSQPKKKRV
	pVEC	LLILRRRIRKQAHANSK
	ARF	MVRRFLVTLRIRACGPPRVV
	BPrPp	MVKSIGSWILVLFVSDVGLCKRP
	VP22	NAATATGRSAASRPTQRPRAPARSASRRPVQ
	VT5	DPKGDPKGVTVTVTVTGKGDPKPD
	MAP	KLALKLALKALKAAKLA
Гидрофобные	Транспортан	GWTLNSAGYLLGKINLKALAALAKKI
	SG3	RLSGMNEVLSFRW
	Pep-7	SDLWEMMMVSLACQY
	FGF	PIEVCMYREP

мембраны всех тканей и через гематоэнцефалический барьер.

Пептид с клеткой может включать в себя взаимосвязь с рецептором за счет С-концевого фрагмента, который специфично взаимодействует, например, с нейропилином-1 (или нейропилином-2).

Продемонстрировано, что такое взаимодействие активирует нейропилин-зависимые процессы экстравазации и переноса лекарственного препарата в ткань (например, в ткань опухоли). Такие пептиды были названы C-end Rule (CendR) пептидами, поскольку в процессе связывания с рецептором принимал участие их С-концевой фрагмент определенной структуры (Arg/Лиз-Х-Х-Arg/Лиз). Использование CendR пептидов помогает решить одну из основных проблем в терапии опухолей – неэффективное проникновение лекарственных препаратов в опухоль [84].

Связывание с CPP различных противоопухолевых препаратов может существенно повысить проницаемость клеточных мембран для этих препаратов, что очень важно при противоопухолевой терапии. Например, Блеомицин (BLM) широко используется в терапии, но его эффективность зависит от его цитозольного накопления [77]. Искусственный конъюгат R8-DOPE-BLM может входить в цитозоль и вызывать более сильную индукцию гибели опухолевых клеток и повреждения ДНК *in vitro* по сравнению с чистым BLM. Инъекция конъюгата доксорубина с эластиноподобным полипептидом (ELP) и CPPs в модели рака молочной железы мыши привела к усилению интернализации доксорубина и уменьшению размера опухоли более чем в два раза по сравнению со свободным доксорубином. Аналогичные результаты были получены при конъюгации CPPs с таксоллом и метотрексатом [77].

В последнее время особый интерес для преодоления некоторых ограничений доставки (например, токсичности) вызывает нековалентное комплексообразование между белками и CPPs. В настоящее время проводится оценка многих доклинических и клинических испытаний доставки на основе CPPs. Как правило, разработка более эффективных доменов трансдукции белка значительно повышает эффективность белковой терапии. Кроме того, синергические или комбинированные эффекты CPPs с другими системами для доставки белковых/пептидных лекарственных средств могут увеличивать их терапевтический эффект при раке и других заболеваниях [85].

В некоторых работах представлен аналог EB1, способный образовывать амфипатическую альфа-спираль, приводящую к повышению проницаемости эндосомальной мембраны. Разработанный эндосомалитический пептид EB1 показал себя гораздо более эффективным как в формировании комплексов с miRNA, так и в ее доставке, чем исходных пептид пенетратин [80].

Эритроциты

Биологическая совместимость, технологичность и низкая стоимость получения делают системы доставки на основе клеток организма наиболее перспективны-

ми. В современной фармацевтической нанотехнологии такие клетки известны также под названием «фармакоциты». Из всех клеток человеческого организма эритроциты, пожалуй, одни из наиболее популярных и изучаемых клеточных культур, используемых в качестве векторных систем доставки различных лекарственных препаратов [10]. Данная система доставки может выборочно захватываться клетками ретикулоэндотелиальной и иммунной систем. Преимущество у данной системы доставки много:

- 1) эритроциты технологически доступны;
- 2) они способны до трех месяцев циркулировать в организме человека;
- 3) эритроциты полностью биоразлагаемы и не токсичны для организма, поскольку являются его частью;
- 4) мембрана эритроцита может быть использована для таргетной доставки лекарственного препарата;
- 5) эритроциты способны медленно и с постоянной скоростью высвобождать включенный объект (в этом случае может потребоваться конъюгация с ПЭГ);
- 6) риск отторжения организмом такой системы минимален ввиду ее «персонализированности» [86, 87].

Кроме того, известно, что препараты, включенные в эритроциты, не оказывают побочных действий, поскольку все фармакологические эффекты проявляются только при достижении ретикулоэндотелиальной и иммунной систем. Из недостатков системы стоит выделить:

- 1) необходимость специальных условий хранения (срок, температура, pH среды);
- 2) необходимость разработки четкой методики, позволяющей уменьшить изменения свойств эритроцитов, связанных с процедурой включения лекарственного препарата.

Одним из наиболее интересных и перспективных направлений в использовании эритроцитов в качестве систем доставки является коррекция врожденных или приобретенных дефицитов ферментативной активности, терапии рака. Например, авторы [88] доказали, что включение рубромицина в такие системы доставки оказывает противоопухолевый эффект при лимфоидной лейкемии у крыс.

В настоящее время известно большое количество методик включения лекарственного препарата в эритроциты: физические, химические, осмотические (изменение объема эритроцита путем изменения осмотического давления среды с образованием пор) [89, 90]. Размер пор составляет 20–50 нм. Через них могут проникать различные лекарственные препараты.

Физический и химический методы относятся к неосмотическим. Они подразумевают модификацию мембраны эритроцитов. К физическим методам можно отнести метод электрического пробоя клеточной мембраны (образование пор под воздействием высокого электрического напряжения). Химический метод включает в себя образование пор в мембране под воздействием полиеновых антибиотиков. К химическому методу можно отнести и тот случай, когда препарат крепится непосредственно к поверхности мембраны клетки путем ковалентного или нековалентного связывания [10]. Более подробно методы включения лекарственных препаратов в эритроциты представлены в [86].

Заключение

В течение последних десятилетий продвижению в области разработки систем доставки способствовало существенное развитие органической и полимерной химии, физики полимеров, химической технологии. Разработка новых более эффективных форм лекарственных препаратов является приоритетным направлением развития науки не только в Российской Федерации, но и во всем мире. Этому способствует ряд факторов. Для приемлемой эффективности традиционных форм некоторых лекарственных препаратов требуется большая доза и частое введение. Это может вызвать ряд побочных эффектов и существенно сказаться на общей эффективности курса лечения. Например, большинство современных противоопухолевых препаратов обладает такими существенными недостатками, как низкая водорастворимость, отсутствие стабильности, быстрый метаболизм, неселективность распределения в организме. Это ведет к серьезным побочным эффектам. В данном обзоре рассмотрена возможность использования наноразмерных систем доставки для подобных лекарственных препаратов.

Обзор рынка, научных публикаций и патентов лекарственных препаратов позволил сделать вывод о том, что за последние пять лет создано большое количество новых и усовершенствованных наноразмерных систем доставки для различных лекарственных препаратов, обладающих одновременно несколькими функциями. Например, контролируемое высвобождение и «триггерность» (липосомы четвертого типа, нанокapsулы и наноэмульсии), возможность клеточного захвата и целенаправленность действия (пептиды, экзосомы), эффективный перенос через физиологические барьеры и контроль высвобождения (эритроциты, экзосомы,

дендримеры). Такие системы доставки получили название мультифункциональных. Мультифункциональные наноразмерные системы доставки лекарственных средств обладают наибольшим потенциалом для фармацевтической и медицинской промышленности. Многие из систем доставки уже нашли свое применение в терапии и диагностике (например, липосомы, нанокapsулы, наночастицы, наноэмульсии). Ежегодно увеличивается интерес к модификациям липосомальных систем, экзосомам, к дендримерам и системам доставки на основе клеток. Объекты включения для всех типов систем доставки можно разделить на четыре класса:

- 1) противораковые (разработке химиотерапевтических препаратов на основе липосомальных систем, дендримеров, эритроцитов и экзосом посвящено наибольшее количество как зарубежных, так и отечественных статей);
- 2) антидиабетические;
- 3) противовоспалительные (экзосомы, этосомы);
- 4) противовирусные.

Наиболее распространенный путь введения большинства препаратов остается парентеральный. Однако ряд препаратов остаются эффективными и при пероральном введении (археосомы, нанокapsулы, некоторые экзосомы, ниосомы).

Однако следует отметить, что основной проблемой остается переход от стадий разработки и синтеза наносистем доставки к стадии массового клинического применения готового препарата на базе этих систем. Исследователи отмечают ряд негативных факторов, например, высокую стоимость разработки и выпуска таких систем, а также сложность доклинических испытаний.

Литература

1. Jain K.K. Drug delivery systems — an overview // *Drug Delivery Systems*. Humana Press, 2008. P. 150. (Methods in Molecular Biology; V. 437).
2. Calzoni E., Cesaretti A., Polchi A., Di Michelle A., Tancini B., Emiliani C. Biocompatible polymer nanoparticles for drug delivery applications in cancer and neurodegenerative disorder therapies // *Journal of Functional Biomaterials*. 2019. V. 10. N 4. P. 4. doi: 10.3390/jfb10010004
3. Singh A.P., Biswas A., Shukla A., Maiti P. Targeted therapy in chronic diseases using nanomaterial-based drug delivery vehicles // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2019. V. 4. P. 1–14. doi: 10.1038/s41392-019-0068-3
4. Lombardo D., Kiselev M., Caccamo M.T. Smart nanoparticles for drug delivery application: development of versatile nanocarrier platforms in biotechnology and nanomedicine // *Journal of Nanomaterials*. 2019. P. 3702518. doi: 10.1155/2019/3702518
5. Anselmo A.C., Mitragotri S. An overview of clinical and commercial impact of drug delivery systems // *Journal of Controlled Release*. 2014. V. 190. P. 15–28. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.03.053
6. Madaan T., Pandey S., Talegaonkar S. Nanotechnology: A smart drug delivery tool in modern healthcare // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2015. V. 7. N 6. P. 257–264.
7. Patra J.K., Das G., Fraceto L.F., Ramos Campos E.V., Rodriguez-Torres M.D.P., Acosta-Torres L.S., Diaz-Torres L.A., Grillo R., Swamy M.K., Sharma S., Habtemariam S., Shin H.-S. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects // *Journal of Nanobiotechnology*. 2018. V. 16. P. 71. doi: 10.1186/s12951-018-0392-8

References

1. Jain K.K. Drug delivery systems — an overview. *Drug Delivery Systems*, Humana Press, 2008, pp. 150. (Methods in Molecular Biology; vol. 437).
2. Calzoni E., Cesaretti A., Polchi A., Di Michelle A., Tancini B., Emiliani C. Biocompatible polymer nanoparticles for drug delivery applications in cancer and neurodegenerative disorder therapies. *Journal of Functional Biomaterials*, 2019, vol. 10, no. 4, pp. 4. doi:10.3390/jfb10010004
3. Singh A.P., Biswas A., Shukla A., Maiti P. Targeted therapy in chronic diseases using nanomaterial-based drug delivery vehicles. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2019, vol. 4, pp. 1–14. doi: 10.1038/s41392-019-0068-3
4. Lombardo D., Kiselev M., Caccamo M.T. Smart nanoparticles for drug delivery application: development of versatile nanocarrier platforms in biotechnology and nanomedicine. *Journal of Nanomaterials*, 2019, pp. 3702518. doi: 10.1155/2019/3702518
5. Anselmo A.C., Mitragotri S. An overview of clinical and commercial impact of drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 2014, vol. 190, pp. 15–28. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.03.053
6. Madaan T., Pandey S., Talegaonkar S. Nanotechnology: A smart drug delivery tool in modern healthcare. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2015, vol. 7, no. 6, pp. 257–264.
7. Patra J.K., Das G., Fraceto L.F., Ramos Campos E.V., Rodriguez-Torres M.D.P., Acosta-Torres L.S., Diaz-Torres L.A., Grillo R., Swamy M.K., Sharma S., Habtemariam S., Shin H.-S. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *Journal of Nanobiotechnology*, 2018, vol. 16, pp. 71. doi: 10.1186/s12951-018-0392-8

8. Shinkar D.M., Paralkar P.S., Saudagar R.B. An overview on trends and developments in liposome — as drug delivery system // *Asian Journal of Pharmacy and Technology*, 2015. V. 5. N 4. P. 231–237. doi: 10.5958/2231-5713.2015.00033.1
9. Maurer N., Fenske D.B., Cullis P.R. Developments in liposomal drug delivery systems // *Liposome and Nanotechnology*, 2017. P. 77–97.
10. Алексеев К.В., Кедик С.А. Фармацевтическая технология: учебник. М.: АО ИФТ, 2019. 570 с.
11. Алексеев К.В., Кедик С.А., Блынская Е.В. Фармацевтическая нанотехнология: учебное пособие. 2-е изд. М.: АО ИФТ, 2016. 544 с.
12. Banerjee K., Banerjee S., Mandal M. Liposomes as a drug delivery system // *Biological and Pharmaceutical Applications of Nanomaterials*, 2015. P. 53–100. doi: 10.1201/b18654-5
13. Zylberberg C., Matosevic S. Pharmaceutical liposomal drug delivery: a review of new delivery systems and a look at the regulatory landscape // *Drug Delivery*, 2016. V. 23. N 9. P. 3319–3329. doi: 10.1080/10717544.2016.1177136
14. Milani D., Athiyah U., Hariyadi D.M., Pathak Y.V. Surface Modifications of Liposomes for Drug Targeting // *Surface Modification of Nanoparticles for Targeted Drug Delivery*. Springer, 2019. P. 207220. doi: 10.1007/978-3-030-06115-9_11
15. Amiri S., Ghanbarzadeh B., Hamishehkar H., Hosein M., Babazadeh A., Adun P. Vitamin E loaded nanoliposomes: effects of gammaoryzanol, polyethylene glycol and lauric acid on physicochemical properties // *Colloid and Interface Science Communications*, 2018. V. 26. P. 1–6. doi: 10.1016/j.colcom.2018.07.003
16. Furuhashi H., Tomita K., Teratani T., Shimizu M., Nishikawa M., Higashiyama M., Takajo T., Shirakabe K., Maruta K., Okada Y., Kurihara C., Watanabe C., Komoto S., Aosasa S., Nagao S., Yamamoto J., Miura S., Hokari R. Vitamin A-coupled liposome system targeting free cholesterol accumulation in hepatic stellate cells offers a beneficial therapeutic strategy for liver fibrosis // *Hepatology Research*, 2018. V. 48. N 5. P. 397–407. doi: 10.1111/hepr.13040
17. Madni A., Sarfraz M., Rehman M., Ahmad M., Akhtar N., Ahmad S., Tahir N., Ijaz S., Al-Kassas R., Löbenberg R. Liposomal drug delivery: A versatile platform for challenging clinical applications // *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2014. V. 17. N 3. P. 401–426. doi: 10.18433/J3CP55
18. Gabizon A., Shmeeda H., Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin: Review of animal and human studies // *Clinical Pharmacokinetics*, 2003. V. 42. N 5. P. 419–436. doi: 10.2165/00003088-200342050-00002
19. New R.R.C., Chance M.L., Heath S. Antileishmanial activity of amphotericin and other antifungal agents entrapped in liposomes // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1981. V. 8. N 5. P. 371–381. doi: 10.1093/jac/8.5.371
20. Wasungu L., Hoekstra D. Cationic lipids, lipoplexes and intracellular delivery of genes // *Journal of Controlled Release*, 2006. V. 116. N 2 (spec.iss.). P. 255–264. doi: 10.1016/j.jconrel.2006.06.024
21. Xu Y., Hui S.-W., Frederik P., Szoka F.C. Physicochemical characterization and purification of cationic lipoplexes // *Biophysical Journal*, 1999. V. 77. N 1. P. 341–353. doi: 10.1016/S0006-3495(99)76894-3
22. Huang S.-L., McDonald R. Acoustically active liposomes for drug encapsulation and ultrasound-triggered release // *BBA-Biomembranes*, 2004. V. 1665. N 1-2. P. 134–141. doi: 10.1016/j.bbamem.2004.07.003
23. Grüll H., Langereis S. Hyperthermia-triggered drug delivery from temperature-sensitive liposomes using MRI-guided high intensity focused ultrasound // *Journal of Controlled Release*, 2012. V. 161. N 2. P. 317–327. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.04.041
24. Shum P., Kim J.-M., Thompson D.H. Phototriggering of liposomal drug delivery systems // *Advances Drug Delivery Reviews*, 2001. V. 53. N 3. P. 273–284. doi: 10.1016/S0169-409X(01)00232-0
25. Faria M.R. Development and characterization of magnetoliposomes for drug delivery applications // *Liposome and Nanotechnology*, 2017. P. 143–167.
26. Rajera R., Nagpal K., Singh S.K., Mishra D.N. Niosomes: a controlled and novel drug delivery system // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2011. V. 34. N 7. P. 945–953. doi: 10.1248/bpb.34.945
27. Aditya S., Lakhvinder K., Prevesh K., Neelkant P., Vaibhav R. Niosomes: a promising approach in drug delivery systems // *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2019. V. 9. N 4. P. 635–642. doi: 10.22270/jddt.v9i4.3064
8. Shinkar D.M., Paralkar P.S., Saudagar R.B. An overview on trends and developments in liposome — as drug delivery system. *Asian Journal of Pharmacy and Technology*, 2015, vol. 5, no. 4, pp. 231–237. doi: 10.5958/2231-5713.2015.00033.1
9. Maurer N., Fenske D.B., Cullis P.R. Developments in liposomal drug delivery systems. *Liposome and Nanotechnology*, 2017, pp. 77–97.
10. Alekseev K.V., Kedik S.A. *Pharmaceutical Technology*. Moscow, IPT Publ., 2019, 570 p. (in Russian)
11. Alekseev K.V., Kedik S.A., Blynskaia E.V. *Pharmaceutical Nanotechnology*. Moscow, IPT Publ., 2016, 544 p. (in Russian)
12. Banerjee K., Banerjee S., Mandal M. Liposomes as a drug delivery system. *Biological and Pharmaceutical Applications of Nanomaterials*, 2015, pp. 53–100. doi: 10.1201/b18654-5
13. Zylberberg C., Matosevic S. Pharmaceutical liposomal drug delivery: a review of new delivery systems and a look at the regulatory landscape. *Drug Delivery*, 2016, vol. 23, no. 9, pp. 3319–3329. doi: 10.1080/10717544.2016.1177136
14. Milani D., Athiyah U., Hariyadi D.M., Pathak Y.V. Surface Modifications of Liposomes for Drug Targeting. *Surface Modification of Nanoparticles for Targeted Drug Delivery*, Springer, 2019, pp. 207220. doi: 10.1007/978-3-030-06115-9_11
15. Amiri S., Ghanbarzadeh B., Hamishehkar H., Hosein M., Babazadeh A., Adun P. Vitamin E loaded nanoliposomes: effects of gammaoryzanol, polyethylene glycol and lauric acid on physicochemical properties. *Colloid and Interface Science Communications*, 2018, vol. 26, pp. 1–6. doi: 10.1016/j.colcom.2018.07.003
16. Furuhashi H., Tomita K., Teratani T., Shimizu M., Nishikawa M., Higashiyama M., Takajo T., Shirakabe K., Maruta K., Okada Y., Kurihara C., Watanabe C., Komoto S., Aosasa S., Nagao S., Yamamoto J., Miura S., Hokari R. Vitamin A-coupled liposome system targeting free cholesterol accumulation in hepatic stellate cells offers a beneficial therapeutic strategy for liver fibrosis. *Hepatology Research*, 2018, vol. 48, no. 5, pp. 397–407. doi: 10.1111/hepr.13040
17. Madni A., Sarfraz M., Rehman M., Ahmad M., Akhtar N., Ahmad S., Tahir N., Ijaz S., Al-Kassas R., Löbenberg R. Liposomal drug delivery: A versatile platform for challenging clinical applications. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2014, vol. 17, no. 3, pp. 401–426. doi: 10.18433/J3CP55
18. Gabizon A., Shmeeda H., Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin: Review of animal and human studies. *Clinical Pharmacokinetics*, 2003, vol. 42, no. 5, pp. 419–436. doi: 10.2165/00003088-200342050-00002
19. New R.R.C., Chance M.L., Heath S. Antileishmanial activity of amphotericin and other antifungal agents entrapped in liposomes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1981, vol. 8, no. 5, pp. 371–381. doi: 10.1093/jac/8.5.371
20. Wasungu L., Hoekstra D. Cationic lipids, lipoplexes and intracellular delivery of genes. *Journal of Controlled Release*, 2006, vol. 116, no. 2(spec.iss.), pp. 255–264. doi: 10.1016/j.jconrel.2006.06.024
21. Xu Y., Hui S.-W., Frederik P., Szoka F.C. Physicochemical characterization and purification of cationic lipoplexes. *Biophysical Journal*, 1999, vol. 77, no. 1, pp. 341–353. doi: 10.1016/S0006-3495(99)76894-3
22. Huang S.-L., McDonald R. Acoustically active liposomes for drug encapsulation and ultrasound-triggered release. *BBA-Biomembranes*, 2004, vol. 1665, no. 1-2, pp. 134–141. doi: 10.1016/j.bbamem.2004.07.003
23. Grüll H., Langereis S. Hyperthermia-triggered drug delivery from temperature-sensitive liposomes using MRI-guided high intensity focused ultrasound. *Journal of Controlled Release*, 2012, vol. 161, no. 2, pp. 317–327. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.04.041
24. Shum P., Kim J.-M., Thompson D.H. Phototriggering of liposomal drug delivery systems. *Advances Drug Delivery Reviews*, 2001, vol. 53, no. 3, pp. 273–284. doi: 10.1016/S0169-409X(01)00232-0
25. Faria M.R. Development and characterization of magnetoliposomes for drug delivery applications. *Liposome and Nanotechnology*, 2017, pp. 143–167.
26. Rajera R., Nagpal K., Singh S.K., Mishra D.N. Niosomes: a controlled and novel drug delivery system. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2011, vol. 34, no. 7, pp. 945–953. doi: 10.1248/bpb.34.945
27. Aditya S., Lakhvinder K., Prevesh K., Neelkant P., Vaibhav R. Niosomes: a promising approach in drug delivery systems. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2019, vol. 9, no. 4, pp. 635–642. doi: 10.22270/jddt.v9i4.3064

28. Madhav N.V.S., Saini A. Niosomes: a novel drug delivery system // *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*. 2011. V. 1. N 3. P. 498–510.
29. More V.V., Gilhotra R.M., Nitalikar M.M., Khule P.K. Niosomal drug delivery - A comprehensive review // *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2018. V. 12. N 4. P. 1159–1165.
30. Pardakhty A., Moazeni E. Nano-niosomes in drug, vaccine and gene delivery: a rapid overview // *Nanomedicine Journal*. 2013. V. 1. N 1. P. 1–12. doi: 10.22038/nmj.2013.697
31. Sankhyan A., Pawar P. Recent trends in niosome as vesicular drug delivery system // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2012. V. 2. N 6. P. 20–32. doi: 10.7324/JAPS.2012.2625
32. Moghhassemi S., Hadjizadeh A. Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: An illustrated review // *Journal of Controlled Release*. 2014. V. 185. N 1. P. 22–36. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.04.015
33. Sprott G.D. Structures of archaeobacterial membrane lipids // *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*. 1992. V. 24. N 6. P. 555–566. doi: 10.1007/BF00762348
34. Li Z., Zhang L., Sun W., Ding Q., Hou Y., Xu Y. Archaeosomes with encapsulated antigens for oral vaccine delivery // *Vaccine*. 2011. V. 29. N 32. P. 5260–5266. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.05.015
35. Postma E.D. Liposomes or archaeosomes: a new vaccine delivery system? Bachelors Thesis, Moleculaire Microbiologie. 2014. 24 p.
36. Zavec A.B., Ota A., Zupancic T., Komel R., Ulrih N.P., Liovic M. Archaeosomes can efficiently deliver different types of cargo into epithelial cells grown in vitro // *Journal of Biotechnology*. 2014. V. 192. Part 1. P. 130–135. doi: 10.1016/j.jbiotec.2014.09.015
37. Patel G.B., Agnew B.J., Deschatelets L., Fleming L.P., Sprott G.D. In vitro assessment of archaeosome stability for developing oral delivery systems // *Liposomes and Nanotechnology*. 2017. P. 11–19.
38. Li Z., Chen J., Sun W., Xu Y. Investigation of archaeosomes as carriers for oral delivery of peptides // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010. V. 394. N 2. P. 412–417. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.03.041
39. Rao B.N., Reddy K.R., Mounika B., Fathima S.R., Tejaswini A. Vesicular drug delivery system: a review // *International Journal of ChemTech Research*. 2019. V. 12. N 5. P. 39–53. doi: 10.20902/IJCTR.2019.120505
40. Dave V., Kumar D., Lewis S., Paliwal S. Ethosome for enhanced transdermal drug delivery of aceclofenac // *International Journal of Drug Delivery*. 2010. V. 2. N 1. P. 81–92. doi: 10.5138/ijdd.2010.0975.0215.02016
41. Nandure H.P., Puranik P., Giram P., Lone V. Ethosome: A novel drug carrier // *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences*. 2013. V. 2. N 3. P. 18–30.
42. Muller L., Hong C.-S., Stolz D.B., Watkins S.C., Whiteside T.L. Isolation of biologically-active exosomes from human plasma // *Journal of Immunological Methods*. 2014. V. 411. P. 55–65. doi: 10.1016/j.jim.2014.06.007
43. Munagala R., Aqil F., Jeyabalan J., Gupta R.C. Bovine milk-derived exosomes for drug delivery // *Cancer Letters*. 2016. V. 371. N 1. P. 48–61. doi: 10.1016/j.canlet.2015.10.020
44. Zeringer E., Barta T., Li M., Vlasov A.V. Strategies for isolation of exosomes // *Cold Spring Harbor Protocols*. 2015. N 4. P. 319–323. doi: 10.1101/pdb.top074476
45. Yang T., Martin P., Fogarty B., Brown A., Schurman K., Phipps R., Yin V.P., Lockman P., Bai S. Exosome delivered anticancer drugs across the blood-brain barrier for brain cancer therapy in Danio Rerio // *Pharmaceutical Research*. 2015. V. 32. N 6. P. 2003–2014. doi: 10.1007/s11095-014-1593-y
46. Farah F., Nawaz M. Stem cell-derived exosomes: roles in stromal remodeling, tumor progression, and cancer immunotherapy // *Chinese Journal of Cancer*. 2015. V. 34. N 12. P. 541–553. doi: 10.1186/s40880-015-0051-5
47. Helwa I., Cai J., Drewry M.D., Zimmerman A., Dinkins M.B., Khaled M.L., Seremwe M., Dismuke W.M., Bieberich E., Stamer W.D., Hamrick M.W., Liu Y. A comparative study of serum exosome isolation using differential ultracentrifugation and three commercial reagents // *PLoS ONE*. 2017. V. 12. N 1. P. e0170628. doi: 10.1371/journal.pone.0170628
48. Yamashita T., Takahashi Y., Nishikawa M., Takakura Y. Effect of exosome isolation methods on physicochemical properties of exosomes and clearance of exosomes from the blood circulation // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016. V. 98. P. 1–8. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.10.017
28. Madhav N.V.S., Saini A. Niosomes: a novel drug delivery system. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2011, vol. 1, no. 3, pp. 498–510.
29. More V.V., Gilhotra R.M., Nitalikar M.M., Khule P.K. Niosomal drug delivery — A comprehensive review. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2018, vol. 12, no. 4, pp. 1159–1165.
30. Pardakhty A., Moazeni E. Nano-niosomes in drug, vaccine and gene delivery: a rapid overview. *Nanomedicine Journal*, 2013, vol. 1, no. 1, pp. 1–12. doi: 10.22038/nmj.2013.697
31. Sankhyan A., Pawar P. Recent trends in niosome as vesicular drug delivery system. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2012, vol. 2, no. 6, pp. 20–32. doi: 10.7324/JAPS.2012.2625
32. Moghhassemi S., Hadjizadeh A. Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: An illustrated review. *Journal of Controlled Release*, 2014, vol. 185, no. 1, pp. 22–36. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.04.015
33. Sprott G.D. Structures of archaeobacterial membrane lipids. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 1992, vol. 24, no. 6, pp. 555–566. doi: 10.1007/BF00762348
34. Li Z., Zhang L., Sun W., Ding Q., Hou Y., Xu Y. Archaeosomes with encapsulated antigens for oral vaccine delivery. *Vaccine*, 2011, vol. 29, no. 32, pp. 5260–5266. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.05.015
35. Postma E.D. *Liposomes or Archaeosomes: A New Vaccine Delivery System?* Bachelors Thesis, Moleculaire Microbiologie, 2014, 24 p.
36. Zavec A.B., Ota A., Zupancic T., Komel R., Ulrih N.P., Liovic M. Archaeosomes can efficiently deliver different types of cargo into epithelial cells grown in vitro. *Journal of Biotechnology*, 2014, vol. 192, Part 1, pp. 130–135. doi: 10.1016/j.jbiotec.2014.09.015
37. Patel G.B., Agnew B.J., Deschatelets L., Fleming L.P., Sprott G.D. In vitro assessment of archaeosome stability for developing oral delivery systems. *Liposomes and Nanotechnology*, 2017, pp. 11–19.
38. Li Z., Chen J., Sun W., Xu Y. Investigation of archaeosomes as carriers for oral delivery of peptides. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010, vol. 394, no. 2, pp. 412–417. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.03.041
39. Rao B.N., Reddy K.R., Mounika B., Fathima S.R., Tejaswini A. Vesicular drug delivery system: a review. *International Journal of ChemTech Research*, 2019, vol. 12, no. 5, pp. 39–53. doi: 10.20902/IJCTR.2019.120505
40. Dave V., Kumar D., Lewis S., Paliwal S. Ethosome for enhanced transdermal drug delivery of aceclofenac. *International Journal of Drug Delivery*, 2010, vol. 2, no. 1, pp. 81–92. doi: 10.5138/ijdd.2010.0975.0215.02016
41. Nandure H.P., Puranik P., Giram P., Lone V. Ethosome: A novel drug carrier. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences*, 2013, vol. 2, no. 3, pp. 18–30.
42. Muller L., Hong C.-S., Stolz D.B., Watkins S.C., Whiteside T.L. Isolation of biologically-active exosomes from human plasma. *Journal of Immunological Methods*, 2014, vol. 411, pp. 55–65. doi: 10.1016/j.jim.2014.06.007
43. Munagala R., Aqil F., Jeyabalan J., Gupta R.C. Bovine milk-derived exosomes for drug delivery. *Cancer Letters*, 2016, vol. 371, no. 1. P. 48–61. doi: 10.1016/j.canlet.2015.10.020
44. Zeringer E., Barta T., Li M., Vlasov A.V. Strategies for isolation of exosomes. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2015, no. 4, pp. 319–323. doi: 10.1101/pdb.top074476
45. Yang T., Martin P., Fogarty B., Brown A., Schurman K., Phipps R., Yin V.P., Lockman P., Bai S. Exosome delivered anticancer drugs across the blood-brain barrier for brain cancer therapy in Danio Rerio. *Pharmaceutical Research*, 2015, vol. 32, no. 6, pp. 2003–2014. doi: 10.1007/s11095-014-1593-y
46. Farah F., Nawaz M. Stem cell-derived exosomes: roles in stromal remodeling, tumor progression, and cancer immunotherapy. *Chinese Journal of Cancer*, 2015, vol. 34, no. 12, pp. 541–553. doi: 10.1186/s40880-015-0051-5
47. Helwa I., Cai J., Drewry M.D., Zimmerman A., Dinkins M.B., Khaled M.L., Seremwe M., Dismuke W.M., Bieberich E., Stamer W.D., Hamrick M.W., Liu Y. A comparative study of serum exosome isolation using differential ultracentrifugation and three commercial reagents. *PLoS ONE*, 2017, vol. 12, no. 1, pp. e0170628. doi: 10.1371/journal.pone.0170628
48. Yamashita T., Takahashi Y., Nishikawa M., Takakura Y. Effect of exosome isolation methods on physicochemical properties of exosomes and clearance of exosomes from the blood circulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2016, vol. 98, pp. 1–8. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.10.017

49. Aqil F., Munagala R., Jeyabalan J., Agrawal A.K., Gupta R.C. Exosomes for the enhanced tissue bioavailability and efficacy of curcumin // *AAPS Journal*. 2017. V. 19. N 6. P. 1691–1702. doi: 10.1208/s12248-017-0154-9
50. Lin Y., Wu J., Gu W., Huang Y., Tong Z., Huang L., Tan J. Exosome-liposome hybrid nanoparticles deliver CRISPR/Cas9 system in MSCs // *Advanced Science*. 2018. V. 5. N 4. P. 1700611. doi: 10.1002/advs.201700611
51. Haney M.J., Klyachko N.L., Zhao Y., Gupta R., Plotnikova E.G., He Z., Patel T., Piroyan A., Sokolsky M., Kabanov A.V., Batrakova E.V. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy // *Journal of Controlled Release*. 2015. V. 207. P. 18–30. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.03.033
52. Derdak S.V., Kueng H.J., Leb V.M., Neunkirchner A., Schmetterer K.G., Bielek E., Majdic O., Knapp W., Seed B., Pickl W.F. Direct stimulation of T lymphocytes by immunosomes: Virus-like particles decorated with T cell receptor/CD3 ligands plus costimulatory molecules // *PNAS*. 2006. V. 103. N 35. P. 13144–13149. doi: 10.1073/pnas.0602283103
53. Singh N., Gautam S.P., Kumari N., Kaur R., Kaur M. Virosomes as novel drug delivery system: an overview // *PharmaTutor*. 2017. V. 5. N 9. P. 47–55.
54. Liu H., Tu Z., Feng F., Shi H., Chen K., Xu X. Virosome, a hybrid vehicle for efficient and safe drug delivery and its emerging application in cancer treatment // *Acta Pharmaceutica*. 2015. V. 65. N 2. P. 105–116. doi: 10.1515/acph-2015-0019
55. Daemen T., De Mare A., Bungener L., De Jonge J., Huckriede A., Wilschut J. Virosomes for antigen and DNA delivery // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005. V. 57. N 3. P. 451–463. doi: 10.1016/j.addr.2004.09.005
56. Waelti E., Wegmann N., Schwaninger R., Wetterwald A., Wingenfeld C., Rothen-Rutishauser B., Gimmi C.D. Targeting HER-2/neu with antirat neu virosomes for cancer therapy // *Cancer Research*. 2002. V. 62. N 2. P. 437–444.
57. Kaneda Y. Development of virosome-mediated cancer therapy // *Folia Pharmacologica Japonica*. 2016. V. 147. N 6. P. 330–333. doi: 10.1254/fpj.147.330
58. Wenyu D., Rijken P., Ugwoke M. Method for preparing virosomes. Patent US20160151479A1. 2015.
59. Hatz C., Beck B., Steffen R., Genton B., d'Acremont V., Loutan L., Hartmann K., Herzog C. Real-life versus package insert: A post-marketing study on adverse-event rates of the virosomal hepatitis A vaccine Epaxal® in healthy travellers // *Vaccine*. 2011. V. 29. N 31. P. 5000–5006. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.04.099
60. Mayer C. Nanocapsules as drug delivery systems // *International Journal of Artificial Organs*. 2005. V. 28. N 11. P. 1163–1171. doi: 10.1177/039139880502801114
61. Mora-Huertas C.E., Fessi H., Elaissari A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery // *International Journal of Pharmaceutics*. 2010. V. 385. N 1-2. P. 113–142. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.10.018
62. Gutteres S., Poletto F.S., Colomé L.M., Raffin R.P., Pohlmann A.R. Polymeric nanocapsules for drug delivery: an overview // *Colloids in Drug Delivery*. 2010. P. 71–98.
63. Kale S.N., Deore S.L. Emulsion micro emulsion and nano emulsion: a review // *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2017. V. 8. N 1. P. 39–47. doi: 10.5530/srp.2017.1.8
64. Yukuyama M.N., Ghisleni D.D.M., Pinto T.J.A., Bou-Chacra N.A. Nanoemulsion: process selection and application in cosmetics – a review // *International Journal of Cosmetic Science*. 2016. V. 38. N 1. P. 13–24. doi: 10.1111/ics.12260
65. Afzal S.M., Shareef M.Z., Kishan V. Transferrin tagged lipid nanoemulsion of docetaxel for enhanced tumor targeting // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2016. V. 36. P. 175–182. doi: 10.1016/j.jddst.2016.10.008
66. Yanasarn N., Sloat B.R., Cui Z. Nanoparticles engineered from lecithin-in-water emulsions as a potential delivery system for docetaxel // *International Journal of Pharmaceutics*. 2009. V. 379. N 1. P. 174–180. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.06.004
67. Khan W., Hussain Z., Siddique N.F. Nanoemulsion: a way to enhance bioavailability // *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2018. V. 7. N 2. P. 522–531. doi: 10.20959/wjpr20182-10807
68. Hörmann K., Zimmer A. Drug delivery and drug targeting with parenteral lipid nanoemulsions – a review // *Journal of Controlled Release*. 2016. V. 223. P. 85–98. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.12.016
69. Patel N.R., Piroyan A., Ganta S., Morse A.B., Candiloro K.M., Solon A.L., Nack A.H., Galati C.A., Bora C., Maglaty M.A., Aqil F., Munagala R., Jeyabalan J., Agrawal A.K., Gupta R.C. Exosomes for the enhanced tissue bioavailability and efficacy of curcumin. *AAPS Journal*, 2017, vol. 19, no. 6, pp. 1691–1702. doi: 10.1208/s12248-017-0154-9
50. Lin Y., Wu J., Gu W., Huang Y., Tong Z., Huang L., Tan J. Exosome-liposome hybrid nanoparticles deliver CRISPR/Cas9 system in MSCs. *Advanced Science*, 2018, vol. 5, no. 4, pp. 1700611. doi: 10.1002/advs.201700611
51. Haney M.J., Klyachko N.L., Zhao Y., Gupta R., Plotnikova E.G., He Z., Patel T., Piroyan A., Sokolsky M., Kabanov A.V., Batrakova E.V. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy. *Journal of Controlled Release*, 2015, vol. 207, pp. 18–30. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.03.033
52. Derdak S.V., Kueng H.J., Leb V.M., Neunkirchner A., Schmetterer K.G., Bielek E., Majdic O., Knapp W., Seed B., Pickl W.F. Direct stimulation of T lymphocytes by immunosomes: Virus-like particles decorated with T cell receptor/CD3 ligands plus costimulatory molecules. *PNAS*, 2006, vol. 103, no. 35, pp. 13144–13149. doi: 10.1073/pnas.0602283103
53. Singh N., Gautam S.P., Kumari N., Kaur R., Kaur M. Virosomes as novel drug delivery system: an overview. *PharmaTutor*, 2017, vol. 5, no. 9, pp. 47–55.
54. Liu H., Tu Z., Feng F., Shi H., Chen K., Xu X. Virosome, a hybrid vehicle for efficient and safe drug delivery and its emerging application in cancer treatment. *Acta Pharmaceutica*, 2015, vol. 65, no. 2, pp. 105–116. doi: 10.1515/acph-2015-0019
55. Daemen T., De Mare A., Bungener L., De Jonge J., Huckriede A., Wilschut J. Virosomes for antigen and DNA delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2005, vol. 57, no. 3, pp. 451–463. doi: 10.1016/j.addr.2004.09.005
56. Waelti E., Wegmann N., Schwaninger R., Wetterwald A., Wingenfeld C., Rothen-Rutishauser B., Gimmi C.D. Targeting HER-2/neu with antirat neu virosomes for cancer therapy. *Cancer Research*, 2002, vol. 62, no. 2, pp. 437–444.
57. Kaneda Y. Development of virosome-mediated cancer therapy. *Folia Pharmacologica Japonica*, 2016, vol. 147, no. 6, pp. 330–333. doi: 10.1254/fpj.147.330
58. Wenyu D., Rijken P., Ugwoke M. Method for preparing virosomes. Patent US20160151479A1, 2015.
59. Hatz C., Beck B., Steffen R., Genton B., d'Acremont V., Loutan L., Hartmann K., Herzog C. Real-life versus package insert: A post-marketing study on adverse-event rates of the virosomal hepatitis A vaccine Epaxal® in healthy travelers. *Vaccine*, 2011, vol. 29, no. 31, pp. 5000–5006. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.04.099
60. Mayer C. Nanocapsules as drug delivery systems. *International Journal of Artificial Organs*, 2005, vol. 28, no. 11, pp. 1163–1171. doi: 10.1177/039139880502801114
61. Mora-Huertas C.E., Fessi H., Elaissari A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, vol. 385, no. 1-2, pp. 113–142. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.10.018
62. Gutteres S., Poletto F.S., Colomé L.M., Raffin R.P., Pohlmann A.R. Polymeric nanocapsules for drug delivery: an overview. *Colloids in Drug Delivery*, 2010, pp. 71–98.
63. Kale S.N., Deore S.L. Emulsion micro emulsion and nano emulsion: a review. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 2017, vol. 8, no. 1, pp. 39–47. doi: 10.5530/srp.2017.1.8
64. Yukuyama M.N., Ghisleni D.D.M., Pinto T.J.A., Bou-Chacra N.A. Nanoemulsion: process selection and application in cosmetics — a review. *International Journal of Cosmetic Science*, 2016, vol. 38, no. 1, pp. 13–24. doi: 10.1111/ics.12260
65. Afzal S.M., Shareef M.Z., Kishan V. Transferrin tagged lipid nanoemulsion of docetaxel for enhanced tumor targeting. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2016, vol. 36, pp. 175–182. doi: 10.1016/j.jddst.2016.10.008
66. Yanasarn N., Sloat B.R., Cui Z. Nanoparticles engineered from lecithin-in-water emulsions as a potential delivery system for docetaxel. *International Journal of Pharmaceutics*, 2009, vol. 379, no. 1, pp. 174–180. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.06.004
67. Khan W., Hussain Z., Siddique N.F. Nanoemulsion: a way to enhance bioavailability. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 2018, vol. 7, no. 2, pp. 522–531. doi: 10.20959/wjpr20182-10807
68. Hörmann K., Zimmer A. Drug delivery and drug targeting with parenteral lipid nanoemulsions — a review. *Journal of Controlled Release*, 2016, vol. 223, pp. 85–98. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.12.016
69. Patel N.R., Piroyan A., Ganta S., Morse A.B., Candiloro K.M., Solon A.L., Nack A.H., Galati C.A., Bora C., Maglaty M.A.,

- O'Brien S.W., Litwin S., Davis B., Connolly D.C., Coleman T.P. *In Vitro* and *In Vivo* evaluation of a novel folate-targeted theranostic nanoemulsion of docetaxel for imaging and improved anticancer activity against ovarian cancers // *Cancer Biology and Therapy*. 2018. V. 19. N 7. P. 554–564. doi: 10.1080/15384047.2017.1395118
70. Fofaria N.M., Quattal H.S.S., Liu X., Srivastava S.K. Nanoemulsion formulations for anti-cancer agent piplartine — Characterization, toxicological, pharmacokinetics and efficacy studies // *International Journal of Pharmaceutics*. 2016. V. 498. N 1-2. P. 12–22. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.11.045
71. Caminade A.-M., Turrin C.-O., Laurent R., Ouali A., Delavaus-Nicot B. *Dendrimers. Towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*. West Sussex, UK: John Wiley & Sons, 2011. 566 p. doi: 10.1002/anie.201201578
72. Abbasi E., Aval S.F., Akbarzadeh A., Milani M., Nasrabadi H.T., Joo S.W., Hanifehpour Y., Nejadi-Koshki K., Pashaei-Asl R. Dendrimers: synthesis, applications, and properties // *Nanoscale Research Letters*. 2014. V. 9. N 1. P. 247. doi: 10.1186/1556-276X-9-247
73. Balogh L., Swanson D.R., Tomalia D.A., Hagnauer G.L., McManus A.T. Dendrimer-silver complexes and nanocomposites as antimicrobial agents // *Nano Letters*. 2001. V. 1. N 1. P. 18–21. doi: 10.1021/nl005502p
74. Thiagarajan G., Sadekar S., Greish K., Ray A., Ghandehari H. Evidence of oral translocation of anionic G6.5 dendrimers in mice // *Molecular Pharmaceutics*. 2013. V. 10. N 3. P. 988–998. doi: 10.1021/mp300436c
75. Florence A.T., Sakthivel T., Toth I. Oral uptake and translocation of a polylysine dendrimer with a lipid surface // *Journal of Controlled Release*. 2000. V. 65. N 1-2. P. 253–259. doi: 10.1016/S0168-3659(99)00237-0
76. Rupp R., Rosenthal S.L., Stanberry L.R. VivaGel™ (SPL7013 Gel): A candidate dendrimer – microbicide for the prevention of HIV and HSV infection // *International Journal of Nanomedicine*. 2007. V. 2. N 4. P. 561–566.
77. Guo Z., Peng H., Kang J., Sun D. Cell-penetrating peptides: Possible transduction mechanisms and therapeutic applications (Review) // *Biomedical Reports*. 2016. V. 4. N 5. P. 528–534. doi: 10.3892/br.2016.639
78. Munyendo W.L.L., Lv H., Benza-Ingoula H., Baraza L.D., Zhou J. Cell penetrating peptides in the delivery of biopharmaceuticals // *Biomolecules*. 2012. V. 2. N 2. P. 187–202. doi: 10.3390/biom2020187
79. Heitz F., Morris C.M., Divita G. Twenty years of cell-penetrating peptides: from molecular mechanisms to therapeutics // *British Journal of Pharmacology*. 2009. V. 157. P. 195–206. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00057.x
80. Foged C., Nielsen H.M. Cell-penetrating peptides for drug delivery across membrane barriers // *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2008. V. 5. N 1. P. 105–117. doi: 10.1517/17425247.5.1.105
81. Derakhshankhah H., Jafari S. Cell penetrating peptides: a concise review with emphasis on biomedical applications // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018. V. 108. P. 1090–1096. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.097
82. Hällbrink M., Kilk K., Elmquist A., Lundberg P., Lindgren M., Jiang Y., Pooga M., Soomets U., Langel Ü. Prediction of cell-penetrating peptides // *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*. 2005. V. 11. N 4. P. 249–259. doi: 10.1007/s10989-005-9393-1
83. Koren E., Torchilin V. Cell-penetrating peptides: breaking through to the other side // *Trends in Molecular Medicine*. 2012. V. 18. N 7. P. 385–393. doi: 10.1016/j.molmed.2012.04.012
84. Kadonosono T., Yamano A., Goto T., Tsubaki T., Niibori M., Kuchimaru T., Kizaka-Kondoh S. Cell penetrating peptides improve tumor delivery of cargos through neuropilin-1-dependent extravasation // *Journal of Controlled Release*. 2015. V. 201. P. 14–21. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.01.011
85. Bolhassani A., Jafarzade B.S., Mardani G. *In vitro* and *in vivo* delivery of therapeutic proteins using cell penetrating peptides // *Peptides*. 2017. V. 87. P. 50–63. doi: 10.1016/j.peptides.2016.11.011
86. Тринева О.В., Халахакоун А.Д., Сливкин А.И. Клеточные носители как системы доставки противоопухолевых лекарственных средств (обзор) // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019. Т. 8. № 1. С. 43–57. doi: 10.33380/2305-2066-2019-8-1-43-57
87. Villa C.H., Anselmo A.C., Mitragotri S., Muzykantov V. Red blood cells: supercarriers for drugs, biologicals, and nanoparticles and inspiration for advanced drug delivery systems // *Advanced Drug*
- O'Brien S.W., Litwin S., Davis B., Connolly D.C., Coleman T.P. *In Vitro* and *In Vivo* evaluation of a novel folate-targeted theranostic nanoemulsion of docetaxel for imaging and improved anticancer activity against ovarian cancers. *Cancer Biology and Therapy*, 2018, vol. 19, no. 7, pp. 554–564. doi: 10.1080/15384047.2017.1395118
70. Fofaria N.M., Quattal H.S.S., Liu X., Srivastava S.K. Nanoemulsion formulations for anti-cancer agent piplartine — Characterization, toxicological, pharmacokinetics and efficacy studies. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, vol. 498, no. 1-2, pp. 12–22. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.11.045
71. Caminade A.-M., Turrin C.-O., Laurent R., Ouali A., Delavaus-Nicot B. *Dendrimers. Towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*. West Sussex, UK, John Wiley & Sons, 2011, 566 p. doi: 10.1002/anie.201201578
72. Abbasi E., Aval S.F., Akbarzadeh A., Milani M., Nasrabadi H.T., Joo S.W., Hanifehpour Y., Nejadi-Koshki K., Pashaei-Asl R. Dendrimers: synthesis, applications, and properties. *Nanoscale Research Letters*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 247. doi: 10.1186/1556-276X-9-247
73. Balogh L., Swanson D.R., Tomalia D.A., Hagnauer G.L., McManus A.T. Dendrimer-silver complexes and nanocomposites as antimicrobial agents. *Nano Letters*, 2001, vol. 1, no. 1, pp. 18–21. doi: 10.1021/nl005502p
74. Thiagarajan G., Sadekar S., Greish K., Ray A., Ghandehari H. Evidence of oral translocation of anionic G6.5 dendrimers in mice. *Molecular Pharmaceutics*, 2013, vol. 10, no. 3, pp. 988–998. doi: 10.1021/mp300436c
75. Florence A.T., Sakthivel T., Toth I. Oral uptake and translocation of a polylysine dendrimer with a lipid surface. *Journal of Controlled Release*, 2000, vol. 65, no. 1-2, pp. 253–259. doi: 10.1016/S0168-3659(99)00237-0
76. Rupp R., Rosenthal S.L., Stanberry L.R. VivaGel™ (SPL7013 Gel): A candidate dendrimer — microbicide for the prevention of HIV and HSV infection. *International Journal of Nanomedicine*, 2007, vol. 2, no. 4, pp. 561–566.
77. Guo Z., Peng H., Kang J., Sun D. Cell-penetrating peptides: Possible transduction mechanisms and therapeutic applications (Review). *Biomedical Reports*, 2016, vol. 4, no. 5, pp. 528–534. doi: 10.3892/br.2016.639
78. Munyendo W.L.L., Lv H., Benza-Ingoula H., Baraza L.D., Zhou J. Cell penetrating peptides in the delivery of biopharmaceuticals. *Biomolecules*, 2012, vol. 2, no. 2, pp. 187–202. doi: 10.3390/biom2020187
79. Heitz F., Morris C.M., Divita G. Twenty years of cell-penetrating peptides: from molecular mechanisms to therapeutics. *British Journal of Pharmacology*, 2009, vol. 157, pp. 195–206. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00057.x
80. Foged C., Nielsen H.M. Cell-penetrating peptides for drug delivery across membrane barriers. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2008, vol. 5, no. 1, pp. 105–117. doi: 10.1517/17425247.5.1.105
81. Derakhshankhah H., Jafari S. Cell penetrating peptides: a concise review with emphasis on biomedical applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, vol. 108, pp. 1090–1096. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.097
82. Hällbrink M., Kilk K., Elmquist A., Lundberg P., Lindgren M., Jiang Y., Pooga M., Soomets U., Langel Ü. Prediction of cell-penetrating peptides. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 2005, vol. 11, no. 4, pp. 249–259. doi: 10.1007/s10989-005-9393-1
83. Koren E., Torchilin V. Cell-penetrating peptides: breaking through to the other side. *Trends in Molecular Medicine*, 2012, vol. 18, no. 7, pp. 385–393. doi: 10.1016/j.molmed.2012.04.012
84. Kadonosono T., Yamano A., Goto T., Tsubaki T., Niibori M., Kuchimaru T., Kizaka-Kondoh S. Cell penetrating peptides improve tumor delivery of cargos through neuropilin-1-dependent extravasation. *Journal of Controlled Release*, 2015, vol. 201, pp. 14–21. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.01.011
85. Bolhassani A., Jafarzade B.S., Mardani G. *In vitro* and *in vivo* delivery of therapeutic proteins using cell penetrating peptides. *Peptides*, 2017, vol. 87, pp. 50–63. doi: 10.1016/j.peptides.2016.11.011
86. Trineeva O.V., Halahakoon A.J., Slivkin A.I. Cell carriers as systems of delivery of antitumor drugs (review). *Drug development & registration*, 2019. Т. 8. № 1. С. 43–57. (in Russian). doi: 10.33380/2305-2066-2019-8-1-43-57
87. Villa C.H., Anselmo A.C., Mitragotri S., Muzykantov V. Red blood cells: supercarriers for drugs, biologicals, and nanoparticles and inspiration for advanced drug delivery systems. *Advanced Drug*

- Delivery Reviews. 2016. V. 106. P. 88–103. doi: 10.1016/j.addr.2016.02.007
88. Ataullakhanov F.I., Vitvitsky V.M., Kovaleva V.L., Mironova S.B. Rubomycin loaded erythrocytes in the treatment of mouse tumor P388 // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1992. V. 326. P. 209–213. doi: 10.1007/978-1-4615-3030-5_26
89. Magnani M., Rossi L., Fraternali A., Bianchi M., Antonelli A., Crinelli R., Chiarantini L. Erythrocyte-mediated delivery of drugs, peptides and modified oligonucleotides // *Gene Therapy*. 2002. V. 9. N 11. P. 749–751. doi: 10.1038/sj.gt.3301758
90. Hirlekar R.S., Patel P.D., Kadam V.J. Drug loaded erythrocytes: as novel drug delivery system // *Current Pharmaceutical Design*. 2008. V. 14. N 1. P. 63–70. doi: 10.2174/138161208783330772
- Delivery Reviews*, 2016, vol. 106, pp. 88–103. doi: 10.1016/j.addr.2016.02.007
88. Ataullakhanov F.I., Vitvitsky V.M., Kovaleva V.L., Mironova S.B. Rubomycin loaded erythrocytes in the treatment of mouse tumor P388. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1992, vol. 326, pp. 209–213. doi: 10.1007/978-1-4615-3030-5_26
89. Magnani M., Rossi L., Fraternali A., Bianchi M., Antonelli A., Crinelli R., Chiarantini L. Erythrocyte-mediated delivery of drugs, peptides and modified oligonucleotides. *Gene Therapy*, 2002, vol. 9, no. 11, pp. 749–751. doi: 10.1038/sj.gt.3301758
90. Hirlekar R.S., Patel P.D., Kadam V.J. Drug loaded erythrocytes: as novel drug delivery system. *Current Pharmaceutical Design*, 2008, vol. 14, no. 1, pp. 63–70. doi: 10.2174/138161208783330772

Авторы

Попова Елена Викторовна — кандидат химических наук, научный сотрудник, Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека, Ленинградская область, 188663, Российская Федерация, Scopus ID: 57193493867, ORCID ID: 0000-0001-6056-1983, arabka2008@mail.ru

Бельюков Петр Петрович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией, Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека, Ленинградская область, 188663, Российская Федерация, Scopus ID: 6506573667, ORCID ID: 0000-0003-4050-6172, Biochem2005@rambler.ru

Радилов Андрей Станиславович — доктор медицинских наук, профессор, директор, Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека, Ленинградская область, 188663, Российская Федерация, ORCID ID: 0000-0002-6223-8589, a.radilov@icloud.com

Authors

Elena V. Popova — PhD, Scientific Researcher, Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Leningradskaya oblast, 188663, Russian Federation, Scopus ID: 57193493867, ORCID ID: 0000-0001-6056-1983, arabka2008@mail.ru

Petr P. Belyukov — PhD, Associate Professor, Laboratory Head, Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Leningradskaya oblast, 188663, Russian Federation, Scopus ID: 6506573667, ORCID ID: 0000-0003-4050-6172, Biochem2005@rambler.ru

Andrey S. Radilov — D.Sc., Professor, Director, Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Leningradskaya oblast, 188663, Russian Federation, ORCID ID: 0000-0002-6223-8589, a.radilov@icloud.com