

Г. С. Григор'єва¹, Ю. М. Краснопольський²

Ліпосоми *per se*: фармакотерапевтичний статус

¹Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

²Національний технічний університет «Харківський політехнічний університет», м. Харків

Ключові слова: порожні ліпосоми, система транспорту ліків, Ліпін, фармакотерапія

Період між першостворенням ліпосом як біофізичних моделей клітинних мембран (А. Бенгхем, 1965 р.) до появи їхнього тривіального опису в Wikipedia сформував різні фундаментальні, прикладні та науково-популярні аспекти сприйняття цих нанорозмірних сферичних артефактів.

Амфифільність будови ліпосом, утворених фосfolіпідною мембраною, що обмежує внутрішню водну порожнину, у поєднанні з природною біосумісністю з організмом створює можливість інкорпорації активних фармацевтичних інгредієнтів (APhI) як гідрофільної, так і гідрофобної природи. Це стало передумовою майже виключної трактовки ліпосом як «Систем транспорту ліків» (Drug delivery systems, DDS).

Дійсно, переважно ліпосомальних DDS стосувались серії міжнародних наукових конференцій «Drug carriers in biology and medicine» (1981–1999 рр.) і «Liposome advances. Progress in drug and vaccine delivery» (1990–2018 рр.), які актуалізували нобелівську «транспортну» концепцію П. Ерліха та створили сучасну ідеологію DDS.

Неординарна медична значущість наукових досліджень ліпосом призвела до прогресуючої розробки лікарських засобів на основі ліпосомальних DDS і сучасного обладнання для їхнього виробництва. Натепер ліпосоми як універсальні DDS відбулись внаслідок клінічного застосування в світі близько 50 інноваційних препаратів, що містять різні APhI в мембрані або всередині ліпосом, для лікування онкологічних, інфекційних, запальних та інших важких захворювань. Серед цих пре-

паратів із доведеною клінічною ефективністю ліпосомальні форми цитостатиків – доксорубіцину, даунорубіцину, цитарабіну, іринотекану (Daune-Home, Doxil, Myocet, DepoCyt, Onivyde), різних антибіотиків, зокрема, Амфотерицину В, тобраміцину, амікацину (AmBisome, Amphocil, Amphotec, Fluidosomes тощо), а також вакцин проти вірусних інфекцій: гепатиту А (Epraxol-Berna Vaccine), гепатиту В (HepaXen) і грипу (Inflexal virosomal Influenza, Invivac virosomal, Lipovaca Influenzal) [1–3]. Успішно тривають клінічні дослідження ліпосомальних форм затребуваних анестетиків, гормонів і простагландинів [4–6].

В Україні створені оригінальні ліпосомальні засоби, ліцензовані для різних напрямів фармакотерапії: Ліпін (для пульмонології, кардіології, педіатрії), Ліподокс (для протипухлинної хіміотерапії), Ліолів (для гепатології) та Ліпофлавіон (у лікарських формах для кардіології та офтальмології) [7–11]. У процесі їхньої розробки сформовано так звану фармако-технологічну платформу LipoDrug, що є алгоритмом процесів інкорпорації цілеспрямовано обраного APhI для отримання лінійки лікарських форм ліпосомальної DDS.

Клінічне застосування засвідчило підвищення та пролонгацію специфічної ефективності ліпосомальних DDS за безвинятого зменшення токсичних проявів і побічної дії порівняно з такими для інкорпорованих APhI. Це дозволило модератору сучасної ліпосомафармакології Г. Грегоріадісу підкреслити, що «...статус ліпосоми як королеви DDS може бути оскаржений лише за появи системи, яка поєднує нешкідливість із контрольованою стабільністю *in vivo* та універсальною структурою, що забезпечує пролонгування та тар-

гетність дії широкого спектра APhI. Сьогодні альтернативні DDS із такими властивостями невідомі» [12].

На тлі усталеного сприйняття ліпосом як провайдера інкорпорованих APhI академік НАМНУ О. В. Стефанов уперше запропонував концепцію фармакотерапевтичної самодостатності ліпосом *per se* («порожніх» ліпосом), що ґрунтується на унікальних біофізичних і фізіологічних властивостях фосфоліпідів (PhL) як матриці ліпосом.

PhL із різними гідрофобними та гідрофільними фрагментами за фазового переходу в разі контакту з водною фазою зі спонтанним утворенням ліпосом визначають роль останніх у клітинних процесах. Функціональна активність залежить від утворення в ліпосомі стабільного бішару (фосфатидилхолін (PC), фосфатидилгліцерин (PG), сфінгомієлін (SM), фосфатидилінозит (PI) або мультишарових структур (фосфатидилетаноламін (PEA), дифосфатидилгліцерин (DPG), що модифікують певні ділянки мембрани клітин, забезпечуючи контакти в процесі їхнього злиття або зв'язування певних білків [13]. Відповідно, властивості ліпосом залежать від природи PhL як основного мембраноутворюючого компоненту.

Властивості ліпосом можна регулювати шляхом варіювання компонентного складу, співвідношення та заряду природних і синтетичних PhL або введення факторів (наприклад, холестерин (Chol), 1,2-дистеароїл фосфатидилетаноламін-N-метокси(поліетилен)-2000 (PEG) або гангліозид (GAN), які структурують або екранують бішар мембрани ліпосом чи регулюють рівень їхнього поглинання ретикулум-ендотеліальною системою (PEC) в організмі [1]. Заряд PhL, що визначає поверхневий заряд ліпосом, здатний суттєво впливати на їхні специфічні ефекти *in vivo*. На відміну від нейтральних ліпосом, заряджені ліпосомальні структури за взаємодії з білками крові впливають на систему комплементу, сприяють утворенню цитокінів та активації імунної системи, а також здатні викликати дозозалежну реакцію гіперчутливості [14, 15]. Аніонним ліпосомам (на основі негативно заряджених PG, DPG тощо) притаманна більш вира-

жена тромболітична дія, а катіонним (на основі позитивно заряджених діолеїлфосфатидилетаноламін (DOPE), 1,2-діолеїлокси-3-[триметиламін]-пропан (DOTAP), фосфатидилсерин (PS) тощо) – протизапальні прояви порівняно з нейтральними ліпосомами [15].

Відповідно до варіабельності фосфоліпідного складу, для порожніх ліпосом встановлені різні фармакологічні прояви, зокрема підтверджена антибіотична активність. Аніонні ліпосоми інгібують ріст грамнегативних (*E. coli*) і грампозитивних (*M. tuberculosis H37Rv*) бактерій [16]. Антибактеріальний ефект таких ліпосом пов'язують з індукцією ДНК-репараційної SOS відповіді, яка свідчить про ураження ДНК клітин через перехідні канали ДНК топоізомерази. Припускають також, що імуномодифікуючі ефекти вільних ліпосом здатні компенсувати відсутність безпосередньої протимікробної або протигрибової активності. Так, профілактичне введення порожніх ліпосом призводить до зменшення вираженості інвазивного аспергільозу легенів, зниження синтезу колагеназ і реактивних форм O_2 у тварин із імуносупресією, що викликана кортикостероїдами [17]. Імуномодуляцію розглядають також як провідний фактор протівірусних ефектів фосфатидилхолінових ліпосом з полісіало-GAN, встановлених для рекомбінантного штаму грипу F94 за вірусної пневмонії та вірусу сказу [18, 19]. Слід відзначити нетривіальний підхід до конструювання ліпосом із прогнозованими антибіотичними властивостями на основі композицій PhL, які за будовою та складом імітують мембрану бактеріальної клітини. Ліпосомальні наночастки здатні нейтралізувати бактеріальні токсини, після чого «беззахисні» мікроорганізми знищуються клітинами імунної системи. Застосування таких специфічних ліпосом сприяло підвищенню виживання тварин у моделі сепсису без додаткової терапії антибіотиками та розвитку антибіотикорезистентності [20].

Показано вплив ліпосом на основі PS на експресію прозапальних цитокінів у клітинній лінії RAW 264.7 мишей. Ліпосоми-PS інгібують секрецію TNF- α

і сприяють синтезу TGF- β у макрофагах, імітуючи апоптичні клітини. Екранування мембрани ліпосом-PS за допомогою PEG нівелює дисбаланс цитокінів, що дозволяє розглядати систему ліпосома-PS-PEG як протизапальний агент з низьким потенціалом індукції фіброзу тканин [21].

Встановлення фармакологічних проявів порожніх ліпосом, у тому числі впливу на них фосфоліпідного складу, використано для створення останніми роками низки лікарських форм ліпосомальних агентів: спрей «TearsAgain» на основі PC для офтальмотерапії, що забезпечує відновлення ліпідного шару та стабільність слізної плівки в разі сухості ока [22]; двокомпонентний спрей «Liporeure PS/PC» для застосування *per os*, що пропонується для покращання пам'яті та сну [23]; ін'єкції «Liposome Forte» і «Tricortin» на основі ліпідів з гіпоталамусу та кори головного мозку новонароджених поросят для лікування метаболічних церебральних порушень за нейроендокринних розладів, синдромів неврозу та депресії, а також для комплексної терапії черепно-мозкової травми [24].

За обсягом і глибиною масиву експериментальних і клінічних даних найважливішим доказом ефективності та широти спектра клінічного застосування порожніх ліпосом є лікарський засіб «Ліпін» [7, 25], що був розроблений під керівництвом О. В. Стефанова й є переконливим втіленням його ідеї щодо фармакотерапевтичної значущості ліпосом *per se*.

Ліпін у 1992 році був дозволений до застосування в пульмонології (гостра та хронічна дихальна недостатність різного генезу в дорослих і дітей, у тому числі новонароджених із дихальними порушеннями внаслідок перинатальної гіпоксії й асфіксії), кардіології (інфаркт міокарда та нестабільна стенокардія), у гастроентерології (гострий і хронічний гепатити, цироз печінки, неспецифічний виразковий коліт); у нефрології (гострий і хронічний пієлонефрит, діабетична нефропатія, полікістоз нирок, ниркова недостатність), у гінекології та акушерстві (пізній гестоз, внутрішньоутробна гіпоксія).

Ліпину, створеному на основі монофосфоліпідних ліпосом розміром до 180 нм з природного PC, присвячено багато оригінальних публікацій, узагальнений огляд яких свідчить про незмінно позитивний клінічний результат препарату.

У пульмонології встановлено ефективність застосування Ліпину в пацієнтів із гнійно-деструктивними захворюваннями легенів, ускладненими дихальною недостатністю [26]. Курсове інгаляційне введення препарату сприяє полегшенню перебігу відновлення новонароджених після тривалої штучної вентиляції легенів [27], а саме: покращанню дифузії кисню, зменшенню залежності від дотації O_2 , підсиленню провідності дихання, купіруванню задишки, бронхолітичному ефекту та покращанню продуктивності кашлю на тлі зменшення та повної відміни антибактеріальної терапії. У дітей віком від 6 років із бронхіальною астмою Ліпін діє як ефективний коректор показників дихання, альвеолярного газообміну й оксигенації крові за вихідного порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення в легенях. За інгаляційного застосування відзначено безпосередню антибактеріальну дію Ліпину щодо патогенних мікроорганізмів, виділених у дітей з бронхіальною астмою в періоді загострення (*Enterobacterium spp.*, *Candida spp.*) [28].

За умов застосування Ліпину в схемах лікування дорослих і дітей з бронхо-обструктивним синдромом, гострою пневмонією та іншими захворюваннями легенів, ускладненими дихальною недостатністю [29], відзначено оптимізацію функції зовнішнього дихання та легеневого газообміну, зниження рівня лактатацидозу та метаболічного ацидозу, що підвищує оксигенацію тканин, а також нормалізує вільнорадикальні процеси (зниження рівня продуктів ПОЛ, підвищення антиоксидантного захисту) завдяки антиоксидантним властивостям препарату. За впливу Ліпину показано зменшення вираженості хронічного запального процесу в пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), у тому числі хворих на позалікарняну пневмо-

нію зі загостренням ХОЗЛ та осіб, які перенесли туберкульоз легенів [30–31].

У комплексній терапії пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою Ліпін сприяє зняттю обструкції дихальних шляхів, відновленню сурфактанта, підвищенню дифузної здатності легенів, нормалізації рН и P_{O_2} крові, зменшенню гіпоксичної гіпоксії, має виражену антиоксидантну, антигіпоксичну та мембранопротекторну дію [32].

Позитивні наслідки застосування Ліпину за кардіологічних патологій пов'язують із встановленими ефектами нормалізації функціонального стану ендотелію, покращанням мікроциркуляції та реології крові, оптимізацією тканинного дихання внаслідок підсилення дифузії кисню, прямою антиоксидантною дією та підвищенням активності антиоксидантних систем, пригніченням ацидозу та з фактором мембранопротекції [25, 30, 33].

Застосування Ліпину сприяє відновленню структури мембран кардіоміоцитів і звуженню ареалу інших морфологічних порушень клітинної проникності, що може бути зумовлене здатністю порожніх ліпосом до вбудовування до сарколеми кардіоміоцитів [34, 35]. Так, встановлено кардіопротекторний ефект Ліпину за перинатальної гіпоксії новонароджених [36]. Включення препарату в схему комплексної терапії ішемічної хвороби серця з супутнім хронічним гломерулонефритом сприяло посиленню синтезу NO, зменшенню вмісту вазоконстрикторних речовин і відновленню процесів альвеолярно-капілярної прохідності [37]. Відомо також застосування Ліпину для інтраопераційного захисту міокарда за ішемії-реперфузії [38].

В акушерській практиці рекомендують Ліпін у разі пізнього гестозу та за внутрішньоутробної гіпоксії плода [39–41]. Порівняно зі стандартною схемою лікування, застосування препарату справляє більш виражений позитивний вплив на показники плода, ПОЛ і системи антиоксидантного захисту матері, скорочує терміни проявів пізнього гестозу та кількість ускладнень за його лікування. Принципово важливою є інформація про особливості впли-

ву Ліпину на стан міометрію та плаценти у разі родоактивації. На відміну від традиційних засобів, застосування Ліпину призводить до зниження тканинної гіпоксії в міометрії, стимуляції метаболічних процесів у м'язах та інтерстиціальній тканині, а також нормалізації місцевих імунологічних реакцій.

Опубліковані оригінальні матеріали, що свідчать про можливість значного розширення клінічного позиціонування Ліпину як лікувально-профілактичного засобу для стоматології, дерматології та радіаційної медицини [42–44]. У стоматології, зокрема, доведено здатність препарату впливати на всі патогенетичні ланки генералізованого парадонтиту [42], сприяючи швидкому відновленню мікроциркуляції, зменшенню периваскулярного запалення та попередженню запально-дистрофічних явищ у м'яких тканинах парадонта.

Ефективність і безпечність системного застосування Ліпину в різних клінічних галузях відображають певну універсальність механізму дії порожніх фосфоліпідних ліпосом з акцентом на антиоксидантну, антигіпоксичну та мембранопротекторну дію, підтримку систем антиоксидантного захисту організму, просурфактантну активність та імуномодуляторний статус [33, 45, 46].

Зважаючи на апріорну спорідненість порожніх ліпосом з ліпосомальними DDS, слід звернути увагу на перспективність алгоритму їхнього сумісного клінічного використання. Так, за сполучення препаратів Ліпін (фосфатидилхолінові ліпосоми) і Ліпофлавіон (ліпосомальна DDS кверцетину) встановлено суттєві клінічні переваги щодо зменшення проявів гострого респіраторного синдрому, ХОЗЛ [30] і післяімплантаційної фібриляції передсердь у пацієнтів з кардіостимулятором [47]. Зазначимо, що оптимальному клінічному ефекту сумісного застосування порожніх ліпосом і DDS може сприяти цілеспрямована диференціація їхнього ліпідного складу, як це показано на прикладі сполучення катіонних ліпосом із нейтральними DDS, що містять протипухлинні APhI [48].

Порожні ліпосоми мають потенціал для реалізації стратегії персоналізованої медицини як засоби, що здатні суміщати роль проліків і різних лікарських форм DDS з індивідуально обраним APhI [49, 50]. Відповідність ліпосом вимогам цього сектора модерної медицини пов'язана з їхньою доведеною нешкідливістю, оптимальним комплаєнсом, безвинятковою спорідненістю з APhI різного походження, у тому числі з агентами генної терапії, а

також з доступністю новітнього інструментарія для відтворення ліпосомальних систем у разі надання медичної допомоги окремому пацієнту (Precision Nanosystems).

Доказовий медичний кейс Ліпіна та наведений огляд масиву актуальної експериментальної та клінічної інформації підтверджують статус порожніх ліпосом у сучасній ліпосомафармакології та перспективність розвитку фармакотерапевтичної парадигми ліпосом *per se*.

1. Швець В. И., Краснопольский Ю. М., Сорокоумова Г. М. Липосомальные формы лекарственных препаратов: технологические особенности получения и применение в клинике. Москва : Ремедиум, 2016. 200 с.
2. Jensen G. The care and feeding of a commercial liposomal product: Liposomal amphotericin B (AmBisom R). *Liposome advances*, Athen, 2017. P. 25–26.
3. Liposomal Formulation in clinical use: An updated Review. U. Bulbake, S. Doppapapudi, N. Kommineni, W. Khan. *Pharmaceutics*. 2017. V. 9, № 2. P. 12–26.
4. Analgesic efficacy and safety of Exparel (Bupivacaine liposome injectable suspension) in Subjects Undergoing Surgery. Randomized controlled study. S. E. Lieblisch, H. Israel, J. D. Benett, A. Viswanath. *J. of Oral and Maxilla surgery*. 2016. V. 74, № 9. P. 42–43.
5. Effect of intravenous Administration of Liposomal Prostaglandin E1 on Microcirculation in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous intervention. L. Y. Wei, X. H. Fu, W. Li et al. *Chinese Medical J.* 2015. V. 128, № 9. P. 1147–1153.
6. Application of drug liposomes in the hormone therapy: in Liposome Based Drug Delivery System. Y. Xiao, M. Fu, X. Wang, S. Liu. 2019. P. 1–14.
7. Стефанов О. В., Теміров Ю. П., Краснопольський Ю. М. Спосіб одержання ліпосомального препарату. Патент України № 5654. 28.12.94. Бюл. 7–1.
8. Григор'єва Г. С., Коначович Н. Ф., Стефанов О. В. та ін. Спосіб отримання ліпосомального гепатопротекторного засобу. Патент України № 46528. 15.12.2003. Бюл. № 12.
9. Дудниченко А. С., Теміров Ю. П., Швець В. И., Краснопольський Ю. М., Сенікова І. Г. Спосіб одержання ліпосомальної форми протипухлинного антибіотика. Патент України № 64591. 16.01.2006. Бюл. № 1.
10. Стефанов О. В., Григор'єва Г. С., Соловійов А. І., Пасечникова Н. В., Хромов О. С., Коначович Н. Ф., Краснопольський Ю. М. Спосіб отримання ліпосомального засобу, що містить кверцетин. Патент України № 76393 17.07.2006. Бюл. № 7.
11. Grigoryeva G., Krasnopolsky Yu., Konachovich N., Pasechnikova N. Method of obtaining of liposomal quercetin-containing product. 14/01/2016. WO /2016/ 007114. International Application PCT / UA 2015/000059.
12. Gregoriadis G. Liposomology: delivering the message. *J. Liposome research*. 2018. V. 28. № 1. P. 1–4.
13. Степанов А. Е., Краснопольский Ю. М., Швець В. И. Физиологически активные липиды. Москва : Наука, 1991. 136 с.
14. Le Beck N. M., Liu X., Wood M. Liposome interactions with the Immune system for the Next Breakthrough in cancer Drug Delivery. *Frontiers Pharmacol.* 2019. V. 10. № 2. P. 220–232.
15. Animal model of Complement-Mediated Hypersensitivity Reaction to liposomes and other Lipid-Based Nanoparticles. J. Szebeni, C. R. Alving, L. Rosivall et al. *J. of Liposomal Research*. 2007. V. 17. № 1. P. 107–117.
16. Kazim A. R., Alden S. B. Antimicrobial effect of Phospholipid produced from Bacillus subtilis. *Word. J. of experimental Biosciences*. 2014. V. 2, № 2. P. 59–63.
17. Pretreatment with empty liposomes attenuates the immunopathology of invasive pulmonary aspergillosis in corticosteroid-immunosuppressed mice. R. E. Lewis, G. Chamilos, R. A. Prince, N. Kontoyiannis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007. V. 51, № 3. P. 1078–1081.
18. Краснопольский Ю. М., Швець В. И. Исследования действия некоторых ганглиозидов на резистентность мышей к вирусу бешенства. *Бюл. экспериментальной биологии и медицины*. 1987. Т. 52, № 12. С. 698–699.
19. Эффект липидных иммуномодуляторов (ганглиозидов и фосфолипидов) при экспериментальной гриппозной инфекции. И. В. Константинова, Р. Я. Подчерняева, В. И. Швець и др. Тезисы докладов Всесоюзного симпозиума «Клеточные основы противоопухолевого иммунитета. Гибридомы». Москва, 1985. С. 39–40.

20. Engineered liposomes sequester bacterial exotoxins and protect from severe invasive infections. B. D. Henry, D. R. Neil, S. K. A. Becker et al. *Nature Biotechnology*. 2015. V. 33, № 1. P. 81–88.
21. Клеточные основы противоопухолевого иммунитета. Гибридомы. И. В. Константинова, Р. Я. Подчерняева, В. И. Швец, Ю. М. Краснополянский. Тез. докладов Всесоюзного симпозиума. Москва, 1985. С. 40–42.
22. Liposomal Eye Spray is as effective as Antihistamine Eye Drops in patients with Allergic Rhinocconjunctivitis. A. N. Grzella, S. Scheilicher, K. Shah-Hosseini et al. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2019. V. 179, № 2. P. 123–131.
23. Compatibility of phospholipid liposomal spray with silicone hydrogel contact lens. M. T. M. Wang, K. Ganesalingan, C. S. Loh et al. *Contact Lens*. 2017. V. 40, № 1. P. 53–58.
24. A review on phospholipids and their main application on drug delivery system. J. Li, X. Wang, T. Zhang et al. *Azian. J. of Pharmaceutical Sciences*. 2015. V. 10, № 2. P. 81–88.
25. Стефанов О. В., Юхимець В. О., Бригинський С. О. Фармакокінетика Ліпіну при інтратрахеальному введенні. *Ліки*. 1995. № 5. С. 29–34.
26. Юхимець В. О. Перспективи застосування препарату Ліпін в пульмонології. *Ліки*. 1995. № 4. С. 19–28.
27. Применение препарата Липин для коррекции газообмена в легких у новорожденных детей, перенесших искусственную вентиляцию легких. Е. С. Кешичян, Ю. М. Краснополянский, Е. П. Титова, Л. Г. Нисан. 2-й Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва, 1995. С. 162–163.
28. Антимикробные свойства «Липина» при ингаляционном использовании у детей, больных бронхиальной астмой. В. Г. Черноуский, Н. Н. Попов, О. Л. Таваленкова и др. *Annals of Mechnikov Institute*. 2016. № 2. С. 69–74.
29. Застосування Ліпіну при гострих захворюваннях нижніх дихальних шляхів у дітей. О. В. Зубаренко, Л. Г. Кравченко, Н. Г. Лотин та ін. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2004. № 3. С. 68–71.
30. Ігнатенко Г. А. Первинна легенева артеріальна гіпертензія. Донецьк: Каштан, 2009. 536 с.
31. Эффективность использования Липина в лечении ХОЗЛ с анемическим синдромом у лиц, перенесших туберкулез легких. М. Н. Гришин, В. А. Лимарев, Ю. А. Зайцев, Е. И. Корчагина. *Крымский терапевтический журнал*. 2014. № 1. С. 102–104.
32. Лечение бронхопневмонии у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. В. И. Черный, А. М. Кардаш, Г. А. Городняк и др. *Укр. нейрохірургічний журнал*. 2000. № 3. С. 20–27.
33. Saline containing phosphatidylcholine liposomes possess the ability to restore endothelial function. A. I. Soloviev, A. V. Stefanov, S. M. Tishkin et al. *J. physiology and pharmacology*. 2002. V. 53, № 4. P. 701–712.
34. Третьякова О. С. Кардиозащита ишемизированного миокарда новорожденных. *Ліки України*. 2003. № 11. С. 5–10.
35. Третьякова О. С., Задніпрський І. В. Нанотехнологии в практике кардиолога. Часть 2. Реалии и перспективы. *Здоровье ребенка*. 2009. № 4 (19). С. 44–60.
36. Ефективність Ліпіну в корекції дисметаболических порушень при гіпоксичному ушкодженні міокарда новонароджених. І. В. Задніпрський, О. С. Третьякова, Фарад ель Доусарі та ін. *Укр. морфологічний альманах*. 2011. № 3 (9). С. 111–115.
37. Ігнатенко Т. С. Динамика трансальвеолярной диффузии газов под влиянием липосомальных препаратов у больных хроническим гломерулонефритом с сердечно-сосудистыми нарушениями. *Укр. журнал нефрології та діалізу*. 2010. № 4 (28). С. 24–28.
38. Пархоменко А. Н., Иркин О. И., Кожухов С. Н. Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии в эксперименте и клинической практике. *Ліки України*. 2002. № 7–8. С. 20–21.
39. Кхаледа Н. Клініко-морфологічне обґрунтування ліпосомальної терапії слабкості родової діяльності: авт. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. Харків, 2001. 18 с.
40. Астахов В. М., Билым Г. В., Касьянова З. Ф. Современные представления о липосомах и перспективы их использования в акушерстве и гинекологии. *Буковинский медицинский вестник*. 2001. № 4. С. 169–172.
41. Ліпін у комплексному лікуванні вагітних жінок з пізнім гестозом. І. К. Акімова, І. Т. Говоруха, О. В. Стефанов, О. Д. Якубенко. *Ліки*. 1995. № 5. С. 39–43.
42. Бабай О. Н. Стан тканини пародонту та оцінка клінічної ефективності есенціальних фосфоліпідів: результати тривалого моніторингу хворих на генералізований пародонтит. *Вісник проблем стоматології і медицини*. 2016. Вип. 2. Т. 1 (28). С. 159–162.
43. Шмелькова К. С. Використання препарату «Ліпін» у лікуванні хворих на atopічний дерматит. *Клінічна фармація*. 2000. Т. 4, № 3. С. 31–32.
44. Добреля Н. В., Хромов А. С. Дозозалежний вплив фосфатидилхолінових ліпосом на підвищення артеріального тиску, викликаного опроміненням. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2011. № 5. С. 99–101.

45. Перцева Т. О., Киреева Т. В., Штепа О. О. Возможности коррекции сурфактантной системы легень у больных с инфекциями нижних дыхательных путей. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 3. С. 34–38.
46. Хромов А. С. Липосомальные препараты – реализация нанотехнологий в медицине. *Фармакология та лікарська токсикологія*. 2016. № 2 (48). С. 14–23.
47. Игнатенко Г. А., Мухин И. В., Узун Д. Ю. Липосомальная терапия постимплантационной фибрилляции предсердий у больных старших возрастных категорий с двухкамерным кардиостимулятором. *Фундаментальные исследования*. 2015. № 1–1. С. 83–86.
48. Optimization of Liposomal encapsulation for ceftazidime for developing a potential formulation. С. Wijessooriya, M. Budai, L. Budai, M. Srilazi. *J. of Basic and Clinical Pharmacy*. 2013. V. 4, № 4. P. 72–75.
49. Perrie Y. On demand production of liposomes. ILS. *Liposome advances*. Athen, 2017. P. 17–18.
50. Alavi M., Hamidi M. *Drug metabolism and personalized therapy*. 2019. V. 34, № 1. Published online 01.02.2019

Г. С. Григор'єва, Ю. М. Краснопольський **Ліпосоми per se: фармакотерапевтичний статус**

Сучасне переважне сприйняття нанорозмірних ліпідних артефактів – ліпосом як систем транспорту ліків (DDS), що ґрунтується на здатності до універсальної інкорпорації активних фармацевтичних інгредієнтів, сформувалось у процесі створення та клінічного застосування в світі понад 50 інноваційних ліпосомальних препаратів для лікування онкологічних, інфекційних, запальних та інших важких захворювань. Серед них – створені в Україні оригінальні засоби Ліпін, Ліподокс, Ліолів і Ліпофлавоп.

Поряд із визнанням ролі ліпосом як провайдера активних фармацевтичних інгредієнтів переконливо підтверджена концепція фармакотерапевтичної самодостатності ліпосом *per se* («порожніх» ліпосом), що вперше запропонована академіком НАМНУ О. В. Стефановим. Відповідно до варіабельності фосфоліпідного складу для порожніх ліпосом встановлені антимикробні, протівірусні, протизапальні, імуномодулюючі та інші прояви фармакологічної активності.

До найважливіших доказів ефективності та широти спектра клінічного застосування порожніх ліпосом належить лікарський засіб «Ліпін». Наведено показову експериментальну й клінічну інформацію щодо фармакотерапевтичного застосування Ліпіну в пульмонології, кардіології, нефрології, гінекології та акушерстві. Зазначено можливість клінічного позиціонування Ліпіну для стоматології, дерматології та радіаційної медицини. Ефективність і безпечність системного застосування Ліпіну в різних клінічних галузях відображають універсальність механізму дії порожніх фосфоліпідних ліпосом з акцентом на антиоксидантну, антигіпоксичну, мембранопротекторну, імуномодулюючу дію, просурфактантну активність.

Звернуто увагу на потенціал ліпосом *per se* для реалізації стратегії персоналізованої медицини та клінічні переваги алгоритму сумісного використання порожніх ліпосом із DDS з можливістю оптимізації клінічного ефекту за цілеспрямованої диференціації фосфоліпідного складу ліпосомальних партнерів.

Ключові слова: порожні ліпосоми, система транспорту ліків, Ліпін, фармакотерапія

А. С. Григорьева, Ю. М. Краснопольский **Липосомы per se: фармакотерапевтический статус**

Современное преимущественное восприятие наноразмерных липидных артефактов – липосом как систем транспорта лекарств (DDS), основанное на способности к универсальной инкорпорации активных фармацевтических ингредиентов, сформировалось в мире в процессе создания и клинического применения более 50 инновационных липосомальных препаратов для лечения онкологических, инфекционных, воспалительных и других тяжелых заболеваний. Среди них – созданные в Украине оригинальные препараты Липин, Липодокс, Лиолив и Липофлавоп.

Наряду с важной ролью липосом как провайдера активных фармацевтических ингредиентов убедительно подтверждена впервые предложенная академиком НАМНУ А. В. Стефановым концепция фармакотерапевтической самодостаточности липосом *per se*. Соответственно вариабельности фосфолипидного состава для пустых липосом установлены антимикробные, протівірусные, протівовоспалительные, иммуномодулирующие и другие проявления фармакологической активности.

К важнейшим доказательствам эффективности и широты спектра клинического применения пустых липосом относится препарат «Липин». Приведена показательная экспериментальная и клиническая информация о фармакотерапевтическом использовании Липина в пульмонологии, кардиологии, нефрологии, гинекологии и акушерстве. Показана возможность клинического позиционирования Липина в стоматологии, дерматологии и радиационной медицине. Эффективность и безопасность Липина при системном применении в разных отраслях клиники отражают универсальность механизма действия пустых фосфолипидных липосом с акцентом на антиоксидантную,

антигипоксическую, мембранопротекторную активность (иммуномодулирующую), просурфактантное действие.

Обращено внимание на потенциал липосом *per se* для реализации стратегии персонализированной медицины и клинические преимущества алгоритма совместного использования пустых липосом с DDS с возможностью оптимизации клинического эффекта при целенаправленной дифференциации фосфолипидного состава липосомальных партнеров.

Ключевые слова: пустые липосомы, система транспорта лекарств, Липин, фармакотерапия

G. S. Grigoryeva, Yu. M. Krasnopolsky **Liposomes *per se*: pharmacotherapeutical status**

Modern predominant perception of the nanoscale lipid artefacts – liposomes as drug delivery systems (DDS), based on the ability of universal incorporation of active pharmaceutical ingredients (APhI). It was formed in the world process of creating and clinical application of more than 50 innovative liposomal drugs for the treatment of oncological, infectious, inflammatory and other serious diseases. These include the original drugs Lipin, Lipodox, Lioliv and Lipoflavon created in Ukraine.

Along with the important role of liposomes as APhI provider, the concept of pharmacotherapeutic self-sufficiency of liposomes *per se* which was first proposed by academician A.V. Stefanov was convincingly confirmed. Antimicrobial, antiviral, anti-inflammatory, immunomodulatory and other manifestations of pharmacological activity have been established for «empty» liposomes according to the variability of the phospholipid composition.

The drug «Lipin» is the most important evidence of the effectiveness and hugeness of clinical use of empty liposomes. The indicative experimental and clinical information on the pharmacotherapeutic use of Lipin in pulmonology, cardiology, nephrology, gynecology and obstetrics is presented. The possibility of Lipin clinical positioning in dentistry, dermatology and radiation medicine is shown. The efficacy and safety of Lipin for systemic use in different clinic branches reflect the versatility of the mechanism of action of empty phospholipid liposomes with an emphasis on antioxidant, antihypoxic, membrane-protective and immunomodulatory activity, pro-surfactant effect.

Attention is drawn to the potential of liposomes *per se* for implementing of the personalized medicine strategy and to the clinical advantages of the algorithm for the combined use of empty liposomes with DDS with the possibility of optimizing the clinical effect owing to the targeted differentiation of the phospholipid composition of liposomal partners.

Key words: empty liposome, drug delivery system, Lipin, pharmacotherapy

Надійшла: 10 червня 2020 р.

Прийнята до друку: 31 серпня 2020 р.

Контактна особа: Григор'єва Г. С., доктор хімічних наук, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03680. Тел.: + 38 0 44 456 00 84.