



## LIPOSOMES: CHARACTERISTICS AND USE IN MEDICINE ЛІПОСОМИ: ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ВИКОРИСТАННЯ У МЕДИЦИНІ

Lutsiv E. R. / Луців Є. Р.

*Student of the Faculty of Medicine / Студент мед. факультету*

<https://orcid.org/0000-0001-5675-6622>

Stravsky Y. S. / Стравський Я. С.

*Doctor of vet. Sciences / доктор вет. Наук*

*art. n. sp. / ст. н. сп.*

<https://orcid.org/0000-0001-6541-9097>

*Ternopil National Medical University named after I.Y. Gorbachevsky,,*

*Ternopil, Str. Maidan Voli, 1*

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського,  
м. Тернопіль, вул. майдан Воли, 1*

**Анотація.** У статті висвітлено інформацію про високу ефективність використання ліпосомальних конструкцій як альтернативних носіїв антибіотиків у так звану епоху резистентності і появи нових штамів, і при лікуванні широкого спектру захворювань пародонту та шкірних покривів. Висвітлено позитивний вплив взаємодії ліпосомальних препаратів на ракові пухлини і успішне створення вченими вакцини від COVID-19 у результаті вміщення мРНК у порожнину ліпосом. Розкрито питання використання ліпосом у косметології. Частина матеріалу присвячена характеру та способам введення ліпосом в організм. Так при оральному введенні препарату ліпосоми руйнуються у травному тракті при низьких значеннях рН та дії жовчних солей. Уведення лікарського засобу у кров призводить до захоплення часточок макрофагами печінки та селезінки і деякими форменими елементами крові. Після підшкірного введення значна кількість ліпосом депонується в місці введення та переносяться переважно лімфою, тому, таке введення препаратів — найдієвіший спосіб їх доставки до потрібного місця за допомогою лімфовузлів. При внутрішньом'язовому введенні ліпосоми можуть створювати специфічне депо препарату у місці ін'єкції.

**Мета дослідження.** Висвітлити важливість та перспективність використання ліпосом у медицині, роль у розвитку медицини та необхідність удосконалювати їх структуру і технології виготовлення для ширшого та доступнішого використання у різноманітних галузях доказової медицини.

**Ключові слова:** ліпосоми, нанобіотики, онкологія, стоматологія, косметологія, вакцини, мазі, емульсії.

### Вступ

Ліпосоми – штучні сферичні структури, які складаються з бішарів фосфоліпідів, що оточують центральну водну порожнину та самоорганізуються при фазовому переході завдяки амфіфільній структурі ліпиду [1].

Справжня наукова революція почала розгортатися в середині 60-х років ХХ століття, коли англійський вчений в галузі мікробіології Алек Бенгхем (його ще називають «піонером нанотехнологій») шукав зв'язок між згортваністю крові і фосфоліпідами, а також структур, які виникають при набряканні фосполіпідів за надлишку води. Він побачив, що на електронних мікрофотографіях містяться багаточисельні частинки, схожі за структурою на мембранні компоненти клітин.

Згодом було проведено дослід, який довів, що речовини, які містилися в



розчині під час набрякання фосфоліпідів, проникали в їхню структуру і затримувалися там на якийсь час, повільно обмінюючись вмістом із середовищем перебування, внаслідок чого виникали своєрідні замкнуті структури — ліпосоми. Це відкриття дало підґрунтя для нових досліджень у галузі фармакології.

Зараз ліпосоми — популярний фармацевтичний продукт. За даними, які подає реферативний збірник «Винаходи країн світу», зареєстровано понад 670 запатентованих ліпосомальних продуктів. У наногалузі безперечними лідерами є Японія, Великобританія, США, Франція, Німеччина та Швейцарія. Американські фахівці оцінили, що до 2000-го року сума з продажів продуктів, які так чи інакше пов'язані з ліпосомами (зокрема, їхніми транспортними властивостями) склала 3–5 млрд. доларів США, це приблизно 25 % з світового ринку «транспортних» лікарських засобів [2].

### **Основний текст**

За властивостями та будовою ліпосоми схожі на клітинні мембрани і можуть бути у ролі носія, тому останнім часом все частіше використовуються як інструмент для вивчення проникнення крізь клітинні мембрани різних речовин, їх дії та можливість «адресної взаємодії».

Під час формування ліпосом, фосфоліпіди подрібнюються у малодисоційованій речовині (частіше в органічних розчинниках), утворюючи своєрідну гетерогенну суміш везикулярних структур, яка сформовується з кількох біліпідних міцних мембран.

Товщина і кількість мембранних оболонок може варіюватися і це значною мірою впливає на розмірні характеристики. Ліпосоми бувають одношарові — розміром 25–50 нм (МОВ – малі одношарові везикули) та понад 50 нм (ВОВ – великі одношарові везикули); багатошарові (БШВ – багатошарові везикули), розміром 100 нм – 3 мкм [3].

Клітинні мембрани здебільшого складаються з подвійного фосфоліпідного шару. Цей подвійний шар містить гідрофільну («водолюбну») головну групу та ліпофільний («жиролюбний») хвіст, який складається з довгого гідрофобного вуглеводневого ланцюга. Через присутність як гідрофільних, так і гідрофобних компонентів, фосфоліпіди класифікують як амфіпатичні молекули. Тому принцип дії такий, що коли фосфоліпідна двошарова клітинна мембрана піддається впливу води, гідрофільна група притягується водою та утворює поверхню, звернену до води, ліпофільні хвости відштовхуються водою і згодом утворюють поверхню, яка протистоїть проникненню досередини води [4].

Усередині ліпосом є порожній простір, який можна заповнити майже усіма можливими речовинами. Ця унікальна здатність сприяє вирішенню багатьох проблем сучасної медицини. Кількість речовин, які можна транспортувати таким чином, надзвичайно велика – від низькомолекулярних органічних сполук і неорганічних іонів, нуклеїнових кислот і великих білків до широкого спектру фармакологічно активних речовин [5]. Так у ліпосоми можна вмістити гормони, ферменти, антибіотики, вітаміни, імуномодулятори, цитостатики, противірусні і протигрибкові засобами, штучні еритроцити (гемосоми), контрастну речовину, радіоактивні речовини, вакцини, метаболічні речовини і навіть генетичний



матеріал.

Як правило, ліпосоми — це сферичні везикули ( відносно невелика органела, відокремлена від цитозоля щонайменш однією ліпідною мембраною) з розміром частинок від 25 нм до кількох мікрометрів, тому є наночастинками.

Дуже багато лікарських засобів або взагалі не засвоюються, або засвоюються частково(чого здебільшого недостатньо для усунення проблеми), або викликають різні алергічні реакції, оскільки імунна система запобігає поширенню чужорідних тіл у крові. Нанотехнології ( зокрема, ліпосомальні препарати) дозволяють усунути цю проблему ще на молекулярному рівні, збільшуючи ефективність лікування. Саме тому, одна з найважливіших властивостей наночастинок - спрямована доставка лікарського засобу до органу-мішені. У порівнянні з уведенням звичайної лікарської речовини, така «адресна» доставка дає можливість знизити дозу ліків і мінімізувати їх негативний вплив на неуражені клітини і організм в цілому [6].

Особливості транспорту наноструктур до потрібних клітин визначаються використанням певних антитіл, специфічних рецепторів або лігандів.

Відомо про різні способи взаємодії ліпосом з клітиною-мішенню, проте базовими є ендоцитоз, злиття ліпосомної мембрани з клітинною, адсорбція, проникнення ліпосоми через пори клітинної мембрани, обмін ліпідами та контактний лізис (в основному під дією температури або рівня кислотності). Так чи інакше, діючі речовини препарату транспортуються всередину клітини і за допомогою специфічних рухів структур можуть бути направлені в ядро, шорстку ендоплазматичну сітку, мітохондрії чи інші органели [7]. Зазвичай вищевказані механізми не проходять самостійно і поєднуються. Дія ліків і домінуючий механізм дії ліпосом взаємопов'язані. Наприклад, ендоцитоз ліпосом забезпечує попадання ліків у ліпосомальний апарат клітини, а злиття - вихід внутрішнього вмісту в цитоплазму.

Ідея внутрішньоклітинної доставки активних речовин препарату знаходиться в стадії розробки. Для того, щоб застосувати теоретичні відомості при практиці, важливо мати ґрунтовні знання про сигнальні послідовності білків, завдяки яким речовини направляються в різні клітинні компоненти. Також, необхідними є знання про способи дії моторних білків, які націлено переносять потрібні структури на досить великі відстані у внутрішньому середовищі клітин і можуть сприяти доставці лікарських речовин, наночастинок з вмістом препарату і навіть генів.

Отже, ефективність ліпосом можна пояснити їх структурною сумісністю з клітинними мембранами та взаємодією на клітинному рівні. Як було сказано раніше, ліпосоми мають властивість взаємодіяти з клітинами, які знаходяться у місці, де це необхідно (так звана «адресна взаємодія»). Така взаємодія з клітинними оболонками різко зростає при введенні в ліпосоми гліколіпідів, антитіл до антигенів пухлинних клітин, фосфоліпідів, виділених із певних клітин органів. Таким чином відбувається протидія шкідливим факторам чи структурам, які виникають в організмі.

Дієвість та характер взаємодії ліпосом з структурою організму напряму залежить від способу введення. Наприклад, при оральному введенні препарату



ліпосоми руйнуються у травному тракті при низьких значеннях рН та дією жовчних солей. Уведення лікарського засобу у кров призводить до захоплення часточок макрофагами печінки та селезінки і деякими форменними елементами крові. Така реакція майже миттєва, оскільки після введення ліпосоми адсорбуються на поверхнях або вкриваються альбумінами. За допомогою експериментів з радіоактивними міченими атомами виявлено, що велика частка ліпосом зосереджується саме в легенях, селезінці та серці.

Після підшкірного введення значна кількість ліпосом депонується в місці введення та переносяться переважно лімфою, тому, таке введення препаратів — найдієвіший спосіб їх доставки до потрібного місця за допомогою лімфовузлів. При внутрішньом'язовому введенні ліпосоми можуть створювати специфічне депо препарату у місці ін'єкції. Швидкість проникнення з депо напряму залежить від розміру та властивостей ліпосом і складає приблизно від декількох годин (якщо ліпосоми дрібних розмірів) до декількох діб (якщо великих розмірів). Дрібні бішарові наночастки, на відміну від великих, при внутрішньочеревному або при внутрішньом'язовому введенні у рази швидше потрапляють у кровообіг, що лише підтверджує обмежену здатність останніх проникати через капіляри та мембрани дрібних судин. При внутрішньовенному введенні дрібні ліпосоми виводяться з кровообігу повільніше, ніж великі, що є їхньою значною перевагою [8].

Проте досліджено, що кількість ліпосом з часом значно зменшується. Усередньому через 1 годину залишається 18 %, через 1 добу – 2,5 %. Але у ділянці серця кількість майже не змінюється (5% - майже, як одразу після введення), у той час, як у селезінці кількість зростає з 14 % через 1 годину до 20 % через 4 години та 18 % через 1 добу [9].

У більшості випадків, для утворення ліпосом найчастіше застосовується фосфоліпід фосфатидилхолін (стара назва лецитин) та холестерол, який забезпечує щільність і міцність утворюваній мембрані. У порівнянні з іншими ліпідами фосфатидилхолін характеризується вищим рівнем стабільності та стійкості, а ще з легкістю сформує стійкі везикули, є природним антиоксидантом, підвищує пластичність мембран клітин [10], але, загалом, ліпосоми можна приготувати за допомогою широкого діапазону методів, які впливають на характеристики структур, такі як розмір, пластинчастість і ефективність інкапсуляції ( яка виражається як відсоток лікарського засобу, який успішно потрапив у ліпосому).

Можна виділити два найпростіші та найпопулярніші методи створення базових ліпосом: соєвий лецитин розчиняють в органічному розчиннику, перемішують, намагнічуючи, та додають буферний розчин із стабілізатором і соєвий лецитин розчиняють в органічному розчиннику, додають стабілізатор та обробляють ультразвуком [11].

Концентрація введених речовин у ліпосомах може бути визначена за допомогою різних аналітичних методів (UV-vis детекція (одночасне відстеження чотирьох різних довжин хвиль у всьому УФ видимому діапазоні), ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія), ГХ (газова хроматографія), ГХ-МС (хромато-масс-спектрометрія) тощо) залежно від активної сполуки, яка



входить до складу ліпосом. Якщо включена речовина є білком, можна використовувати прямі та непрямі методи визначення ефективності інкапсуляції. У той час як у прямих методах інкапсуляція розраховується безпосередньо з білка, завантаженого в наночастинки, у непрямому методі розглядається незахоплений білок або лікарський засіб [12].

У зв'язку з надмірним використанням антибіотиків у боротьбі з бактеріями в клініці, тваринництві та сільському господарстві виробилася масова резистентність до антимікробних препаратів, створюючи тиск селекції на види бактерій, що сприяло появі безлічі нових, стійких до антибіотиків штамів. Тому в останні роки, проблему стійкості до антибіотиків можна назвати однією з головних загроз глобальному громадському здоров'ю XXI століття.

Враховуючи це, привабливою є альтернатива пошуку нових методів лікування, а також поєднання і використання дозволених на даний момент антибіотиків із застосуванням нанотехнологій, відомих як «нанобіотики». Останні досягнення в цій галузі сприяли розвитку систем доставки ліків з покращеними антимікробними властивостями та фармакокінетичною дією [13]. Ці біомедичні нанотехнологічні системи надзвичайно вдосконалюють терапевтичні ефекти звичайних ліків і можуть гарантувати зміни ефективності наявних на сьогодні антибіотиків.

Серед широкого спектру наноплатформ, одним із найбільш перспективних підходів до доставки досліджуваних антибіотиків є ліпосоми. Останні вдосконалення ліпосомальних структур дозволили розробити потенційні платформи доставки антибіотиків, які могли б виправити критичні проблеми в лікуванні інфекційних хворіб. Як було сказано раніше, ліпосоми мають ряд переваг як носіїв, зокрема, і для антибіотиків, що сприяє подоланню проблем, пов'язаних або з ефективністю введеного препарату, або з відбором резистентних штамів. Кілька досліджень показали, що ліпосомальна інкапсуляція сприяє стабільності та безпечності антибіотиків, створюючи більш відповідні фармакокінетичні та фармакодинамічні структури, за рахунок подовження часу циркуляції в кровообігу, уможливаючи специфічне націлювання на місця інфікування різними способами дії та введення препарату [14]. Такі антибіотичні ліки для максимального ефекту можна вводити внутрішньовенно, трансдермально, орально, назально та шляхом інгаляції.

Головною перевагою включення антибіотиків у ліпосоми є можливість регулювати вивільнення захопленого антибіотика. Залежно від їх складу і наявності специфічних стимулюючих факторів, таких як рН або тепло, ліпосоми можна сконструювати таким чином, що вони розпадуться і згодом вивільнять включені ліки наперед і запланованим контрольованим чином [15]. Таке транспортування може відбуватися лише в місці інфікування, без передчасного вивільнення під час циркуляції в крові або бути збереженим протягом певного часу, що дозволяє зменшити частоту дозування та, як наслідок, токсичність та негативний вплив антибіотиків на організм загалом. [16].

Крім того, антибіотики, інкапсульовані в ліпосоми, змогли знешкодити



бактерії, завдяки стійкості до ферментативного гідролізу. Хоча ця стратегія була менш досліджена, Науккію та інші продемонстрували, що інкапсуляція піперациліну в ліпосомах приготованих з фосфатидилхоліном і холестеролом змогла захистити антибіотик проти гідролізу стафілококових  $\beta$ -лактамаз, таким чином зберігаючи свою антибактеріальну дію [17]. Розробка інкапсульованих у ліпосомах антибіотиків зі специфічними можливостями обходити ферментативний розпад є цікавою властивістю, яку слід особливо вивчати у боротьбі проти кишкових паличок, оскільки їх механізми резистентності найчастіше ферментативний.

У XXI столітті перед вченими постала проблема виготовлення вакцини проти Covid-19. Було висловлено припущення, що, використовуючи встановлені методи, невеликий шматочок так званого спайкового білка коронавірусу, введений людям у формі мРНК, може підвищити імунітет, у свою чергу вбиваючи або інактивуєючи вторгнення коронавірусу. Однак, на жаль, мРНК виявилася надто вразливою, щоб вижити в організмі достатньо довго після ін'єкції для вироблення спайкового білка та імунної відповіді на нього. Саме тоді було запропоновано використати ліпосоми для виготовлення вакцини. Тоді відбуватиметься приблизно така ж реакція, як і при введенні вакцини від вірусів, які існували ще до коронавірусу.

Фактично, вакцинальну мРНК на основі ліпосом анти-COVID-19 створили компанії Pfizer/BioNTech і Moderna вже введено в усьому світі мільонам людей. Обидві вищевказані вакцини, розроблені протягом останніх двох-трьох років, складаються з компонентів, які підтримують стабільність ліпосом в крові та сприяють імунній відповіді. Компоненти включають дистеароїл фосфатидилхолін (ліпід, який забезпечує ліпосомальний подвійний шар і, отже, основа ліпосомної ад'ювантності), холестерин (який сприяє стабільності ліпосомальної мембрани у крові), а також катіонний або іонізований ліпід, що сприяє покращенню ліпосомальної ад'ювантності [18].

Таким чином, мРНК, що кодує протеїновий шар коронавірусу, потрапить у ліпосоми, які призначені для того, щоб залишатися стабільними в циркулюючій крові доти, поки вони поглинаються фагоцитуючими клітинами організму шляхом ендоцитозу [19]. В цитозолі буде відбуватися дестабілізація ендосомальної мембрани, після чого шляхом дифузії ліпідів з ендосомального моношару, зверненого до цитоплазми, мРНК буде витіснена з комплексу і вивільнена в цитозоль. Потім мРНК, у свою чергу, буде сприйматися як чужорідний білок, який сприятиме імунній відповіді на нього, яка вб'є або дезактивує вторгнення вірусу. Механізм, за яким ліпосоми діють як імунологічний стимулятор імунної відповіді на чужорідний білок [20].

Протягом багатьох років хіміотерапія на основі традиційних протипухлинних препаратів продемонструвала позитивну клінічну ефективність. Однак ці молекули таких препаратів викликають серйозні побічні ефекти, пов'язані з їх широким і неспецифічним розподілом в організмі, що, як правило, призводить до обмеження дози або припинення лікування. Таким чином, щоб зменшити хіміотерапевтичну токсичність, деякі з цих препаратів були інкапсульовані в наночастинки, такі як ліпосоми.



Судини пухлин не мають щільних з'єднань між ендотеліальними клітинами, що призводить до неправильної форми кровоносних судин та їх негерметичності. Ці фактори дозволяють транспортувати частинки розміром до 300 нм з крові в ділянку пухлини і це разом із відсутністю належного лімфодренажу призводить до накопичення довгоциркулюючих ліпосом у пухлині [21].

Ефективність ліпосом як носіїв онкологічних ліків залежить від балансу між численними факторами, такими як стабільність у кровообігу, здатність доступу до необхідної ділянки та здатність вивільняти лікарський засіб у місці дії в пухлині. Для зіставлення властивостей препарату з властивостями ліпосомного носія необхідно враховувати кілька критеріїв: по-перше, препарат повинен продемонструвати активність проти обраного типу пухлини. Наприклад, антрацикліни та алкалоїди барвінку показали активність проти широкого спектру ракових захворювань [22]. По-друге, завантаження лікарського засобу в ліпосомальний носій має бути у допустимій кількості та ефективним. У носій має бути включено достатню кількість лікарського засобу, щоб забезпечити доставку фармакологічно активної дози з прийнятною кількістю ліпідів-носія. Використання методів активного завантаження збільшує як дозу, так і ефективність інкапсуляції [23]. По-третє, препарат повинен стабільно транспортуватися носієм у кровообіг, але вивільнятися з носія в місці пухлини з відповідною швидкістю. Фізико-хімічні властивості хіміотерапевтичного препарату, що вводиться в ліпосому, відіграють важливу роль у визначенні швидкості його вивільнення та ефективності.

Незважаючи на високий статус імуноліпосом у нанотехнологіях, існують інші важливі аспекти, які слід подолати. Основними проблемами є накопичення пухлиною ліпосом і підвищення внутрішньоклітинної біодоступності препарату. Адекватне клітинне поглинання, отримане в результаті «адресної взаємодії», а також специфічна доставка діючих речовин є важливими для досягнення оптимальних і ефективних рівнів препарату в пухлинних клітинах. Тому для клінічного застосування важливо продовжувати удосконалення та синтез нових ліпосом та препаратів до них.

Найпоширенішими стоматологічними захворюваннями останнім часом є карієс та захворювання пародонту (гінгівіт, парадонтит), саме тому розроблено чимало фармацевтичних лікарських препаратів, а також зубних паст та ополіскувачів для порожнини рота. Проте такі звичайні лікарські форми володіють низкою недоліків, наприклад, коротким часом утримання в ротовій порожнині внаслідок ковтання, слиновиділення, прийому їжі та напоїв, тертя об м'які тканини рота тощо. Використання ліпосом як стоматологічної системи доставки ліків є новим підходом, який може подолати цю проблему.

Різні ліпосомальні склади використовувалися як носії для доставки діючих речовин для пригнічення росту бактерій та інших шкідливих чинників. Експерименти довели, що ліпосоми адсорбуються на зубній емалі, інкапсулюються, що дає можливість залишатись там протягом певного часу. [24]. На додаток до здатності інкапсулювати активні інгредієнти препарату, наприклад, антибактеріальні засоби або реагенти проти зубного нальоту, які



впливають на прикріплення карієсочинних мікроорганізмів до емалі, ліпосоми можуть захистити емаль від пошкодження самі по собі, фізично покриваючи поверхні емалі. Початкова адсорбція бактерій на зубній емалі є основою для утворення зубного нальоту, який на більш пізніх і зрілих стадіях може призвести до захворювань, пов'язаних із нальотом, таких як карієс і пародонтос, як згадувалося раніше [25].

Через складний склад, слина впливатиме на будь-який чужорідний елемент, який потрапляє в ротову порожнину (і ліпосоми не виняток), викликаючи специфічні або неспецифічні взаємодії. Було проведено експерименти, які показали, що речовини слини можуть взаємодіяти з ліпосомальними композиціями по-різному. Тип і ступінь взаємодії залежать від різних структурних факторів ліпосом, таких як тип заряду (позитивний/негативний) і тип зарядженої групи. Позитивно заряджені ліпосоми, як заряджена група, не підходять для використання в ролі системи доставки ліків до ротової порожнини через реакції агрегації з компонентами слини. Реактивність негативно зарядженої групи навпаки якнайкраще взаємодії в середовищі ротової порожнини [26].

Зараз в активній фазі знаходяться дослідження щодо складу ліпосомальних лікарських засобів в стоматології, метою яких є удосконалення доступності та ефективності таких препаратів. Особливо увага акцентується на виготовленні зубних паст, кремів та ополіскувачів, а також розглядаються перспективи використання ліпосом у стоматологічній хірургії.

В сучасній медицині використання нанорозмірних транспортних систем в організмі набуває широкого застосування, оскільки має багато переваг, серед яких підвищена здатність до поглинання в середовище. Саме тому ліпосомальні препарати є досить популярними в галузі косметології, оскільки володіють високим захистом активних інгредієнтів препарату і їх полегшеним транспортуванням до шкіри. Абсолютно різноманітні за характеристиками наночастинки, зокрема, ліпосоми, використовуються в багатьох сферах косметики, таких як сонцезахисні засоби, засоби для волосся та засоби догляду за шкірою.

Ліпосоми можуть відігравати роль, як носіїв космецевтичних матеріалів, так і самих активних агентів. Коли шкіра уражена екземою або пошкоджена через брак вологи, порожні ліпосоми можуть сильно взаємодіяти з шкірними ліпідами, білками та вуглеводами, допомагаючи таким чином шкірі повернутися до нормального стану та змушуючи роговий шар правильно виконувати свою захисну функцію [27].

За даними американської медичної бібліотеки, найбільше нанотехнології використовують компанії: L'Oreal, Procter & Gamble, Henkel, Unilever, Kao Corp, Avon, Shiseido, Sesderma.

Нині можна знайти продукти, в яких всі активні інгредієнти вміщені в так звані «наноконтейнери» повністю. Якщо крем створений з використанням ліпосом, через роговий шар проникають від 90 до 100 % активних інгредієнтів, для порівняння – в інших засобах дана цифра може становити лише 10 %. Через дрібні розміри ліпосом, активні речовини можуть проникнути через нігтьову





пластину і навіть дістатися до ядра клітин глибоких шарів шкіри [28].

Серед найбільш розповсюджених засобів можна відзначити сироватку Intensive Repair Essence, EGIA, інтенсивно зволожувальний крем-гель для збезводненої шкіри Extended Thirst Relief, Clinique, ліпосомальна підтягувальна сироватка Daeses, Sesderma, зволожувальний засіб Hydra-Filler, Filorga.

Так звана «розумна косметика» діє по-принципу вищезгаданої адресної взаємодії. Оскільки фосфоліпіди в ліпосомі сприймаються клітинами шкіри як сумісні з власними молекули, вони отримують своєрідні сигнали від клітин, які потребують активних речовин найбільше і доставляють активну речовину препарату в першу чергу саме туди. Інгредієнти, зменшені до нанорозміру, легко взаємодіють з клітинами шкіри, в результаті чого запускаються механізми самовідновлення клітин та активізуються захисні властивості. [29].

Завершуючи огляд літератури щодо використання ліпосом у медичній практиці, зупинимось на їх перевагах та недоліках. Отже, до переваг використання ліпосом у медицині можна віднести їх здатність підвищувати ефективність дії активних речовин препарату, стійкість до зовнішніх подразників, завдяки можливості інкапсулюватися, «адресну взаємодію», зниження впливу токсичних складових препарату на організм та їх нетоксичність, гнучкість, біосумісність і здатність до повного біорозкладу та неімуногенною дією для будь-якого способу введення.

Щодо недоліків, то необхідно зазначити, що у ліпосом короткий період напіввиведення, низька розчинність за звичайних умов, короткий термін зберігання через реакцію окиснення і гідролізу фосфоліпід, небажаний витік і злиття інкапсульованого препарату/молекул під час транспортування

### **Висновок**

1. Ліпосоми успішно використовуються як ефективна система доставки ліків при різних захворюваннях, починаючи від лікування онкології і закінчуючи використанням у сучасній косметології.

2. Ліпосоми дають можливість здійснювати контрольований транспорт активних речовин, зменшуючи їх побічну дію і токсичність для організму, що є незамінним аспектом у розвитку сучасної фармації та медицини загалом.

3. Критичною проблемою ліпосом є їх фізична та хімічна стабільність.

### **Перелік бібліографічних посилань**

1. Овчинников Ю. Биоорганическая химия. Просвещение / Ю. Овчинников. – Москва : [б. в.], 1987. – 815 с.

2. Остапченко Л. І. Біологічні мембрани: методи дослідження структури та функцій. / Л. І. Остапченко. – Київ : Київ. ун-т, 2006. – 215 с.

3. El Maghraby G. M. Liposomes and skin: From drug delivery to model membranes [Electronic resource] / G. M. El Maghraby, B. W. Barry, A. C. Williams // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2008. – Vol. 34, no. 4-5. – P. 203–222. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2008.05.002>

4. Liposome: classification, preparation, and applications [Electronic resource] / Abolfazl Akbarzadeh [et al.] // Nanoscale Research Letters. – 2013. – Vol. 8, no. 1. <https://doi.org/10.1186/1556-276x-8-102>



5. Григор'єва Г. Реальна нанофармакологія: становлення, міфи та ліпософомакологія. / Г. Григор'єва // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – Т. 5, № 4. – С. 83–98.

6. Чекман І. С. Наночастинки у лікарських формах: аспекти фармакології та фармвцевтичної технології / І. С. Чекман, Ж. М. Польова, А. І. Гребенюк // Факмакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – Т. 1, № 26. – С. 3–10.

7. Чекман І. С. Наномедицина, нанофармакологія: фармакотерапевтичний аспект / І. С. Чекман, М. Задорожній // Галицький лікарський вісник. – 2011. – № 2. – С. 159–165.

8. Dapergolas G. Penetration of target areas in the rat by liposome-associated bleomycin, glucose oxidase and insulin [Electronic resource] / Gerry Dapergolas, E. Diane Neerunjun, Gregory Gregoriadis // FEBS Letters. – 1976. – Vol. 63, no. 2. – P. 235–239. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(76\)80102-0](https://doi.org/10.1016/0014-5793(76)80102-0)

9. Богданенко Е. В. Невирусный перенос генов in vivo в генной терапии / Е. В. Богданенко, Ю. В. Свиридов, А. А. Московцев // Вопросы медицинской химии. – 2000. – № 3. – С. 27–33.

10. Чекман І. С. Ліпосомальні форми лікарських засобів: від експерименту до клініки / І. С. Чекман, Л. В. Савченкова, Н. О. Горчакова // Журнал АМН України. – 2006. – Т. 4, № 12. – С. 653–667.

11. Рашке Т. Обзор современных методов инкапсулирования / Т. Рашке // Косметика и медицина. – 2003. – № 2. – С. 44–52.

12. Different methods to determine the encapsulation efficiency of protein in PLGA nanoparticles [Electronic resource] / Yousef Amini [et al.] // Bio-Medical Materials and Engineering. – 2017. – Vol. 28, no. 6. – P. 613–620. <https://doi.org/10.3233/bme-171705>

13. Development of Nanoparticles for Antimicrobial Drug Delivery [Electronic resource] / L. Zhang [et al.] // Current Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 17, no. 6. – P. 585–594. <https://doi.org/10.2174/092986710790416290>

14. Lipid-based nanosystems for targeting bone implant-associated infections: current approaches and future endeavors [Electronic resource] / Magda Ferreira [et al.] // Drug Delivery and Translational Research. – 2020. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00791-8>

15. Abu Lila A. S. Liposomal Delivery Systems: Design Optimization and Current Applications [Electronic resource] / Amr Selim Abu Lila, Tatsuhiro Ishida // Biological & Pharmaceutical Bulletin. – 2017. – Vol. 40, no. 1. – P. 1–10. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00624>

16. Drulis-Kawa Z. Liposomes as delivery systems for antibiotics [Electronic resource] / Zuzanna Drulis-Kawa, Agata Dorotkiewicz-Jach // International Journal of Pharmaceutics. – 2010. – Vol. 387, no. 1-2. – P. 187–198. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.11.033>

17. Enhanced liposome-mediated activity of piperacillin against staphylococci. [Electronic resource] / M. C. Nacucchio [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1985. – Vol. 27, no. 1. – P. 137–139. <https://doi.org/10.1128/aac.27.1.137>

18. Lipid Nanoparticles–From Liposomes to mRNA Vaccine Delivery, a



Landscape of Research Diversity and Advancement [Electronic resource] / Rumiana Tenchov [et al.] // ACS Nano. – 2021. <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c04996>

19. Gregoriadis G. Stability of liposomes invivo and invitro is promoted by their cholesterol content and the presence of blood cells [Electronic resource] / Gregory Gregoriadis, Christine Davis // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 1979. – Vol. 89, no. 4. – P. 1287–1293. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(79\)92148-x](https://doi.org/10.1016/0006-291x(79)92148-x)

20. Szoka F. C. How are Nucleic Acids Released in Cells from Cationic Lipid-Nucleic Acid Complexes? [Electronic resource] / Francis C. Szoka, Yuhong Xu, Olivier Zelphati // Journal of Liposome Research. – 1996. – Vol. 6, no. 3. – P. 567–587. <https://doi.org/10.3109/08982109609031137>

21. Cellular uptake of liposomes targeted to intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on bronchial epithelial cells [Electronic resource] / E. Mastrobattista [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes. – 1999. – Vol. 1419, no. 2. – P. 353–363. [https://doi.org/10.1016/s0005-2736\(99\)00074-7](https://doi.org/10.1016/s0005-2736(99)00074-7)

22. Liposome-encapsulated vincristine, vinblastine and vinorelbine: A comparative study of drug loading and retention [Electronic resource] / Igor V. Zhigaltsev [et al.] // Journal of Controlled Release. – 2005. – Vol. 104, no. 1. – P. 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.01.010>

23. Liposome drugs' loading efficiency: A working model based on loading conditions and drug's physicochemical properties [Electronic resource] / Daniel Zucker [et al.] // Journal of Controlled Release. – 2009. – Vol. 139, no. 1. – P. 73–80. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.05.036>

24. Frank J. Saliva and dental caries / J. Frank // Dental Clinics of North America. – 1999. – Vol. 4, no. 43. – P. 579–597.

25. Transmission electron microscopy of human saliva [Electronic resource] / Morten Rykke [et al.] // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 1997. – Vol. 9, no. 5. – P. 257–267. [https://doi.org/10.1016/s0927-7765\(97\)00031-3](https://doi.org/10.1016/s0927-7765(97)00031-3)

26. The potential of liposomes as dental drug delivery systems [Electronic resource] / Sanko Nguyen [et al.] // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2011. – Vol. 77, no. 1. – P. 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.09.010>

27. Use nano stability of liposomes in dermatological preparations / C. Nastruzzi [et al.] // J Appl Cosmetol. – 1993. – No. 11. – P. 77–91.

28. Patravale V. B. Novel cosmetic delivery systems: an application update [Electronic resource] / V. B. Patravale, S. D. Mandawgade // International Journal of Cosmetic Science. – 2008. – Vol. 30, no. 1. – P. 19–33. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2008.00416.x>

29. Raun-Falco O. Liposome Dermatics: Griesbach Conference / O. Raun-Falco, H. Korting, H. Maibach // Springer Science and Business Media. – 2012.

## References

1. Ovchinnikov YuA. [Bioorganic chemistry]. Prosvechenie. 1987: 731.
2. Ostapchenko LI. Biological membranes: methods of structure and function research [Біологічні мембрани: методи дослідження структури та функцій] Kyiv: Kyiv University,



2006. Ukrainian.

3. Barry BW. Liposomes and skin: From drug delivery to model membranes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008; 34:203–222. doi: 10.1016/j.ejps.2008.05.002.

4. Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Research Letters*. 2013; 8: 1.

5. Grigorieva HS. [Real nanopharmacology: formation, myths and liposomopharmacology]. *Farmakologia ta likarska toksikologia*. 2008; 4(5): 83 – 98. Ukrainian.

6. Chekman IS, Poleva ZhM, Grebenyuk AI. [Nanoparticles in medicinal forms: aspects of pharmacology and pharmaceutical technology]. *Pharmacologia i medicyna toxicologia*. 2012; 1(26): 3 - 10. Ukrainian.

7. Chekman IS, Zadorozhnyi MI. [Nanomedicine, nanopharmacology: pharmacotherapeutic aspect]. *Galitzkiy likarskiy visnik*. 2011; 2: 159 -165. Ukrainian.

8. Dapergolas G, Neerunjun ED., Gregoriadis G. Penetration of target areas in the rat by liposome – associated bleomycin, glucose oxidase and insulin. *FEBS Lett*. 1976;63: 235–239. doi: 10.1016/0014-5793(76)80102-0.

9. Bogdanenko EV, Sviridov YuV, Moskovtsev AA. and others. [Non-viral gene transfer in vivo in gene therapy]. *Voprosi medisinskoy himii*. 2000; 3: 27–33.

10. Chekman IS, Savchenkova LV, Gorchakova NO. [Liposomal forms of medicines: from experiment to clinic]. *Jurnal AMN Ukraina*. 2006; 4(12): 653–667. Ukrainian.

11. Rashke T. [Review of modern methods of encapsulation]. *Cosmetica i medicina*. 2003; 2: 44–52.

12. Amini Y, Amel S, Jamehdar, Sadri K, Zare S, Musavi D, Tafaghodi M. Different methods to determine the encapsulation efficiency of protein in PLGA nanoparticles *Biomed. Mater. Eng*. 2017;28: 613-620. doi: 10.3233/BME-171705.

13. Zhang L, Pornpattananangku D, Hu CMJ, Huang CM. Development of Nanoparticles for Antimicrobial Drug Delivery. *Curr. Med. Chem*. 2010; 17:585–594. doi: 10.2174/092986710790416290.

14. Ferreira M, Aguiar S, Bettencourt A, Gaspar MM. Lipid-Based Nanosystems for Targeting Bone Implant-Associated Infections: Current Approaches and Future Endeavors. *Drug Deliv. Transl*. 2021;11(1):72-85. doi: 10.1007/s13346-020-00791-8.

15. Abu Lila, Ishida AS Liposomal Delivery Systems: Design Optimization and Current Applications. *Biol. Pharm. Bull*. 2017; 40: 1–10. doi: 10.1248/bpb.b16-00624.

16. Drulis-Kawa Z, Dorotkiewicz-Jach A. Liposomes as Delivery Systems for Antibiotics. *Int. J. Pharm*. 2010;87:187–198. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.11.033.

17. Nacucchio MC, Bellora MJ, Sordelli DO, D'Aquino M. Enhanced Liposome-Mediated Activity of Piperacillin against Staphylococci. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1985;27:137–139. doi: 10.1128/AAC.27.1.137.

18. Tenchov R, Bird R, Curtze AE, Zhou Q. Lipid nanoparticles-from liposomes to mRNA vaccine delivery, a landscape of research diversity and advancement. *ACS Nano*. 2021;15(11). <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c04996>.

19. Gregoriadis G, Ryman BE. *Biochem J*. 1972;129 (1):123-133.

20. Szoka FC, Xu Y, Zelphati O. How are nucleic acids released in cells from cationic lipid-nucleic acid complexes. *Adv Drug Deliver Rev*. 1997; 24 (2-3):291.

21. Mastrobattista E. and an. Cellular uptake of liposomes targeted to intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on bronchial epithelial cells. *Biochim. Biophys. Acta*. 1999;1419(2):353-63. doi: 10.1016/s0005-2736(99)00074-7.

22. Zhigaltsev IV, Maurer N, Akhong, QF, Leone R, Leng E, Wang J, Semple, SC, Cullis PR. Liposome-encapsulated vincristine, vinblastine and vinorelbine: A comparative study of drug loading and retention. *J. Control. Release*. 2005;104:103–111. doi: 10.1016/j.jconrel.2005.01.010.

23. Zucker D, Marcus D, Barenholz Y, Goldblum A. Liposome drugs' loading efficiency: A working model based on loading conditions and drug's physicochemical properties. *J. Control. Release*. 2009;139:73–80. doi: 10.1016/j.jconrel.2009.05.036.



24. Frank J. Saliva and dental caries. *Dental Clinics of North America*. 1999;43 (4):579-597.
25. Rykke M. Transmission electron microscopy of human saliva. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 1997;9 (5): 257-267.
26. Nguyen S, Hiorth M, Rykke M. The potential of liposomes as dental drug delivery systems. *European Journal of Pharmacy and Biopharmaceutics*. 2011;77 (1):75-83. doi: 10.1016/j.ejpb.2010.09.010.
27. Nastruzzi C, Esposito E, Menegatti E, Walde P. Use and stability of liposomes in dermatological preparations. *J Appl Cosmetol*. 1993;11:77-91.
28. Patravale VB, Mandawgade SD. Novel cosmetic delivery systems: an application update. *Int J Cosmet Sci*. 2008;30 (1):19-33. doi: 10.1111/j.1468-2494.2008.00416.x.
29. Raun-Falco O, Korting HC, Maibach HI. *Liposome Dermatics: Griesbach Conference*. Springer Science and Business Media. 2012.

**Abstract.** *The high efficiency of the use of liposomal structures as alternative carriers of antibiotics in the so-called era of resistance and emergence of new strains and in the treatment of a wide range of periodontal and skin diseases has been proven. It is shown that there is a positive effect of the interaction of liposomal drugs on cancer tumors and the successful creation by scientists of a vaccine against COVID-19 as a result of inserting mRNA into the cavities of liposomes. Part of the material is devoted to the nature and methods of introducing liposomes into the body. Thus, when the drug is administered orally, liposomes are destroyed in the digestive tract at low pH values and the action of bile salts. The introduction of the drug into the blood leads to the capture of particles by macrophages of the liver and spleen and some formative elements of the blood. After subcutaneous administration, a significant amount of liposomes is deposited at the injection site and is transported mainly by lymph, therefore, such administration of drugs is the most effective way of delivering them to the right place with the help of lymph nodes. When administered intramuscularly, liposomes can create a specific drug depot at the injection site.*

**Key words:** *liposomes, nanobiotics, oncology, stomatology, cosmetology, vaccines, ointments, emulsions.*