

ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ ГИБРИДНЫЕ КРЕМНИЙ-ОРГАНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

З.Г. Дениева, У.А. Буданова, Ю.Л. Себякин

Одной из важнейших задач, стоящих перед фармакологией, является создание таких систем, которые позволили бы свести к минимуму вред, причиняемый терапевтическими препаратами. Одним из способов преодоления подобных проблем является создание систем доставки лекарственных веществ. Большое внимание привлекают липосомальные формы транспортных систем. Они интересны тем, что состоят из природных компонентов, которые могут минимизировать токсичность по отношению к организму человека. Однако, одним из ограничений, препятствующих широкому применению липосом, является их недостаточная стабильность в физиологических условиях. Такое свойство может привести к тому, что лекарственный препарат высвободится из транспортной системы до достижения требуемых клеток или тканей, а значит, нанесет вред здоровым клеткам. Проблему стабильности могут решить системы, называемые керасомами. Это наноразмерные агрегаты сферической формы, состоящие, как и липосомы, из липидного бислоя, но их поверхность модифицирована кремниевой полимерной сетью. Среди неорганических материалов кремний - отличный выбор для формирования поверхностного каркаса гидрофильной природы с высокой химической стойкостью, оптической прозрачностью и низкой физиологической токсичностью. Не менее важен тот факт, что керасомы способны инкапсулировать широкий спектр молекул лекарственных средств. Водорастворимые лекарственные средства встраиваются во внутреннее пространство везикул, а жирорастворимые – в бислойную липидную мембрану. Таким образом, керасомы актуальны в качестве средств доставки лекарственных веществ. В обзоре представлены основные методы синтеза керасоμοобразующих липидов для создания стабильных систем керасом. Рассмотрены различные подходы формирования силоксановой сети на их поверхности. Приведены варианты модификаций керасоμοобразующих липидов и области применения керасом, главным образом, системная доставка различных лекарственных препаратов в клетки-мишени, трансфекция генетического материала, агенты для визуализации и диагностики заболеваний при помощи магнитно-резонансной терапии, а также фотодинамической терапии.

Ключевые слова: керасомы, керасоμοобразующий липид, средства доставки лекарственных препаратов, липосомы

LIPOSOMAL HYBRID SILICON - ORGANIC MEANS OF DELIVERY OF MEDICINAL PREPARATIONS

Z.G. Denieva, U.A. Budanova, Yu.L. Sebyakin

Nowadays, chemotherapy is an important mean for cancer treatment. Despite many benefits, patients receiving anticancer drugs often suffer unfavorable side effects due to the non-specific toxicity of anticancer drugs. Most anticancer drugs can kill cancer cells with non-selective killing of the normal human cells, which brings great pains to patients. One of the most important tasks facing pharmacology is the creation of such systems that would minimize the harm caused by therapeutic drugs. One way to overcome these problems is to create drug delivery systems. Much attention is attracted the liposomes as delivery systems. They consist of natural components that can minimize toxicity in relation to the human body, so liposomes are interest to study. However, one of the limitations preventing the wide use of liposomes is their insufficient stability under physiological conditions. This property can lead to the fact that the drug will be released from the delivery system until the desired cells or tissues are reached, which means that it damages healthy cells. The problem of stability can be solved by systems called cerasomes. These are nanosized spherical particles consisting of the lipid bilayer as well as liposomes, but their surface is modified by a silicon polymer network. Liposomal nano hybrid cerasomes have been developed based on organoalkoxysilane through a sol-gel reaction in combination with self-assembly process. Among inorganic

materials, silicon is an excellent choice to form hydrophilic surface shell due to its high chemical resistance, optical transparency and low physiological toxicity. In addition, cerasomes have better biocompatibility than silicon nanoparticles that have a similar size. They are inert and exhibit less cytotoxicity. Cerasomes are very convenient to store for a certain time due to their physical and chemical properties. Equally important is the fact that cerasomes are capable of encapsulate a wide range of drug molecules. Water-soluble drugs are built into the internal field of the vesicles, and hydrophobic drugs are built into the bilayer lipid membrane. So cerasomes can solve many problems associated with drug molecules like low drug solubility, fast clearance rates, non-specific toxicity, thereby enhancing therapeutic efficiency and reducing side effects. Also, various functional molecules can be included to cerasomes that show thermo-, light-, pH- or multi sensitive properties by chemical conjugation with different molecules in order to modulate the release behavior of the drug. Therefore, cerasomes, serving as delivery carriers, possess great potential for clinical applications due to their unique advantages. This review will summarize the progress of liposomal nano-hybrid cerasomes and their applications as drug nanocarriers, transfection of gene materials, systems for visualization and diagnosis of diseases using MRI and PDT. It presents some methods of the synthesis of cerasome-forming lipids to create stable systems of cerasomes. Various approaches of the formation of a siloxane network on their surface are considered. Various variants of modifications of cerasome-forming lipids are presented.

Key words: cerasomes, cerasome-forming lipid, drug delivery, liposomes



Зарет Гезимахаевна Дениева*
Zaret G. Denieva*



Ульяна Александровна Буданова
Ul'yana A. Budanova



Юрий Львович Себякин
Yuri L. Sebyakin

Область научных интересов / Research Interests:

Разработка и синтез керасомообразующих и катионных амфифилов на основе природных компонентов. Липосомальные и керасомальные системы доставки биологически активных веществ в клетки.

Development and synthesis of cerasoma-forming and cationic amphiphiles based on natural components. Liposomal and cerasomal delivery systems of biologically active substances into cells.

E-mail: zaret03@mail.ru*

Синтез амфифильных производных аминокислот и пептидов. Разработка систем доставки биологически активных веществ к клеткам-мишеням на основе липосом и керасом. Исследование агентов трансфекции.

Synthesis of amphiphilic derivatives of amino acids and peptides. Development of delivery systems of biologically active substances to target cells based on liposomes and cerasomes. The investigation of transfection agents.

E-mail: c-221@yandex.ru

Разработка схем синтеза и получение амфифильных пептидов-миметиков с антибактериальной активностью и липосомальных транспортных систем на их основе.

Development of synthesis schemes and production of amphiphilic mimetic peptides with antibacterial activity and liposomal delivery systems based on them.

E-mail: c-221@yandex.ru

Кафедра химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского, МИРЭА - Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), пр. Вернадского, 86, Москва, Российская Федерация, 119571

Preobrazhensky N.A. Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, MIREA - Russian Technological University (Lomonosov M.V. Institute of Fine Chemical Technologies), Vernadskiy ave., 86, Moscow, 119571, Russia

Для цитирования:

Дениева З.Г., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Липосомальные гибридные кремний-органические средства доставки лекарственных препаратов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2019. Т. 62. Вып. 5. С. 14–23

For citation:

Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. Liposomal hybrid silicon - organic means of delivery of medicinal preparations. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2019. V. 62. N 5. P. 14–23

В настоящее время химиотерапия является важным средством лечения социально значимых заболеваний [1]. Большинство лекарственных препаратов не имеют селективного действия, тем самым они губительны и для здоровых клеток человека. Чтобы решить проблему токсичности, были разработаны системы доставки лекарственных средств с использованием нанотехнологии [2-4].

Среди таких систем особый интерес представляют липидные агрегаты из-за их биосовместимости, разлагаемости и способности инкапсулировать различные лекарственные вещества [5]. Разработан новый тип органо-неорганических бислойных везикул, называемых керасомами [6]. Это коллоидные частицы, имеющие полиорганосилоксановую сеть на поверхности, которая придает им гораздо более высокую морфологическую стабильность, чем у обычных фосфолипидных липосом [7] (рис. 1). Кроме того, обладая лучшей биосовместимостью, чем кремниевые наночастицы, имеющие аналогичный размер, керасомы совмещают в себе преимущества как липосом, так и кремниевых наночастиц, и преодолевают их недостатки [8]. Не менее важен тот факт, что они способны инкапсулировать широкий спектр молекул

лекарственных средств и демонстрировать контролируемый профиль его высвобождения [9-11].

Керасомообразующий липид

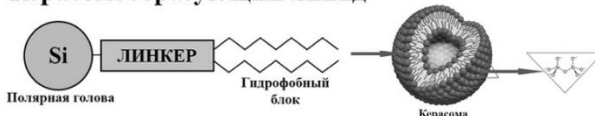


Рис. 1. Блок-схема керасомообразующего липида (КОЛ) и схематическое изображение керасом
 Fig. 1. Sketch of the cerasome-forming lipid (CFL) and a schematic illustration of cerasome

Синтезированы и описаны физико-химические свойства ряда керасомообразующих липидов (КОЛ), на основе которых далее формируются керасомы.

Одним из первых был получен КОЛ **1** путем простых реакций конденсации трех молекулярных блоков: дигексадециламина, янтарной кислоты и 3-аминопропилтриэтоксисилана (схема 1) [12].

Далее для исследования влияния липидоподобной структуры на стабильность, способность к загрузке лекарственного средства и механизма его высвобождения были разработаны схемы и синтезирована серия керасомообразующих липидов, различающихся числом триэтоксисилильных головных групп **2, 3** (схема 2, 3).

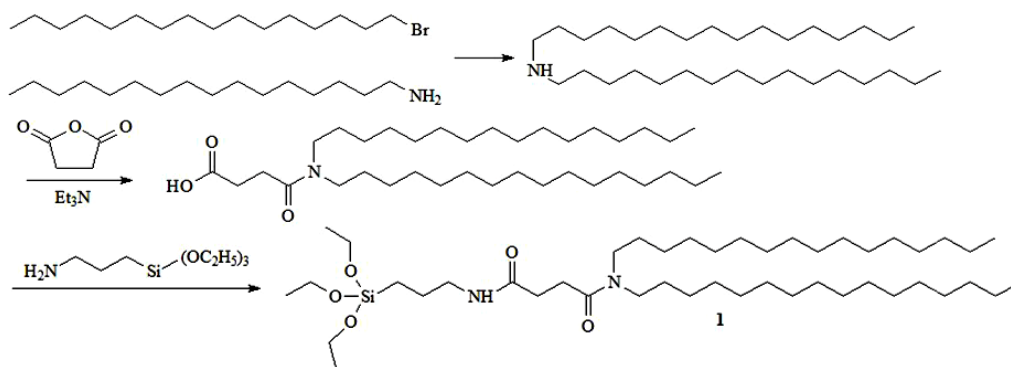


Схема 1
 Scheme 1

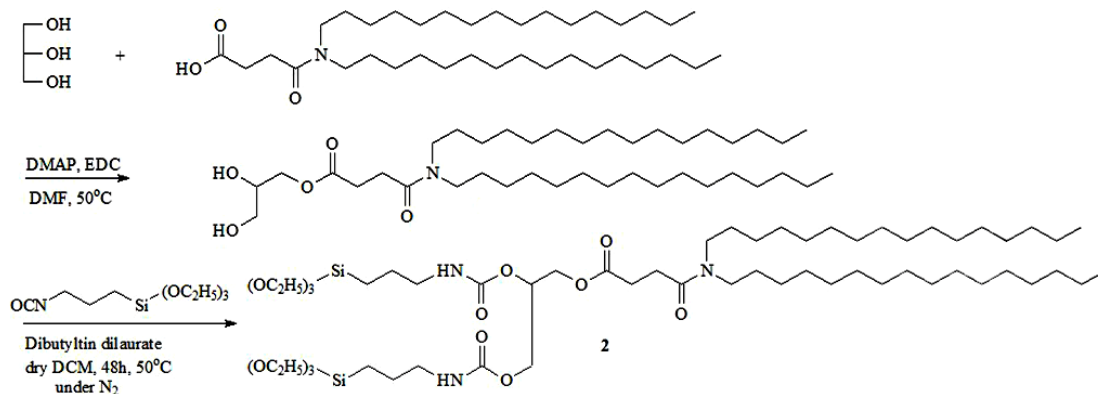
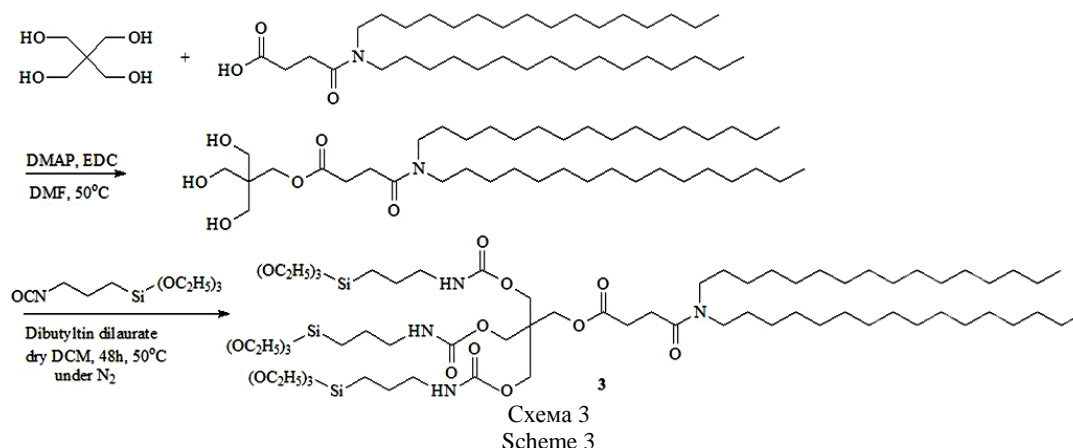


Схема 2
 Scheme 2



Результаты экспериментов показали, что количество силоксановых групп влияет на диаметр керасом: с увеличением их количества наблюдалось уменьшение диаметра. Это может быть связано с особенностями полимеризации силоксановой сети на поверхности, поскольку чем больше число триэтоксисилановых групп, тем выше степень полимеризации силоксановых головок, что приводит к более компактным везикулам. Эффективность захвата противоопухолевого препарата доксорубина (DOX) возрастала с увеличением количества кремниевых фрагментов ($1 < 2 < 3$) и составляла 32-45%. Это объясняется электростатическим взаимодействием между положительно заряженным DOX и отрицательно заряженными керасомами, что, таким образом, приводит к увеличению эффективности инкапсуляции водорастворимого препарата DOX [13]. Морфологическую стабильность керасом оценивали с помощью экспериментов, связанных с действием поверхностно-активного вещества Triton X-100 (TX-100). Когда к обычным липосомам, полученным из дистеароил-фосфатидилхолина (DSPC), добавляли почти пять эквивалентов TX-100, гидродинамический диаметр везикул резко уменьшался, что указывало на полное разрушение везикулярной структуры. Напротив, гидродинамические диаметры исследованных керасом практически не менялись даже в присутствии 30 эквивалентов Triton X-100 в течение 24 ч (рис. 2) [8].

При этом отмечается, что процедура приготовления керасом в определенной степени похожа на приготовление липосом из-за аналогичной структуры липидов [6, 14]. Правда, особое место занимает процесс полимеризации головных групп, т. е. золь-гель процесс. В ходе данного превращения триэтоксисилановая группа подвергается гидролизу, что приводит к образованию соответствующей амфифильной молекулы, способной самоорганизовываться, подобно липосомальной бислои-

ной мембране. Контроль скорости золь-гель реакции, особенно гидролиза, является важной частью получения керасом. Исследования данного явления показывают, что скорость процесса зависит от pH среды. В сильно кислых условиях (pH 1) скорость гидролиза и конденсации намного опережает образование везикул, вследствие чего наблюдается резкая агрегация исходного липида. В нейтральной среде гидролиз головной группы происходит слишком медленно, чтобы образовывать соответствующие агрегаты. Щелочная среда непригодна для приготовления керасом из-за гидролиза, протекающего неоднородно, в результате чего в растворе остаются масляные капли исходного КОЛ. Таким образом, оптимальными условиями для проведения процесса является pH 3.

При формировании керасом гидратированием тонкой пленки получают наилучшие результаты (стабильная дисперсия, частицы меньшего размера) [15].

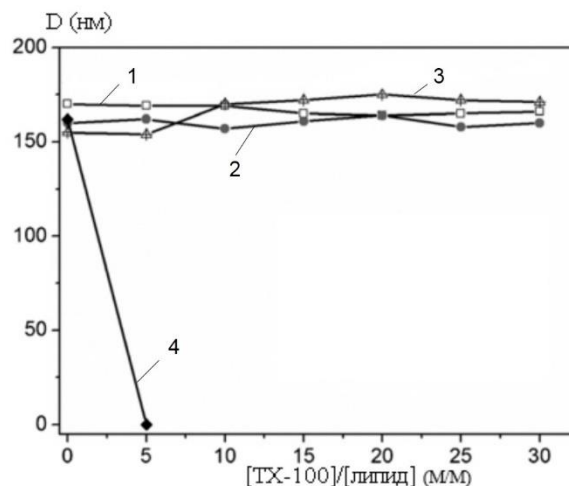


Рис. 2. Эффект действия Triton X-100 на гидродинамический диаметр керасом, полученных из КОЛ 1 (1), КОЛ 2 (2), КОЛ 3 (3) и DSPC липосомы (4) [8]

Fig. 2. Effect of addition of TX-100 on hydrodynamic diameter of the cerasomes prepared by CFL 1 (1), CFL 2 (2), CFL 3 (3) and the DSPC liposome (4) [8]

Электронные микрофотографии, полученные с помощью просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), свидетельствуют о том, что керасомы на основе КОЛ **1** имеют сферическую форму с размером около 200 нм [11].

Подтверждением гидролиза триэтоксисилильных групп в структуре КОЛ с последующим образованием полисилоксановой сети на поверхности везикул являются данные ИК-спектроскопии с Фурье-преобразованием. Полосы поглощения, приписываемые группам Si-O-Si и Si-OH, наблюдаются около 1100 и 920 см⁻¹, соответственно.

Другим методом доказательства является масс-спектрометрия MALDI-TOF. Керасомы разрушают этанолом, и по данным масс-спектра определяют величину олигомеров в составе силоксановой сети [16].

Одной из важных особенностей липосомальных наногибридных керасом является то, что в них могут быть включены лекарственные вещества различной природы (гидрофобные и гидрофильные препараты), а процесс высвобождения можно модулировать путем регулирования степени полимеризации и введения в состав керасомальных частиц дополнительных компонентов, например, фосфолипидов [17] или полимерных молекул.

Так, было предложено модифицировать поверхность керасом путем присоединения полимерных молекул с длинной гидрофильной цепью, на-

пример полиэтиленгликолем (ПЭГ) [18]. Такие ПЭГ-содержащие керасомы постепенно накапливаются в тех местах, где кровеносные сосуды были повреждены, обладали повышенной проницаемостью или вообще плохо развиты, что обычно характерно для опухолей, а также при инфекционных и воспалительных процессах.

Создание положительного заряда на керасомообразующем липиде способствует расширению областей применения керасом. Так, они являются не только средствами доставки лекарственных препаратов, но и агентами трансфекции нуклеиновых кислот в клетки. Под эти цели разработан КОЛ **4** (схема 4) [19].

Керасомы из **4** сохраняют целостность при комплексообразовании с плазмидной ДНК, а полученный в результате ДНК-комплекс имеет размер около 70 нм. Такая система демонстрирует замечательную эффективность трансфекции, включая высокую активность и биосовместимость. Стоит отметить, что именно наличие кремнийсодержащей сети на поверхности керасом позволяет минимизировать токсичность транспортной системы в целом.

Катионные керасомы успешно опосредуют трансфекцию в первичные нейроны и не оказывают неблагоприятного воздействия на рост аксонов [20].

Отмечается, что создание положительного заряда на керасоме позволяет доставлять гены более продуктивно, чем PolyFect, SuperFect и Metafectene.

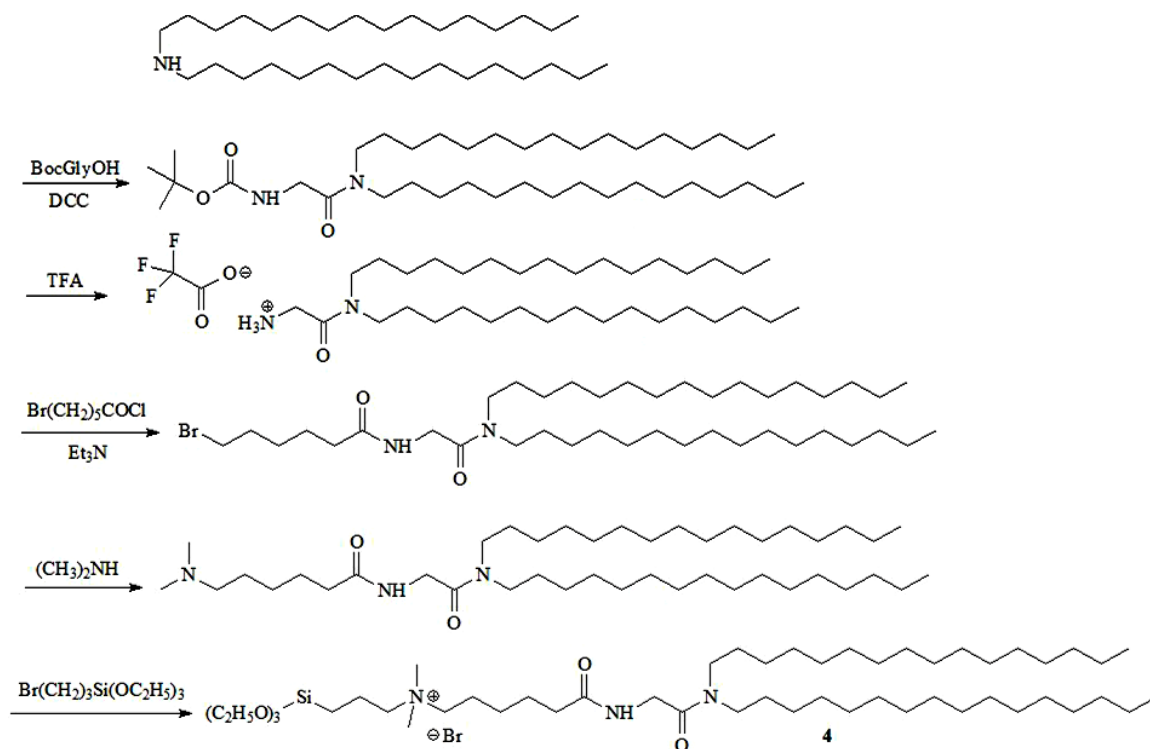
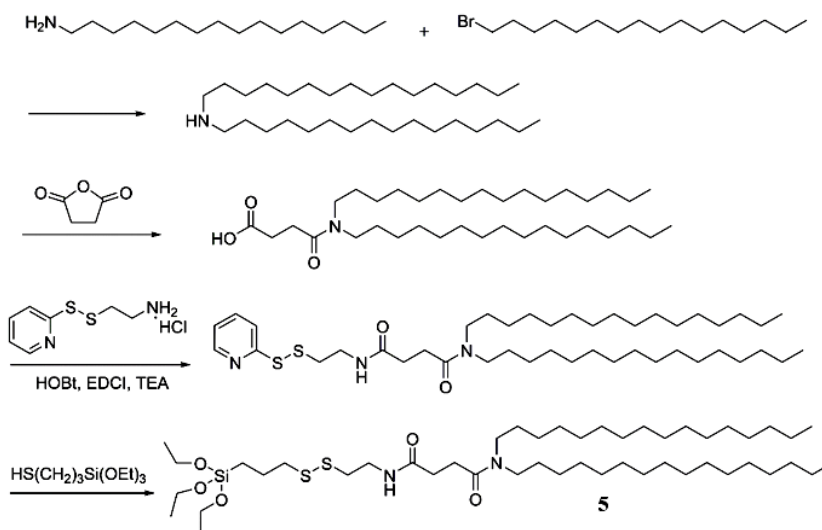


Схема 4
Scheme 4

Схема 5
Scheme 5

Это объясняется увеличением седиментации. Исследования *in vivo* показали, что органо-модифицированные керасомы имеют эффективность трансфекции, которая сравнима или превосходит эффективность, полученную с помощью вирусных носителей [21].

Керасомы могут быть использованы в качестве оптимального носителя серебряных наночастиц. Такие частицы, содержащие благородный металл, широко используются в качестве антимикробных, сверхпроводящих или биосенсорных материалов. Ag-содержащие керасомы решают проблему токсичности обычных серебряных наночастиц. При этом частицы хранятся в течение 4 мес. без каких-либо морфологических изменений [22].

Включение в структуру КОЛ **5** дисульфидной связи (схема 5), позволяет использовать его для получения керасом, реагирующих на редокс-потенциал [23]. При взаимодействии с глутатионом опухолевых клеток структура липидного бислоя подвергается разрыву дисульфидной связи, в результате чего высвобождается лекарственный препарат доксорубин.

Кроме того, керасомы, загруженные лекарственным средством, целесообразно совмещать с методами визуализации их распространения в организме. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является одним из мощнейших методов диагностики заболеваний. Разработаны керасомы, содержащие наночастицы железа в качестве контрастирующего агента МРТ, и противораковый лекарственный паклитаксел (ПТХ). Такие системы позволяют обнаруживать злокачественные новообразования на ранней стадии. Они получили название магнитные

керасомо-частицы [16]. Магнитные керасомо-частицы показали высокую стабильность при хранении в водной среде, пролонгированное высвобождение лекарственного препарата в организме, более высокую чувствительность при диагностике МРТ, а также положительные результаты при лечении лейкемии. Такие показатели делают их многообещающей платформой для одновременной химио- и магнитотерапии.

Включение в состав керасом природных фосфолипидов может улучшить их характеристики (высвобождение лекарственного средства, биосовместимость и др.). Синтезированы комбинированные керасомы, состоящие из простых КОЛ **1** и фосфолипидов, например, 1,2-дипальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфатидилхолина (DPPC), 1-пальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфатидилхолина (MSPC) и 1,2-дистеароил-*sn*-глицеро-3-фосфатидилэтанолламин-N-PEG2000 (DSPE-PEG2000) [17]. Такие системы могут достигать более высокой эффективности инкапсуляции и значения содержания загруженных лекарственных препаратов. Кроме того, они оптимизируют профиль контролируемого высвобождения, что приводит к значительному улучшению фармакокинетического профиля *in vivo*. Например, включение в состав дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC) позволяет создавать транспортные системы пролонгированного действия для доставки инсулина в клетки [8]. Сочетание таких керасом с методом высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU) лежит в основе нового способа лечения рака. С помощью этого метода можно быстро высвобождать высокие концентрации лекарственных препаратов в желаемых клетках и тканях, значительно повышая терапевтическую эф-

фективность и избегая повреждения здоровых областей, что имеет большой потенциал для эффективной таргетной терапии рака.

Модификация поверхности керасом трифосфонием (ТФФ) позволяет создавать системы для нацеленной доставки доксорубина (DOX) в митохондрии. ТФФ-функционализированные керасомы могут легко проникать в митохондриальную мембрану и накапливаться в матриксе благодаря противоположным зарядам между ТФФ и митохондриальной мембраной [24].

В последние годы разработано несколько новых типов керасом для решения различных прикладных задач. Получены керасомы на основе холестерилсукцинилсилана с чрезвычайно высокой стабильностью [25]. Они избирательно ингибируют пролиферацию клеток лейкемии, не повреждая нормальные клетки крови. Таким образом, подобные системы являются потенциальными носителями лекарственных препаратов для лечения лейкемии с максимальной эффективностью и минимальными побочными эффектами.

Включение в состав керасом наночастиц из железа и нанесение на поверхность наночастиц золота позволяет создавать многофункциональные системы, которые совмещают в себе направленную доставку с помощью магнитных керасомо-частиц, высвобождение лекарственного средства под действием света и изменения температуры. Они убивают раковые клетки с необычайно высокой эффективностью, демонстрируя большие перспективы их применения [26].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из методов терапии рака, но большинство фотосенсибилизаторов, используемых клинически, склонны к агрегации в водных растворах, что значительно снижает их эффективность. Чтобы решить эту проблему, синтезированы керасомальные фотосенсибилизаторы путем конъюгации порфиринов и керасом [27]. Расположение порфиринов в липидном бислое снижает вероятность их агрегации, а химическое связывание может предотвратить преждевременную утечку фотосенсибилизаторов во время циркуляции в русле крови, что значительно улучшает эффективность ФДТ. Кроме того, порфириновые двухслойные керасомы могут эффективно проникать в раковые клетки и проявляют значительную фототоксичность. Более важно то, что они способны инкапсулировать молекулы лекарственного средства во внутреннюю часть, следовательно, совмещают химиотерапию и ФДТ [28].

Недавно разработан новый тип органо-неорганических гибридных бицелл (NBs), содержащих смеси длинноцепочечных КОЛ 1 и короткоцепочечных фосфолипидов – 1,2-дигексаноил-sn-

глицеро-3-фосфатидилхолина (DHPC) в соотношении 7:2. Полиорганосилоксановая поверхность придает им высокую стабильность, при этом гибридные бицеллы способны инкапсулировать гидрофобные лекарственные средства, демонстрируют высокое поглощение клетками, термо- и pH-чувствительность [29-31]. Для модуляции скорости высвобождения лекарственного средства в состав бицеллы включают ПЭГ-фосфолипиды. Результаты проведенных исследований показывают, что такие системы могут выборочно накапливаться на участках опухоли с повышенной терапевтической эффективностью и минимальными побочными эффектами [32, 33]. Таким образом, эти многофункциональные агрегаты могут выступать в качестве перспективной платформы доставки лекарств для эффективной фототермической терапии и химиотерапии рака.

Для изучения соотношения структура соединения – биологические свойства, а также расширения «библиотеки» керасомообразующих липидов были созданы КОЛ на основе природных L-аминокислот и аминокислот. Синтез керасомообразующих амфифилов на основе дигексадецилового эфира L-аспарагиновой кислоты и получение устойчивых при хранении липидных дисперсий с фосфатидилхолином позволило изучить некоторые физико-химические свойства агрегатов, например стабильность при хранении и действии детергента Tween 80 [34], а также размер образуемых агрегатов [35].

Наряду с аминокислотами, диэтанолламин является перспективной основой для конструирования КОЛ. Так были получены и охарактеризованы новые кремний-органические липиды, различающиеся длиной и степенью насыщенности углеводородных цепей в гидрофобном блоке [36]. Важным этапом исследования является изучение способности инкапсулирования терапевтических препаратов керасомами. Результаты показали, что использование в качестве гидрофобного блока остатков олеиновой кислоты повышает эффективность захвата препарата. При этом комбинация насыщенной и ненасыщенной жирных кислот в составе гидрофобного домена позволяет достичь наилучших результатов.

Липосомальные формы лекарственных препаратов, например доксорубина, обладают рядом преимуществ по сравнению с применением традиционных лекарственных средств. В последние годы все чаще обсуждаются приемы повышения эффективности включения лекарственного соединения в транспортные системы и их стабилизации, а также механизмы их взаимодействия с клетками [37]. Подобные лекарственные средства могут быть рекомендованы в качестве перспективных хи-

миотерапевтических препаратов для лечения солидных опухолей, обладающих избирательным действием, большей эффективностью и меньшей токсичностью для здоровых клеток и тканей [38-40].

ВЫВОДЫ

Благодаря многим преимуществам, липосомальные гибридные керасомы достигли значительного прогресса в качестве носителей лекарственных препаратов в области медицины, особенно в диагностике и лечении рака. Крайне важно обеспечить высокую стабильность, медленные скорости высвобождения лекарственного средства из кера-

сом и поддержание его идеальной концентрации в желаемом участке организма. Для этого могут быть использованы внешние стимулы (например, pH, температура или свет). Кроме того, в настоящее время большинство исследований керасом сосредоточены на *in vitro*, в то время как исследования *in vivo* не так широко распространены. В дальнейшем следует систематически исследовать биосовместимость и фармакокинетическое поведение керасом *in vivo*.

Работа поддержана грантом Российского Фонда Фундаментальных исследований, грант РФФИ № 16-04-01010.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Kessler D.A., Austin R.H., Levine H.** Resistance to chemotherapy: patient variability and cellular heterogeneity. *Cancer Res.* 2014. V. 74. N 17. P. 4663-4670. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0118.
2. **Allen T.M., Cullis P.R.** Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science.* 2004. V. 303. N 5665. P. 1818-1822. DOI: 10.1126/science.1095833.
3. **Bamrungsap S., Zhao Z., Chen T., Wang L., Li C., Fu T., Tan W.** Nanotechnology in therapeutics: focus on nanoparticles as a drug delivery system. *Nanomed.* 2012. V. 7. P. 1253-1271. DOI: 10.2217/nnm.12.87.
4. **Bonifácio B.V., Silva P.B.D., Negri K.M.S., Bauab T.M., Chorilli M.** Nanotechnology-based drug delivery systems and herbal medicines: a review. *Int. J. Nanomed.* 2014. V. 9. N 1. P. 1-15. DOI: 10.2147/IJN.S52634.
5. **Lasic D.** Recent developments in medical applications of liposomes: sterically stabilized liposomes in cancer therapy and gene delivery in vivo. *J. Control. Rel.* 1997. V. 48. N 2-3. P. 203-222. DOI: 10.1016/S0168-3659(97)00045-X.
6. **Katagiri K., Ariga K., Kikuchi J.I.** Preparation of organic-inorganic hybrid vesicle "cerasome" derived from artificial lipid with alkoxyethyl head. *Chem. Lett.* 1999. V. 28. N 7. P. 661-662. DOI: 10.1246/cl.1999.661.
7. **Hashizume M., Kawanami S.I., Iwamoto S., Isomoto T., Kikuchi J.I.** Stable vesicular nanoparticle "cerasome" as an organic-inorganic hybrid formed with organoalkoxysilane lipids having a hydrogen-bonding unit. *Thin Solid Films.* 2003. V. 438-439. P. 20-26. DOI: 10.1016/S0040-6090(03)00745-4.
8. **Liang X., Li X., Jing L., Xue P., Jiang L., Ren Q., Dai Z.** Design and synthesis of lipidic organoalkoxysilanes for self-assembly of liposomal nanohybrid cerasomes with controlled drug release properties. *Chem. Eur. J.* 2013. V. 19. N 47. P. 16113-16121. DOI: 10.1002/chem.201302518.
9. **Katagiri K., Hamasaki R., Ariga K., Kikuchi J.I.** Preparation and surface modification of novel vesicular nano-particle "Cerasome" with liposomal bilayer and silicate surface. *Sol-Gel Sci. Technol.* 2003. V. 26. P. 393-396. DOI: 10.1023/A:1020781400998.
10. **Wang Y., Chen Y., Zhang M., Qu H., Zheng J., Pang Q., Yan X.** Safety evaluation of liposomal nanohybrid cerasomes and their application in the release of 10-hydroxycamptothecin. *RSC Adv.* 2016. V. 6. P. 16292-16300. DOI: 10.1039/C5RA20367H.
11. **Yue X., Jing Y., Dai Z.** Liposomal cerasome: a nanohybrid of liposome and silica. *Asia-Pac. J. Chem.* 2011. V. 6. P. 569-574. DOI: 10.1002/apj.592.
12. **Wang Y., Wang B., Song X., Wu H., Wang H., Liao H., Shen H., Li G., Ma H., Tan M.** Liposomal nanohybrid cerasomes for mitochondria-targeted drug delivery. *J. Mat. Chem. B.* 2015. V. 3. P. 7291-7299. DOI: 10.1039/C5TB01197C.

REFERENCES

1. **Kessler D.A., Austin R.H., Levine H.** Resistance to chemotherapy: patient variability and cellular heterogeneity. *Cancer Res.* 2014. V. 74. N 17. P. 4663-4670. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0118.
2. **Allen T.M., Cullis P.R.** Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science.* 2004. V. 303. N 5665. P. 1818-1822. DOI: 10.1126/science.1095833.
3. **Bamrungsap S., Zhao Z., Chen T., Wang L., Li C., Fu T., Tan W.** Nanotechnology in therapeutics: focus on nanoparticles as a drug delivery system. *Nanomed.* 2012. V. 7. P. 1253-1271. DOI: 10.2217/nnm.12.87.
4. **Bonifácio B.V., Silva P.B.D., Negri K.M.S., Bauab T.M., Chorilli M.** Nanotechnology-based drug delivery systems and herbal medicines: a review. *Int. J. Nanomed.* 2014. V. 9. N 1. P. 1-15. DOI: 10.2147/IJN.S52634.
5. **Lasic D.** Recent developments in medical applications of liposomes: sterically stabilized liposomes in cancer therapy and gene delivery in vivo. *J. Control. Rel.* 1997. V. 48. N 2-3. P. 203-222. DOI: 10.1016/S0168-3659(97)00045-X.
6. **Katagiri K., Ariga K., Kikuchi J.I.** Preparation of organic-inorganic hybrid vesicle "cerasome" derived from artificial lipid with alkoxyethyl head. *Chem. Lett.* 1999. V. 28. N 7. P. 661-662. DOI: 10.1246/cl.1999.661.
7. **Hashizume M., Kawanami S.I., Iwamoto S., Isomoto T., Kikuchi J.I.** Stable vesicular nanoparticle "cerasome" as an organic-inorganic hybrid formed with organoalkoxysilane lipids having a hydrogen-bonding unit. *Thin Solid Films.* 2003. V. 438-439. P. 20-26. DOI: 10.1016/S0040-6090(03)00745-4.
8. **Liang X., Li X., Jing L., Xue P., Jiang L., Ren Q., Dai Z.** Design and synthesis of lipidic organoalkoxysilanes for self-assembly of liposomal nanohybrid cerasomes with controlled drug release properties. *Chem. Eur. J.* 2013. V. 19. N 47. P. 16113-16121. DOI: 10.1002/chem.201302518.
9. **Katagiri K., Hamasaki R., Ariga K., Kikuchi J.I.** Preparation and surface modification of novel vesicular nano-particle "Cerasome" with liposomal bilayer and silicate surface. *Sol-Gel Sci. Technol.* 2003. V. 26. P. 393-396. DOI: 10.1023/A:1020781400998.
10. **Wang Y., Chen Y., Zhang M., Qu H., Zheng J., Pang Q., Yan X.** Safety evaluation of liposomal nanohybrid cerasomes and their application in the release of 10-hydroxycamptothecin. *RSC Adv.* 2016. V. 6. P. 16292-16300. DOI: 10.1039/C5RA20367H.
11. **Yue X., Jing Y., Dai Z.** Liposomal cerasome: a nanohybrid of liposome and silica. *Asia-Pac. J. Chem.* 2011. V. 6. P. 569-574. DOI: 10.1002/apj.592.

13. Hashizume M., Inoue H., Katagiri K., Ikeda A., Kikuchi J.I. Cerasome as an organic-inorganic nanohybrid: characterization of cerasome-forming lipids having a single or a dual trialkoxysilil head. *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 2004. V. 31. P. 99–102. DOI: 10.1023/B:JSST.0000047968.68111.dc.
14. Zhang C. Y., Cao Z., Zhu W. J., Liu J., Jiang Q., Shuai X.T. Highly uniform and stable cerasomal microcapsule with good biocompatibility for drug delivery. *Colloids Surf. B.* 2014. V. 116. P. 327–333. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2014.01.013.
15. Jin Y.S., Yue X.L., Zhang Q.Y., Wu X., Cao Z., Dai Z.F. Cerasomal doxorubicin with long-term storage stability and controllable sustained release. *Acta Biomater.* 2012. V. 8. P. 3372–3380. DOI: 10.1016/j.actbio.2012.05.022.
16. Cao Z., Zhu W., Wang W., Zhang C., Xu M., Liu J., Feng S-T., Jiang Q., Xie X. Stable cerasomes for simultaneous drug delivery and magnetic resonance imaging. *Int. J. Nanomed.* 2014. V. 9. N 2. P. 5103–5116. DOI: 10.2147/IJN.S66919.
17. Liang X., Gao J., Jiang L., Luo J., Jing L., Li X., Jin Y., Dai Z. Nanohybrid liposomal cerasomes with good physiological stability and rapid temperature responsiveness for high intensity focused ultrasound triggered local chemotherapy of cancer. *ACS Nano.* 2015. V. 9. N 2. P. 1280–1293. DOI: 10.1021/nn507482w.
18. Ye P., Zhang W., Yang T., Lu Y., Lu M., Gai Y., Ma X., Xiang G. Folate receptor-targeted liposomes enhanced the antitumor potency of imatinib through the combination of active targeting and molecular targeting. *Int. J. Nanomed.* 2014. V. 9. P. 2167–2178. DOI: 10.2147/IJN.S60178.
19. Katagiri K., Hashizume M., Ariga K., Terashima T., Kikuchi J.I. Preparation and characterization of a novel organic-inorganic nanohybrid “cerasome” formed with a liposomal membrane and silicate surface. *Chem. Eur. J.* 2007. V. 13. P. 5272–5281. DOI: 10.1002/chem.200700175.
20. Tahara K., Moriuchi T., Tsukui M., Hirota A., Maeno T., Toriyama M., Inagaki N., Kikuchi J.I. Ceramic coating of liposomal gene carrier for minimizing toxicity to primary hippocampal neurons. *Chem. Lett.* 2013. V. 42. N 10. P. 1265–1267. DOI: 10.1246/cl.130541.
21. Dharmalingam P., Rachamalla H., Lohchania B., Bandlamudi B., Thangavel S., Murugesan M.G., Banerjee R., Chaudhuri A., Voshavar C., Marepally S. Green transfection: cationic lipid nanocarrier system derivatized from vegetable fat, palmstearin enhances nucleic acid transfections. *ACS Omega.* 2017. V. 2. P. 7892–7903. DOI: 10.1021/acsomega.7b00935.
22. Li L., Zhou G., Cai J., Chen J., Wang P., Zhang T., Ji M., Gu N. Preparation and characterization of a novel nanocomposite: silver nanoparticles decorated cerasome. *Sol-Gel Sci. Technol.* 2014. V. 69. N 1. P. 199–206. DOI: 10.1007/s10971-013-3204-5.
23. Zhou G., Li L., Xing J., Jalde S., Li Y., Cai J., Chen J., Liu P., Gu N., Ji M. Redox responsive liposomal nanohybrid cerasomes for intracellular drug delivery. *J. Colloids Surf. B.* 2016. V. 148. P. 518–525. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.09.033.
24. Wang Y., Wang B., Liao H., Song X., Wu H., Wang H., Shen H., Ma X., Tan M.J. Liposomal nanohybrid cerasomes for mitochondria-targeted drug delivery. *Mater. Chem. B.* 2015. V. 3. P. 7291–7299. DOI: 10.1039/C5TB01197C.
25. Ma Y., Dai Z.F., Zha Z.B., Gao Y., Yue X. Selective antileukemia effect of stabilized nanohybrid vesicles based on cholesteryl succinyl silane. *Biomater.* 2011. V. 32. N 35. P. 9300–9307. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.08.043.
26. Ma Y., Liang X.L., Tong S., Bao G., Ren Q.S., Dai Z.F. Gold nanoshell nanomicelles for potential magnetic resonance imaging, Light-triggered drug release, and photothermal therapy. *Adv. Funct. Mater.* 2013. V. 23. N 7. P. 815–822. DOI: 10.1002/adfm.201201663.
12. Wang Y., Wang B., Song X., Wu H., Wang H., Liao H., Shen H., Li G., Ma H., Tan M. Liposomal nanohybrid cerasomes for mitochondria-targeted drug delivery. *J. Mat. Chem. B.* 2015. V. 3. P. 7291–7299. DOI: 10.1039/C5TB01197C.
13. Hashizume M., Inoue H., Katagiri K., Ikeda A., Kikuchi J.I. Cerasome as an organic-inorganic nanohybrid: characterization of cerasome-forming lipids having a single or a dual trialkoxysilil head. *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 2004. V. 31. P. 99–102. DOI: 10.1023/B:JSST.0000047968.68111.dc.
14. Zhang C. Y., Cao Z., Zhu W. J., Liu J., Jiang Q., Shuai X.T. Highly uniform and stable cerasomal microcapsule with good biocompatibility for drug delivery. *Colloids Surf. B.* 2014. V. 116. P. 327–333. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2014.01.013.
15. Jin Y.S., Yue X.L., Zhang Q.Y., Wu X., Cao Z., Dai Z.F. Cerasomal doxorubicin with long-term storage stability and controllable sustained release. *Acta Biomater.* 2012. V. 8. P. 3372–3380. DOI: 10.1016/j.actbio.2012.05.022.
16. Cao Z., Zhu W., Wang W., Zhang C., Xu M., Liu J., Feng S-T., Jiang Q., Xie X. Stable cerasomes for simultaneous drug delivery and magnetic resonance imaging. *Int. J. Nanomed.* 2014. V. 9. N 2. P. 5103–5116. DOI: 10.2147/IJN.S66919.
17. Liang X., Gao J., Jiang L., Luo J., Jing L., Li X., Jin Y., Dai Z. Nanohybrid liposomal cerasomes with good physiological stability and rapid temperature responsiveness for high intensity focused ultrasound triggered local chemotherapy of cancer. *ACS Nano.* 2015. V. 9. N 2. P. 1280–1293. DOI: 10.1021/nn507482w.
18. Ye P., Zhang W., Yang T., Lu Y., Lu M., Gai Y., Ma X., Xiang G. Folate receptor-targeted liposomes enhanced the antitumor potency of imatinib through the combination of active targeting and molecular targeting. *Int. J. Nanomed.* 2014. V. 9. P. 2167–2178. DOI: 10.2147/IJN.S60178.
19. Katagiri K., Hashizume M., Ariga K., Terashima T., Kikuchi J.I. Preparation and characterization of a novel organic-inorganic nanohybrid “cerasome” formed with a liposomal membrane and silicate surface. *Chem. Eur. J.* 2007. V. 13. P. 5272–5281. DOI: 10.1002/chem.200700175.
20. Tahara K., Moriuchi T., Tsukui M., Hirota A., Maeno T., Toriyama M., Inagaki N., Kikuchi J.I. Ceramic coating of liposomal gene carrier for minimizing toxicity to primary hippocampal neurons. *Chem. Lett.* 2013. V. 42. N 10. P. 1265–1267. DOI: 10.1246/cl.130541.
21. Dharmalingam P., Rachamalla H., Lohchania B., Bandlamudi B., Thangavel S., Murugesan M.G., Banerjee R., Chaudhuri A., Voshavar C., Marepally S. Green transfection: cationic lipid nanocarrier system derivatized from vegetable fat, palmstearin enhances nucleic acid transfections. *ACS Omega.* 2017. V. 2. P. 7892–7903. DOI: 10.1021/acsomega.7b00935.
22. Li L., Zhou G., Cai J., Chen J., Wang P., Zhang T., Ji M., Gu N. Preparation and characterization of a novel nanocomposite: silver nanoparticles decorated cerasome. *Sol-Gel Sci. Technol.* 2014. V. 69. N 1. P. 199–206. DOI: 10.1007/s10971-013-3204-5.
23. Zhou G., Li L., Xing J., Jalde S., Li Y., Cai J., Chen J., Liu P., Gu N., Ji M. Redox responsive liposomal nanohybrid cerasomes for intracellular drug delivery. *J. Colloids Surf. B.* 2016. V. 148. P. 518–525. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.09.033.
24. Wang Y., Wang B., Liao H., Song X., Wu H., Wang H., Shen H., Ma X., Tan M.J. Liposomal nanohybrid cerasomes for mitochondria-targeted drug delivery. *Mater. Chem. B.* 2015. V. 3. P. 7291–7299. DOI: 10.1039/C5TB01197C.
25. Ma Y., Dai Z.F., Zha Z.B., Gao Y., Yue X. Selective antileukemia effect of stabilized nanohybrid vesicles based on cholesteryl succinyl silane. *Biomater.* 2011. V. 32. N 35. P. 9300–9307. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.08.043.
26. Ma Y., Liang X.L., Tong S., Bao G., Ren Q.S., Dai Z.F. Gold nanoshell nanomicelles for potential magnetic resonance

27. **Liang X.L., Li X.D., Yue X.L., Dai Z.F.** Conjugation of porphyrin to nanohybrid cerasomes for photodynamic diagnosis and therapy of cancer. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2011. V. 50. P. 11622-11627. DOI: 10.1002/anie.201103557.
28. **Li S., Jiang J., Zhu S., Yan Y., Huang G., He D.** Progress of liposomal nanohybrid cerasomes as novel drug nanocarriers. *Gen. Chem.* 2017. V. 3. N 4. P. 194-201. DOI: 10.21127/yaoyigc20170013.
29. **Yasuhara K., Miki S., Nakazono H., Ohta A., Kikuchi J.I.** Synthesis of organic-inorganic hybrid bicelles-lipid bilayer nanodiscs encompassed by siloxane surfaces. *Chem. Commun.* 2011. V. 47. P. 4691-4693. DOI: 10.1039/c1cc10254k.
30. **Yasuhara K., Hayashi H., Kikuchi J.I.** Thermal stability of synthetic lipid bicelles encompassed by siloxane surfaces as organic-inorganic hybrid nanodiscs. *Chem. Lett.* 2012. V. 41. N 10. P. 1223-1225. DOI: 10.1246/cl.2012.1223.
31. **Lin L., Wang X., Guo Y., Ren K., Li X., Jing L., Yue X., Zhang Q., Dai Z.** Hybrid bicelles as a pH-sensitive nanocarrier for hydrophobic drug delivery. *RSC Adv.* 2016. V. 6. P. 79811-79821. DOI: 10.1039/c6ra18112k.
32. **Li L., Liang X., Xu Y., Yang Y., Li X., Dai Z.** Doxorubicin and indocyanine green loaded hybrid bicelles for fluorescence imaging guided synergetic chemo/photothermal therapy. *Bioconjug. Chem.* 2017. V. 28. N 9. P. 2410-2419. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.7b00407.
33. **Lin L., Wang X., Li X., Yang Y., Yue X., Zhang Q., Dai Z.** Modulating drug release rate from partially silica-coated bicellar nanodisc by incorporating PEGylated phospholipid. *Bioconjug. Chem.* 2016. V. 28. N 1. P. 53-63. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00508.
34. **Sarychev G.A., Mironova M.S., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L.** Stabilized phospholipid dispersions based on organosilicon amphiphiles. *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2017. V. 72. N 1. P. 38-41. DOI: 10.3103/S0027131417010126.
35. **Sarychev G.A., Mironova M.S., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L.** Design, synthesis and morphology of the organosiloxane hybrid particles based on L-aspartic acid derivatives. *Mend. Comm.* 2017. V. 27. N 2. P. 155-156. DOI: 10.1016/j.mencom.2017.03.016.
36. **Дениева З.Г., Себякин Ю.Л.** Получение и свойства новых керасоомобразующих липидов медицинского назначения на основе производных диэтанолamina. *Биофарм. журн.* 2018. Т. 10. № 4. С. 28-35
37. **Бушмакина И.М., Мартынова М.А., Князева Е.В.** XXI век: как изменились наши представления о липосомальных лекарственных средствах. *Хим.-фарм. журн.* 2015. Т. 49. № 2. С. 41-49.
38. **Тазина Е.В., Игнатьева Е.В., Полозкова А.П., Орлова О.Л., Оборотова Н.А.** Технология получения и анализ термозависимой липосомальной лекарственной формы доксорубина. *Хим.-фарм. журн.* 2008. Т. 42. № 12. С. 30-35.
39. **Тазина Е.В., Игнатьева Е.В., Полозкова А.П., Оборотова Н.А.** Качественный и количественный анализ термочувствительной липосомальной лекарственной формы доксорубина. *Хим.-фарм. журн.* 2012. Т. 46. № 1. С. 38-44.
40. **Балабанян В.Ю., Шоболов Д.Л., Швеи В.И., Краснопольский Ю.М.** Перспективы применения в клинической практике наноразмерных форм лекарственных препаратов. *Росс. хим. журн.* 2012. Т. 56. № 3-4. С. 11-33.
- imaging, Light-triggered drug release, and photothermal therapy. *Adv. Funct. Mater.* 2013. V. 23. N 7. P. 815-822. DOI: 10.1002/adfm.201201663.
27. **Liang X.L., Li X.D., Yue X.L., Dai Z.F.** Conjugation of porphyrin to nanohybrid cerasomes for photodynamic diagnosis and therapy of cancer. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2011. V. 50. P. 11622-11627. DOI: 10.1002/anie.201103557.
28. **Li S., Jiang J., Zhu S., Yan Y., Huang G., He D.** Progress of liposomal nanohybrid cerasomes as novel drug nanocarriers. *Gen. Chem.* 2017. V. 3. N 4. P. 194-201. DOI: 10.21127/yaoyigc20170013.
29. **Yasuhara K., Miki S., Nakazono H., Ohta A., Kikuchi J.I.** Synthesis of organic-inorganic hybrid bicelles-lipid bilayer nanodiscs encompassed by siloxane surfaces. *Chem. Commun.* 2011. V. 47. P. 4691-4693. DOI: 10.1039/c1cc10254k.
30. **Yasuhara K., Hayashi H., Kikuchi J.I.** Thermal stability of synthetic lipid bicelles encompassed by siloxane surfaces as organic-inorganic hybrid nanodiscs. *Chem. Lett.* 2012. V. 41. N 10. P. 1223-1225. DOI: 10.1246/cl.2012.1223.
31. **Lin L., Wang X., Guo Y., Ren K., Li X., Jing L., Yue X., Zhang Q., Dai Z.** Hybrid bicelles as a pH-sensitive nanocarrier for hydrophobic drug delivery. *RSC Adv.* 2016. V. 6. P. 79811-79821. DOI: 10.1039/c6ra18112k.
32. **Li L., Liang X., Xu Y., Yang Y., Li X., Dai Z.** Doxorubicin and indocyanine green loaded hybrid bicelles for fluorescence imaging guided synergetic chemo/photothermal therapy. *Bioconjug. Chem.* 2017. V. 28. N 9. P. 2410-2419. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.7b00407.
33. **Lin L., Wang X., Li X., Yang Y., Yue X., Zhang Q., Dai Z.** Modulating drug release rate from partially silica-coated bicellar nanodisc by incorporating PEGylated phospholipid. *Bioconjug. Chem.* 2016. V. 28. N 1. P. 53-63. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00508.
34. **Sarychev G.A., Mironova M.S., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L.** Stabilized phospholipid dispersions based on organosilicon amphiphiles. *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2017. V. 72. N 1. P. 38-41. DOI: 10.3103/S0027131417010126.
35. **Sarychev G.A., Mironova M.S., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L.** Design, synthesis and morphology of the organosiloxane hybrid particles based on L-aspartic acid derivatives. *Mend. Comm.* 2017. V. 27. N 2. P. 155-156. DOI: 10.1016/j.mencom.2017.03.016.
36. **Denieva, Z.G., Sebyakin, Yu.L.** Production and properties of new cerasome-forming lipids for medical purpose based on the derivatives of diethanolamine. *Biofarm.Zhurn.* 2018. V. 10. N 4. P. 28 - 35 (in Russian).
37. **Bushmakina I.M., Martynova M.A., Knyazeva E.V.** XXI Century: How our notions about liposomal drugs have been transformed. *Khim. Farm. Zhurn.* 2015. V. 49. N 2. P. 41-49 (in Russian).
38. **Tazina E.V., Ignatieva E.V., Polozkova A.P., Orlova O.L., Oborotova N.A.** Technology and analysis of thermosensitive liposomal preparation of doxorubicin. *Khim. Farm. Zhurn.* 2008. V. 42. N 12. P. 30-35 (in Russian).
39. **Tazina E.V., Ignatieva E.V., Polozkova A.P., Oborotova N.A.** Identification and assay of thermosensitive liposomes loaded with doxorubicin. *Khim. Farm. Zhurn.* 2012. V. 46. N 1. P. 38-44 (in Russian).
40. **Balabanian V.Yu., Sobolev D.L., Shvets V.I., Krasnopolsky Yu.M.** Prospects of application in clinical practice of nanoscale forms of drugs. *Ross. Khim. Zhurn.* 2012. V. 56. N 3-4. P. 11-33 (in Russian).

Поступила в редакцию (Received) 07.08.2018
Принята к опубликованию (Accepted) 10.04.2019