

Нанокапсулированные системы: перспективные биомедицинские инициативы в фармакологии

Г. Н. ГЕНАТУЛЛИНА, *А. Л. ЯСЕНЯВСКАЯ, А. А. ЦИБИЗОВА, М. А. САМОТРУЕВА

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Резюме

Важнейшим направлением современной фармакологии является исследование систем, используемых для контролируемой и целенаправленной адресной доставки лекарственных препаратов, которое реализуется путём создания нанокапсулированных форм, имеющих различную природу и химическое строение. Нанокапсулирование — перспективный метод создания инновационных лекарственных форм с пролонгированным действием, позволяющий расширить номенклатуру лекарственных средств и изменить подходы к лечению различных заболеваний, требующих длительной терапии. В данном обзоре представлена информация, освещающая наиболее перспективные классы наноразмерных носителей лекарственных средств, описаны технологические процессы их получения на основе липидов, полимеров и биodeградируемых минеральных веществ, а также приведены примеры использования в современной фармацевтической практике.

Ключевые слова: нанокапсулированные системы; направленная доставка; лекарственный препарат; нанофармакология

Для цитирования: Генатуллина Г. Н., Ясенявская А. Л., Цибизова А. А., Самотруева М. А. Нанокапсулированные системы: перспективные биомедицинские инициативы в фармакологии. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (3–4): 62–72. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-3-4-62-72>. EDN: GNCNIG.

Nanoencapsulated Systems: Promising Biomedical Initiatives in Pharmacology

GUZEL N. GENATULLINA, *ANNA L. YASENYAVSKAYA, ALEXANDRA A. TSIBIZOVA, MARINA A. SAMOTRUEVA

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract

The most important direction of modern pharmacology is the study of systems used for controlled and targeted delivery of medications, which is carried out by creating nanoencapsulated forms of different nature and chemical structure. Nanoencapsulation is a promising method for creating innovative dosage forms with prolonged action, which allows expanding the range of medications, as well as changing approaches to various diseases that require long-term therapy. This review provides information highlighting the most promising classes of nanosized drug carriers, describes the processes of their use based on lipids, polymers, and biodegradable mineral substances, as well as provides examples of their use in modern pharmaceutical practice.

Keywords: nanocapsulated systems, targeted drug delivery, nanopharmacology.

For citation: Genatullina G. N., Yasyenyavskaya A. L., Tsibizova A. A., Samotrueva M. A. Nanoencapsulated systems: promising biomedical initiatives in pharmacology. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2024; 69 (3–4): 62–72. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-3-4-62-72>. EDN: GNCNIG.

В последние годы нанотехнологические принципы создания инновационных продуктов всё более активно используются для решения большого спектра задач в биомедицинской и фармацевтической отраслях. Актуальным и перспективным направлением современной фармакологии является разработка и исследование лекарственных средств с контролируемым

высвобождением активных молекул посредством создания эффективных систем доставки. В качестве универсальной системы доставки различных лекарственных веществ, в том числе гидрофобных, гидрофильных и амфифильных соединений, рассматриваются наночастицы, высвобождение из которых может происходить как с поверхности, так и из всего объёма в результате дезинтег-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: yasen_9@mail.ru



*Correspondence to:
E-mail: yasen_9@mail.ru



рации [1–3]. Многообразие фармацевтических наноматериалов отражено в классификациях, основанных на различных характеристиках:

— по размеру: молекулярные кластеры (менее 10 атомов, с диаметром частиц меньше 1 нм); кластеры твёрдого тела (от 10^2 до 10^3 атомов, с диаметром частиц от 1 до 5 нм); микрокристаллы (от 10^3 до 10^4 атомов, с диаметром частиц от 5 до 7 нм); частицы компактного вещества (более 10^5 атомов, с диаметром частиц больше 7 нм) [4]. Другие источники придерживаются распределения частиц на три категории: 1–10 нм, 10–50 нм и 50–100 нм [3].

— по форме: сферические (липосомы, фуллерены), пластинчатые и трубчатые (нанотрубки).

— по химическому составу: металлические (золото, серебро, железо, медь и др.), оксидные (TiO_2 , SiO_2 , FeO и др.), полимерные (полиэтиленгликоль, полигликолевая и полимолочная кислоты), углеродные (графен, наноалмазы и др.), биологические и биогенные (ферменты, белки, рибосомы, вирусы) магнитные наночастицы [5].

— по внутреннему строению основы: аморфные (микроэмульсии, полимерные мицеллы и др.) и кристаллические (циклодекстрины и др.) [3].

— в зависимости от целостности структуры: стабильные или нестабильные [6].

Технологический процесс, направленный на разработку наночастиц, предназначенных для доставки лекарств, связан с переходом с микрометрического поля на нанометрическое [2]. Важным фактором, влияющим на функциональные характеристики систем доставки, является наноразмер частиц носителя, позволяющий оптимизировать

транспорт лекарственного вещества, оказывая адресное высвобождение внутри клеток-мишеней, и, следовательно, повышать их биодоступность по сравнению с пассивными системами доставки микроразмерного объёма [5]. По мнению ряда исследователей, наиболее эффективными носителями биологически активных веществ считаются наносистемы размером менее 100 нм [7, 8]. Получение необходимого размера частиц обусловлено выбором технологии инкапсулирования веществ, применяемых для разработки системы адресной доставки с учётом их структурно-функциональных свойств.

На сегодняшний день для создания наночастиц и инкапсулирования активных действующих веществ используются ряд методов, представленных в таблице. Наиболее распространённой технологией инкапсулирования биологически активных соединений, широко применяемой в фармации является, как правило, эмульгирование, основанное на нисходящем и восходящем подходах. Методы нисходящего подхода включают преобразование крупных частиц в наноструктуры путём уменьшения размера за счёт внешних механических воздействий, в том числе гомогенизацию под высоким давлением и микрофлюидизацию [16]. Недостатком данного подхода является отсутствие возможности контроля размера частиц и структуры полученной эмульсии, в связи с чем он подходит для ограниченного типа систем [2]. Между тем, нисходящий подход широко используется в качестве подготовительных стадий для других методов инкапсулирования, например, распылительная сушка, комплексная

Методы нанокапсулирования активных веществ

Nanoencapsulation methods for active substances

Методы	Описание	Нанокапсулирование	Источник
Эмульгирование	Смешивание двух несмешивающихся растворителей с образованием эмульсии	Витамин Е, инкапсулированный Tween-80; Ванилин инкапсулирован в наночастицы полимолочной кислоты	[9, 10]
Сушка распылением	Получение порошков с микрокапсулами из жидких капель, содержащих биологически активные соединения под действием горячего воздуха и циклона	Куркумин инкапсулированный хитозаном/Tween 20	[10]
Сублимационная сушка	Удаление влаги путём замораживания воды, содержащейся в растворе или суспензии с последующим выпариванием	Рыбий жир, инкапсулированный полиε-капролактоном и Pluronic F68	[11]
Экструзия	Введение нового соединения для ускорения гелеобразования и получения плотной системы капсулирования	Масла из семян, инкапсулированные альгинатом натрия и метоксилпектином	[12]
Коацервация	Образование эмульсии путём электростатического притяжения между противоположно заряженными молекулами	Фолиевая кислота, инкапсулированная наночастицами казеина	[13]
Электроформование и электрораспыление	Электрогидродинамические способы распыления полимера с целью получения нановолокон или наночастиц	Масло семян шиповника и β-каротин, инкапсулированная наночастицами проламина	[14, 15]

коацервация, экструзия, электроформование и электрораспыление, позволяющие получать наночастицы с заданными свойствами [17]. Восходящий подход обычно включает самосборку, инверсию фаз и спонтанное эмульгирование, на которые влияют такие факторы, как pH, температура, концентрация веществ и ионная сила. Указанный подход, в отличие от нисходящего, не требует большого количества стабилизаторов и может использоваться с разнообразными типами липидов и поверхностно-активных веществ [18]. Были предложены различные методы инкапсулирования, но ни один из них не считается универсальным [19]. Наилучшей стратегией является выбор метода, учитывающий свойства основного соединения и инкапсулированного материала, включающие их молекулярную массу, полярность, растворимость и распределение частиц по объёму капсулы.

Основные стратегии нанокapsулирования активных веществ

Нанокapsулирование на сегодняшний день перспективно для решения многих проблем, в частности, повышение стабильности активных веществ при хранении, улучшение органолептических характеристик, высвобождение активного соединения с контролируемой скоростью [20, 21]. В зависимости от различных инкапсулирующих материалов наноносители подразделяются на две группы: на липидной основе и на основе полимеров. Помимо этого, нанокapsулирование части лекарственных средств может быть реализовано с помощью биодеградируемых минеральных веществ.

1. Нанокapsулирование на основе биополимеров. Биополимеры широко используются в качестве основного материала для получения оболочки нанокapsул. Существуют различные источники биополимеров, которые могут быть использованы в исходной или модифицированной форме для обеспечения заданных свойств, например, стабильности и пролонгирования терапевтического действия. В целом, активные вещества могут быть инкапсулированы в пищевые биополимеры, такие как белки (сывороточный протеин, казеин, зеин, желатин и др.) и полисахариды (крахмал, хитозан, циклодекстрин и др.) [2]. В процессе нанокapsулирования на основе биополимеров можно получить нанокapsулы или наночастицы. В нанокapsулах ядро окружено полимерной мембраной, в то время как в наночастицах ядро диспергировано в полимерной матрице [2, 21]. Для создания нанокapsул обычно применяют разнообразные технологии, включая комплексную коацервацию [21], сублимационную

и распылительную сушку [11, 12], а также ионное гелеобразование [21]. Наноструктурные системы доставки лекарств на основе полимеров технологически быстро воспроизводятся в больших количествах, могут инкапсулировать различные вещества как гидрофильные, так и гидрофобные, способны регулировать накопление активного вещества в различных органах и тканях организма, увеличивать терапевтическое действие лекарственного препарата и снижать побочные эффекты.

1. 1. Биополимеры на основе полисахаридов.

Биополимеры на основе полисахаридов, в зависимости от количества и типов моносахаридных единиц образуют цепочки и могут быть классифицированы как гомополисахариды или гетерополисахариды. Из-за разнообразных химических свойств моносахаридных звеньев, полисахариды обладают разной степенью полимеризации, молекулярной массой, гидрофобностью/гидрофильностью, электростатическим зарядом, вязкостью и способностью к гелеобразованию. Полисахариды, такие как β -циклодекстрин, хитозан, крахмал, используемые для инкапсулирования, имеют малую токсичность и низкую стоимость, высокую стабильность в широком диапазоне pH и хорошую биоразлагаемость [5].

Циклодекстрины — это циклические олигосахариды, имеющие форму усечённого конуса и часто используемые в процессе создания нанокapsул [2]. Внутренняя часть β -циклодекстрина представляет собой полость, образованную комбинацией гидрофобной эпоксидной группы и связи C-H, а внешнее гидрофильное кольцо представлено первичной спиртовой гидроксильной группой на C6. Несмотря на то, что β -циклодекстрины и их комплексы являются гидрофильными, их растворимость в воде незначительна. Причина этого факта связана с высокой энергией кристаллической решётки [2, 22], а также с внутримолекулярными водородными связями, которые препятствуют взаимодействию с молекулами воды (сольватации) [22]. Преимуществами нанокapsул, полученных с использованием β -циклодекстрина, является способность образовывать комплекс сразу с несколькими действующими веществами и замедлять фотохимические реакции и процессы окисления. Установлено, что β -циклодекстрин может быть использован в качестве криопротектора для получения нанокapsулы эвгенола методом диффузии эмульсии [23]. Показано, что фармакокинетические параметры лекарственных веществ не изменяются после их совместного введения с производными β -циклодекстрина [24]. Перспективным является использование циклодекстринов для образования комплексов с гидрофобными витаминами группы A, D, E, которые обычно применяются лишь в форме масляных растворов [25].

Хитозан — это перспективный и доступный катионный полисахарид природного происхождения, который получают путём деацетилирования хитина [26]. Хитозан используют для приготовления наносистем с учётом его биоразлагаемости, чувствительности к pH и химической модификации [27]. Его строение способствует формированию различных типов связи с компонентами слизистой оболочки, что определяет его мукоадгезивные свойства [28]. Хитозан в случае применения на слизистых оболочках способствует раскрытию плотных межклеточных контактов и лучшему всасыванию лекарственного препарата [26]. Хотя наночастицы хитозана могут быть получены различными методами, наиболее широко используемым является ионное гелеобразование: метод прост; при этом, количество содержащихся веществ в активных капсулах может быть максимальным. Эксперименты по изучению хитозановых наночастиц, полученных с помощью этого метода, доказали, что инкапсулированные активные вещества улучшили стабильность и усилили противогрибковую активность в отношении *Botrytis cinerea* [29, 30].

Для капсулирования белков может использоваться метод обратного ионотропного гелеобразования и послойной адсорбции полиэлектролитов, где нерастворимый полиэлектролитный комплекс альгината и хитозана способствует пролонгированному высвобождению белка. Полученные с помощью этого метода наноразмерные частицы оптимальны для применения на слизистых оболочках [26]. В случае обратного ионотропного гелеобразования к раствору полимера и белка добавляются ионы Ca^{2+} . Добавление молекул противоположно заряженного полимера ведёт к образованию обособленных частиц. При послойной адсорбции альгината и хитозана в качестве матрицы для формирования полиэлектролитных частиц используют микросферы из полистирола, меламинформальдегидной смолы или карбоната кальция [26, 31]. Метод послойной адсорбции полиэлектролитов на пористом полидиметилсилоксане комплекс белка с хитозаном позволяет получить монослойную культуру фибробластоподобных клеток с высокой жизнеспособностью [32].

Крахмал — является универсальным возобновляемым полисахаридом и одним из основных источников глюкозы в организме человека. Более того, модификации его физических, химических или биохимических характеристик могут придавать этому биополимеру множество уникальных свойств. Поэтому крахмал и его производные часто используются для инкапсулирования активных веществ [33]. Получены стабильные наночастицы крахмала (300–400 нм) путём его растворения в мочеvine и абсолютном

этаноле, перспективные в качестве эффективной доставки лекарств [34].

1. 2. Биополимеры на основе белка. Белки являются перспективной основой получения наносистем для целевой доставки лекарственных веществ благодаря их структурно-функциональным характеристикам, которые обеспечивают эмульгируемость, растворимость, стабильность и др. [35].

Казеин — это амфифильный белок, который имеет способность к взаимодействию с другими белками или органическими соединениями, формируя мицеллярные комплексы. Благодаря свойству гидрофобных и гидрофильных аминокислотных фрагментов казеина или казиената эти природные биополимеры могут быть использованы в качестве нанокапсулирующих частиц. Установлена способность к самосборке пептидов казеина и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в наномицеллы с размером 50–60 нм [34]. Также отмечена возможность получения наночастиц с чёткой структурой ядра и оболочки из комплекса сополимера полимолочной кислоты, гликолевой кислоты и казеина [36]. В другом исследовании авторами получены конъюгированные наночастицы размером около 200 нм при использовании мицелл казеина и частиц нанозолота [37]. Количеством глутарового альдегида можно регулировать размер суперпарамагнитных наночастиц казеина с 15 нм до 50 нм. Полученные нетоксичные наночастицы продемонстрировали как высокофункциональные наноносители противораковых препаратов [38].

Зеин — белок растительного происхождения из группы проламинов, содержащийся в зёрнах кукурузы. Он нерастворим, но благодаря своей амфифильной природе обладает свойствами самосборки, поэтому его используют для образования микро- и наночастиц. Зеин также имеет широкое фармацевтическое применение как материала для контролируемого высвобождения лекарств, благодаря хорошей биосовместимости и способности гидратироваться. Его гидрофобная область может быть полимеризована в коллоидные частицы диаметром 50–550 нм [39].

Сывороточные белки, широко используемые при проектировании комплексных систем белок–полисахарид, являются универсальными наноносителями для доставки диагностических и терапевтических препаратов с хорошей биосовместимостью и улучшенной фармакокинетикой. Экспериментально доказано, что денатурированные молекулы лактоферина могут сшивать сывороточные белки посредством дисульфидных связей и гидрофобных взаимодействий. Полученные системы, имеют более высокий уровень упругости и влагоудерживающую способность [40, 41].

1. 3. Комплексообразование биополимеров. Комбинированное применение полимеров с це-

лью получения наночастиц обеспечивает им дополнительные функциональные свойства [42]. В настоящее время основными направлениями получения биополимерных наночастиц является самоассоциация отдельных биополимеров и разделение фаз в их смесях [43]. Наиболее перспективным и широко используемым является метод комплексной коацервации, который реализуется за счёт введения двух видов полиэлектролитов (желатин, гуммиарабик, карбоксиметилцеллюлоза, альгинат, хитозан и полилизин) с противоположными зарядами в состав мембраны, в результате чего происходит диспергирование активного вещества в центре. При реализации данного метода размеры мембран могут быть уменьшены путём изменения температуры, концентрации веществ в растворе или посредством добавления электролита из неорганической соли, что приводит к изменению электростатических взаимодействий в системе. Примером нанокапсул, полученных методом комплексной коацервации, являются капсулы рыбьего жира размером от 26 до 114 нм с использованием гуммиарабика и желатина [44].

Методы нанокапсулирования на основе биополимеров, несомненно, имеют множество преимуществ, однако из-за необходимости применения сложных химико-физических процессов мониторинга, возможности их применения в массовом производстве ограничены.

2. Нанокапсулирование на основе липидов.

Основными преимуществами наноносителей на липидной основе является их способность к инкапсуляции, низкая токсичность и биоразлагаемость, которые обеспечиваются за счёт применения природных материалов [45]. Наиболее широкое распространение в промышленности получили наноэмульсии, липосомы и твёрдые липидные наночастицы [46].

2.1. Наноэмульсии. Наноэмульсии представляют собой наноразмерные капли многофазной коллоидной дисперсии, образующиеся путём диспергирования двух несмешивающихся жидкостей [47] с размерами от десятков до сотен нанометров и широко применяются в фармацевтике, пищевой и косметической промышленности благодаря своим преимущественным свойствам, а именно малые размеры, большая площадь поверхности на единицу объёма, улучшенное диспергирование активных гидрофобных компонентов и высокая абсорбция [48]. Однако при работе с эмульсиями необходимо учитывать тот факт, что они являются термодинамически нестабильными системами и быстро разделяются на две дискретные фазы. В связи с чем вопросам их стабилизации уделяется много внимания, и самый перспективным способом в этом отношении считается применение поверхностно-активных молекул —

эмульгаторов [49], в качестве которых наиболее часто используются Span-80, Tween-80, глицерин [50], казеин и соевый лецитин [51], триглицериды [52]. Установлено, что применение в качестве стабилизатора этанола в сочетании с Tween-80, в частности в составе лекарственного препарата — доцетаксела, значительно снижала токсичность, не вызывая уменьшения противоопухолевой активности [48, 53, 54].

Для получения наноэмульсий требуется двухступенчатый процесс, при котором сначала формируются грубые эмульсии, а затем с целью уменьшения частиц до наноразмеров применяются гомогенизация под высоким давлением, ультразвуковая обработка и микрофлюидизация. Указанные методы относятся к высокоэнергетическим технологиям эмульгирования [47, 49]. При исследовании в эксперименте установлено, что использование ультразвука в качестве внешнего источника энергии способствует оптимизации наноэмульгирования и уменьшению размеров частиц до 13 нм в полученной наноэмульсии [55]. С помощью ультразвука успешно получены наноэмульсии гидрофобного действующего вещества в водной системе с размером капель 15 нм с более выраженной фармакологической активностью [56]. В методах низкоэнергетического эмульгирования используются специальные химические, физические, термические условия, индуцирующие образование наноэмульсии, а именно эмульгирование вытеснением растворителем, температурный метод фазовой инверсии, самоэмульгирование и полиморфный фазовый переход [47, 54–57].

Наноэмульсия является одной из самых перспективных лекарственных форм, полученных с применением нанотехнологий в фармацевтических целях. Наимельчайшие капли наноэмульсии имеют неоспоримые преимущества перед другими системами доставки лекарств. Они позволяют улучшить водорастворимость и биодоступность лекарственного препарата. Во многих отечественных и зарубежных публикациях находит подтверждение факт, что наноэмульсии существенно увеличивают скорость проникновения в поражённые клетки различных препаратов, в частности противовирусных и противоопухолевых [58–60]. Наноэмульсии имеют большие перспективы в создании лекарственных препаратов на основе наноэмульгирования, которые позволили бы резко снизить дозировку препарата, обеспечить его адресную доставку, увеличить местную концентрацию препарата и свести к минимуму побочные эффекты.

2.2. Нанолипосомы. Нанолипосомы представляют собой сферические везикулы, состоящие из фосфолипидных бислоев, в которых могут быть инкапсулированы как гидрофильные, так

и липофильные соединения, что определяет универсальность данной системы доставки лекарственных веществ [54, 61–64]. По сравнению с другими системами доставки, нанолипосомы имеют свои преимущества, а именно они гипоаллергенны, более биосовместимы и биоразлагаемы, менее иммуногенны и токсичны [47, 54, 55]. В зависимости от размера частиц и числа образующих липидных слоёв липосомальные системы подразделяются на малые моноламеллярные с размером частиц до 50 нм и образованные одиночным липидным бислоем, крупные моноламеллярные с размером от 50 до 200 нм и многослойные или мультиламеллярные с размером до 1×10^4 нм и насчитывающие до нескольких десятков слоёв [54, 55, 62]. С технологической точки зрения наиболее предпочтительны липосомы с меньшим размером частиц, для которых характерны стабильный поверхностный электрический заряд и более высокая эффективность инкапсуляции [54, 63].

Проницаемость липосомальной мембраны определяет, насколько хорошо препарат удерживается внутри системы. Стабильность мембраны зависит от упаковки углеводородных цепей, входящих в состав её молекул. При исследовании фармакологических свойств липосом с плотно упакованными углеводородными цепями было установлено, что длительная циркуляция в организме способствует их накоплению в тканях опухолей и очагах воспаления.

С целью достижения максимальной эффективности лекарственного средства решающее значение имеет скорость высвобождения его из системы доставки. В связи с чем, с целью замедления разрушения системы и предотвращения преждевременного высвобождения действующего вещества, на её поверхность наносят гидрофильное полимерное покрытие, например: «пегилированные» системы, покрытые полиэтиленгликолевыми конъюгированными липидами [47, 64]. Всё большую популярность приобретает получение липосом, нацеленных на клетки и их органеллы. Одним из известных нацеливающих лигандов на митохондрии является липофильный катион трифенилфосфония. Активное нацеливание системы доставки на конкретные клетки может быть достигнуто путём конъюгирования с липосомальной поверхностью различных лигандов, избирательно взаимодействующих с рецепторами клеток. Наиболее часто используют такие типы лигандов, как антитела, фрагменты антител и витамины [61, 65–69, 70].

В настоящее время разрабатывается нанолипосомальная система с возможностью дистанционного управления [47, 54, 70]. Некоторые исследователи отмечают преимущество липосом с магнитными свойствами (магнитосом), полу-

ченных включением наночастиц магнетита [68, 71]. Большинство известных технологических процессов получения липосом основано на использовании методов гомогенизации, эмульгирования и микроэмульгирования [54, 55]. Способы включения лекарственных соединений в систему доставки зависят от свойств самих соединений и липидов, формирующих липосомы. Для инкапсулирования водорастворимых соединений чаще применяется метод гидратации липидной плёнки. Гидрофобные лекарственные вещества могут включаться в липидную оболочку, а гидрофильные лекарственные средства — во внутреннее водное ядро [47, 72–75].

Таким образом, благодаря наноразмеру, нанолипосомы имеют потенциальное применение в широком спектре областей, включая нанотерапию (например, онкология, инфекционные болезни, генная терапия и др.), косметику и пищевые технологии. Ещё одним преимуществом нанолипосом является клеточно-специфическое таргетирование, которое является необходимым условием для достижения оптимальной терапевтической эффективности в целевом участке при минимизации неблагоприятного воздействия на здоровые клетки и ткани [64–67].

2.3. Твёрдые липидные наночастицы. Твёрдые липидные наночастицы, также известные как наноструктурированные липидные носители, представляют собой суспензии наноразмерных твёрдых липидных частиц, диспергированных в водной среде. Твёрдые липидные наночастицы в основном получают из жирных кислот (например, пальмитиновая кислота), триглицеридов (например, трилаурин), стероидов (например, холестерин) и глицеридов (например, глицерилмоностеарат) [62]. С технологической точки зрения твёрдые липидные наночастицы очень похожи на эмульсии, но они получены с использованием липида, который при комнатной температуре становится твёрдым с образованием липидной фазы, в результате чего образуются твёрдые дисперсные частицы. Благодаря своей твёрдой структуре, в сравнении с липосомами, они обладают более высокой стабильностью и длительным сроком хранения [76]. Известны два основных способа производства для наноразмерных твёрдых липидных частиц: термическая гомогенизация и гомогенизация с охлаждением [77]. Результаты исследований твёрдых липидных наночастиц, содержащих эфирное масло *Z. multiflora*, глицерил моностеарат, Tween-80, и полоксамер, показали, что новые лекарственные формы проявляют выраженную противогрибковую активность при низких дозах [78]. Установлено, что твёрдые липидные наночастицы, полученные методом гомогенизации под высоким давлением, показали повышенную проницаемость в бактериальные клетки, улучшая

антибактериальную способность действующего вещества [79].

3. Технология инкапсулирования методами электроформования и электрораспыления. Используя технологии электроформования и электрораспыления можно получить такие специфические лекарственные формы, как нановолокна и нановолокнистые каркасы [80]. Электроформование — процесс вытягивания раствора (расплава) полимера в тонкие струи под действием электрического напряжения от единиц до сотни киловольт. Высокое напряжение индуцирует в растворе полимера одноимённые электрические заряды, которые приводят к образованию конусов Тейлора и дальнейшему электростатическому вытягиванию полимерного раствора. В процессе вытягивания полимерная струя может претерпевать ряд последовательных расщеплений на более тонкие струи. Полученные струи в результате испарения растворителя или охлаждения трансформируются в волокна, и под действием электростатических сил дрейфуют к подложке, имеющей противоположное значение электрического потенциала [81, 82]. Данная технология показала своё преимущество при получении нановолокон хитозана, которые в экспериментах на животных показали более выраженную регенераторную активность по сравнению с его традиционной формой [81].

Электрораспыление не имеет принципиальных технологических отличий от электроформования. Однако для медицинского применения этот процесс представляет отдельный интерес, где требуется строгая повторяемость результатов с целью достижения стабильных наноразмерных структур. При жёстком подборе основных параметров процесса возможно добиться получения узко- и монодисперсных аэрозолей в широком диапазоне размеров капель из большого ряда жидкостей и растворов [83].

Использование обеих технологий в фармации является перспективным благодаря следующим преимуществам: изменяемый размер с большой площадью поверхности, способность переносить термочувствительные соединения и возможность массового производства. Технология электроформования успешно используется для получения антимикробных нановолокон для инкапсуляции бактериоцина [84]. Результаты инкапсулирования эфирных масел в биополимер альгината с использованием метода электрораспыления показали сохранение свойств действующего вещества в процессе инкапсулирования и эффективную загрузку [85]. К недостаткам данных методов относится трудоёмкость и необходимость получения нановолокон и нановолокнистых каркасов только с помощью специально разработанного оборудования.

4. Нанокapsулирование на основе биodeградируемых минеральных веществ. В настоящее время особым интересом пользуются биodeградируемые наночастицы, получаемые из пористого кремния [86–89]. В исследованиях установлено, что наночастицы пористого кремния способны проникать внутрь клеток, практически не оказывая цитотоксического эффекта при концентрациях вводимой суспензии до 1 мг/мл [88, 90]. Пористая структура наночастицы кремния позволяет загружать и обеспечивает распределённый по времени выход различных пептидов [90], гидрофильных и гидрофобных лекарственных препаратов [91]. Основной проблемой наночастиц более сложного химического состава, является их токсичность и низкая биodeградируемость [92]. В этой связи наночастицы пористого кремния представляются крайне перспективными для биомедицины, например, для применения в различных видах терапии и диагностики, что было подтверждено многочисленными исследованиями [87–91, 93, 94]. Лекарственные препараты, созданные на основе кремниевых наноструктур, обладают основными свойствами, предъявляемыми к системам направленного транспорта лекарственных средств: биосовместимость, лёгкость высвобождения лекарственного средства и возможность различных способов их введения [86]. Наночастицам пористого кремния можно придавать необходимые свойства, путём варьирования технологических параметров, в частности, изменения в широких пределах пористости, покрытия поверхности биополимерами (декстран, ПЭГ и др.), что, в свою очередь, позволяет повышать стабильность, время циркулирования в кровеносной системе, контролировать цитотоксичность и время выхода лекарств под действием внешних воздействий [95, 96]. В настоящее время методы изготовления наночастиц пористого кремния продолжают активно развиваться для упрощения, удешевления и масштабирования процедуры их получения, а также для того, чтобы придать им новые функциональные свойства [93, 94, 96].

Заключение

На протяжении последних десятилетий значительное развитие органической и полимерной химии, физики полимеров, химических технологий в непосредственном взаимодействии с медициной и фармацией содействовало прогрессу в области разработки нанокapsулированных систем. Разработка новых более эффективных форм лекарственных препаратов является приоритетным направлением науки не только в России, но и во всём мире. Это объясняется тем, что добиться должной эффективности от традиционных форм некоторых лекарственных средств возможно при увеличении

дозы и частоты их введения. К сожалению, такой подход способствует появлению множества нежелательных побочных эффектов и сказывается на общей эффективности лечения. Для решения указанной проблемы предложены способы нанокапсулирования действующих активных веществ и возможность использования наноразмерных систем, что и рассмотрено в данном исследовании. Обзор научных публикаций позволил сделать вывод, что за последние пять лет создано большое количество новых и усовершенствованных наноразмерных систем доставки лекарственных веществ, обладающих одновременно несколькими функциями, такими как контролируемое высво-

бождение, возможность целенаправленного действия, снижение побочных эффектов и увеличение фармакологической активности.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 124020300056-9) Министерства здравоохранения Российской Федерации в части проведения НИР по теме «Поиск и разработка высокостабильной липосомальной системы для инкапсулирования соединений с потенциальной антибактериальной активностью на примере хинолоновых производных, активных в отношении *S. aureus*».

Литература/References

1. Sung Y.K., Kim S.W. Recent advances in polymeric drug delivery systems. *Biomater Res.* 2020; 24: 12. doi: <https://doi.org/10.1186/s40824-020-00190-7>.
2. Liao W., Badri W., Dumas E., Ghnimi S., Elaissari A., Saurel R. et al. Nanoencapsulation of essential oils as natural food antimicrobial agents: an overview. *Appl Sci.* 2021; 11: 5778. doi: <https://doi.org/10.3390/app11135778>.
3. Braz A.L., Ahmed I. Manufacturing processes for polymeric micro and nanoparticles and their biomedical applications. *AIMS Bioengineering.* 2017; 4 (1): 46–72. doi: <https://doi.org/10.3934/bioeng.2017.1.46>.
4. Поленов Ю.В., Лукин М.В., Егорова Е.В. Физико-химические основы нанотехнологий: учебное пособие. Иваново: Ивановский государственный химико-технологический университет. 2013; 196. [Polenov Yu.V., Lukin M.V., Egorova E.V. Fiziko-khimicheskie osnovy nanotekhnologii: uchebnoe posobie. Ivanovo: Ivanovskij gosudarstvennyj Khimiko-Tekhnologicheskij Universitet. 2013: 196. (in Russian)]
5. Постнов В.Н., Наумышева Е.Б., Королев Д.В., Галагудза М.М. Наноразмерные носители для доставки лекарственных препаратов. *Биотехносфера.* 2013; 6 (30): 16–27. [Postnov V.N., Naumysheva E.B., Korolev D.V., Galagudza M.M. Nanorazmernye nositeli dlya dostavki lekarstvennykh preparatov. *Biotechnosfera.* 2013; 6 (30): 16–27. (in Russian)]
6. Narang A.S., Chang R.-K., Hussain M.A. Pharmaceutical development and regulatory considerations for nanoparticles and nanoparticulate drug delivery systems. *Pharm Sci.* 2013; 102 (11): 3867–3882. doi: <https://doi.org/10.1002/jps.23691>.
7. Prakash A., Baskaran R., Paramasivam N., Vadivel V. Essential oil based nanoemulsions to improve the microbial quality of minimally processed fruits and vegetables: A review. *Food Res. Int.* 2018; 111: 509–523. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.05.066>.
8. McClements D.J. Nanoparticle- and microparticle-based delivery systems. 1st Edition: Boca Raton; 2014. doi: <https://doi.org/10.1201/b17280>.
9. Dalmolin L.E., Khalil N.M., Mainardes R.M. Delivery of vanillin by poly (lactic-acid) nanoparticles: Development, characterization and in vitro evaluation of antioxidant activity. *Mater. Sci. Eng. C.* 2016; 62: 1–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.01.031>.
10. Pérez-Masiá R., López-Nicolás R., Periaño M.J., Ros G., Lagaron J.M., López-Rubio A. Encapsulation of folic acid in food hydrocolloids through nanospray drying and electrospraying for nutraceutical applications. *Food Chem.* 2015; 168: 124–133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.07.051>.
11. Bejrapha P., Min, S.-G., Surassmo S., Choi M.-J. Physicochemical properties of freeze-dried fish oil nanocapsules frozen under different conditions. *Dry Technol.* 2010; 28: 481–489. doi: <https://doi.org/10.1080/07373931003613684>.
12. Chew S.-C., Nyam K.-L. Microencapsulation of kenaf seed oil by co-extrusion technology. *J Food Eng.* 2016; 175: 43–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2015.12.002>.
13. Penalva R., Esparza I., Agüeros M., Gonzalez-Navarro C.J., Gonzalez-Ferrero C., Irache J.M. Casein nanoparticles as carriers for the oral delivery of folic acid. *Food Hydrocoll.* 2015; 44: 399–406. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2014.10.004>.
14. Arroyo-Maya I.J., McClements D.J. Biopolymer nanoparticles as potential delivery systems for anthocyanins: Fabrication and properties. *Food Res. Int.* 2015; 69: 1–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.12.005>.
15. Blanco-Padilla A., Soto K.M., Hernández Iturriaga M., Mendoza S. Food antimicrobials nanocarriers. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014: 837215. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/837215>.
16. Shishir M.R.L., Xie L., Sun C., Zheng X., Chen W. Advances in micro and nano-encapsulation of bioactive compounds using biopolymer and lipid-based transporters. *Trends Food Sci Technol.* 2018; 78: 34–60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.05.018>.
17. Jia Z., Dumont M.-J., Orsat V. Encapsulation of phenolic compounds present in plants using protein matrices. *Food Biosci.* 2016; 15: 87–104.
18. Saberi A.H., Fang Y., McClements D.J. Influence of surfactant type and thermal cycling on formation and stability of flavor oil emulsions fabricated by spontaneous emulsification. *Food Res. Int.* 2016; 89: 296–301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.05.007>.
19. Dasgupta N., Ranjan S., Mundra S., Ramalingam C., Kumar A. Fabrication of food grade vitamin E nanoemulsion by low energy approach, characterization and its application. *Int. J. Food Prop.* 2016; 19: 700–708. doi: <https://doi.org/10.1080/10942912.2015.1042587>.
20. Asbahani A. El., Miladi K., Badri W., Sala M., Addi E.A., Casabianca H. et al. Essential oils: From extraction to encapsulation. *Int J Pharm.* 2015; 483: 220–243. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.069>.
21. Бочков П.О., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Жердев В.П., Шевченко Р.В. Влияние высокомолекулярных вспомогательных веществ на оптимизацию фармакокинетических свойств лекарственных препаратов. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2016. №1. С. 3–11. [Bochkov P.O., Kolyvanov G.B., Litvin A.A., Zherdev V.P., Shevchenko R.V. Vliyanie vysokomolekulyarnykh vspomogatel'nykh veshchestv na optimizatsiyu farmakokineticheskikh svoystv lekarstvennykh preparatov. *Farmakokinetika i farmakodinamika* 2016; (1): 3–11 (In Russ).]
22. Lee M.-Y., Min, S.-G., You S.-K., Choi M.-J., Hong G.-P., Chun J.-Y. Effect of β -cyclodextrin on physical properties of nanocapsules manufactured by emulsion-diffusion method. *J. Food Eng.* 2013; 119: 588–594. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2013.06.018>.
23. Kurkov S.V., Madden D.E., Carr D., Loftsson T. The effect of parenterally administered cyclodextrins on the pharmacokinetics of coadministered drugs. *J. Pharm. Sci.* 2012; 101: 12: 4402–4408. doi: <https://doi.org/10.1002/jps.23329>.
24. Tserennadmid R., Takó M., Galgóczy L., Papp T., Pesti M., Vágölygyi C., et al. Anti-yeast activities of some essential oils in growth medium, fruit juices and milk. *Int. J. Food Microbiol.* 2011; 144: 480–486. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodmicro.2010.11.004>.
25. Киржанова Е.А. Печенкин М.А., Демина Н.Б., Балабушевич Н.Г. Микро- и наночастицы из альгината и хитозана для трансмукозальной доставки бека // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. 2016; 57 (2): 103–111. doi: <https://doi.org/10.3103/s002713141602005x>. [Kirzhanova E.A. Pechenkin M.A., Demina N.B., Balabushevich N.G. Alginate-chitosan micro- and nanoparticles for transmucosal delivery of proteins. *Moscow University Chemistry Bulletin.* 2016; 57 (2): 103–111. doi: <https://doi.org/10.3103/s002713141602005x>. (in Russian)]
26. Rezagholizade-shirvan A., Masrournia M., Fathi Najafi M., Behmadi H. Synthesis and characterization of nanoparticles based on chitosan-biopolymers systems as nanocarrier agents for curcumin: study on pharmaceutical and environmental applications. *Polym. Bull.* 2023; 80: 1495–1517. doi: <https://doi.org/10.1007/s00289-022-04095-4>.
27. Sosnik B.A. Alginate particulate gels for oral drug delivery. In: Azevedo H.S., Mano J.F., Borges J., editors. *Soft Matter for Biomedical Applications: Ebook collection*; 2021. doi: <https://doi.org/10.1039/9781839161124-00155>.
28. Mohammadi A., Hashemi M., Hosseini S.M. Nanoencapsulation of Zataria multiflora essential oil preparation and characterization with enhanced antifungal activity for controlling Botrytis cinerea, the causal agent of gray mould disease. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* 2015; 28: 73–80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2014.12.011>.

29. Ghaderi-Ghahfarokhi M., Barzegar M., Sahari M.A., Azizi M.H. Nanoencapsulation approach to improve antimicrobial and antioxidant activity of thyme essential oil in beef burgers during refrigerated storage. *Food Bioprocess Technol.* 2016; 9: 1187–1201. <https://doi.org/10.1007/s11947-016-1708-z>
30. Cerqueira M.A., Pinheiro A.C., Ramos O.L., Silva H., Bourbon A.I. Vicente A.A. Chapter two — advances in food nanotechnology. In: *Emerging Nanotechnologies in Food Science: Micro and Nano Technologies*; 2017, p. 11–38. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42980-1.00002-9>.
31. Куликовская В.И., Парибок И.В., Пинчук С.В., Красковский А.Н., Василевич И.Б., Матиевский К.А. и др. Плёнки полидиметилсилоксана, модифицированные мультислойми хитозан/пектин, – носители мезенхимальных стволовых клеток. *Прикладная биохимия и микробиология.* 2018; 54 (5): 465–471. doi: <https://doi.org/10.1134/S0555109918050100>. [Kulikovskaya V.I., Paribok I.V., Pinchuk S.V., Kraskovskii A.N., Vasilevich I.B., Matievskii K.A. i dr. Plenki polidimetilsiloksana, modifitsirovannye mul'tisloyami khitozan/pektin, – nositeli mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok. *Prikladnaya Biokhimiya i Mikrobiologiya.* 2018; 54 (5): 465–471. doi: <https://doi.org/10.1134/S0555109918050100>. (in Russian)]
32. Fathi M., Donsi F., McClements D.J. Protein-based delivery systems for the nanoencapsulation of food ingredients. *Food Science.* 2018; 17 (4): 920–936. doi: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12360>.
33. Pang S.C., Chin S.E., Nadirah A., Tay S.H., Yazid S.N.A.M. Fabrication of polysaccharide-based nanoparticles as drug delivery nanocarriers. *M02-Nano-Micro Sensors and Systems in Healthcare and Environmental Monitoring. Meet. Abstracts*; 2015; MA2015-01: 2100. doi: <https://doi.org/10.1149/MA2015-01/40/2100>.
34. Zhang Y., Chen H., Pan K. Chapter 5-Nanoencapsulation of food antimicrobial agents and essential oils. in nanoencapsulation of food bioactive ingredients. S.M.Jafari (ed.). Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2017; 183–221. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809740-3.00005-2>.
35. Narayanan S., Pavithran M., Viswanath A., Narayanan D., Mohan C.C., Manzoor K., Menon D. Sequentially releasing dual-drug-loaded PLGA-casein core/shell nanomedicine: Design, synthesis, biocompatibility and pharmacokinetics. *Acta Biomater.* 2014; 10: 2112–2124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.12.041>
36. Dai Y., Ren T., Wang Y., Zhang X. Polyion complex micelles to stabilize gold nanoparticles for catalytic reduction of 4-nitrophenol. *Gold Bulletin.* 2018; 51: 21–26. doi: <https://doi.org/10.1007/s13404-017-0225-9>.
37. Singh A., Bajpai J., Bajpai A.K. Investigation of magnetically controlled water intake behavior of iron oxide impregnated superparamagnetic casein nanoparticles (IOICNPs). *Nanobiotechnology.* 2014; 38: 1–12. doi: <https://doi.org/10.1186/s12951-014-0038-4>.
38. Kim S., Peterson S.C. Optimal conditions for the encapsulation of menthol into zein nanoparticles. *LWT.* 2021; 144: 111213. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.111213>.
39. Li Q., Zhao Z. Interaction between lactoferrin and whey proteins and its influence on the heat-induced gelation of whey proteins. *Food Chem.* 2018; 252: 92–98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.01.114>.
40. Ghasemi S., Jafari S.M., Assadpour E., Khomeiri M. Production of pectin-whey protein nano-complexes as carriers of orange peel oil. *Carbohydr Polym.* 2017; 177, 369–377. doi: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.09.009>.
41. Hosseini S.M.H., Emam-Djomeh Z., Sabatino P., Van der Meer P. Nano-complexes arising from protein-polysaccharide electrostatic interaction as a promising carrier for nutraceutical compounds. *Food Hydrocoll.* 2015; 50: 16–26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2015.04.006>.
42. Elahi N., Rizwan M. Progress and prospects of magnetic iron oxide nanoparticles in biomedical applications: a review. *Artif Organs.* 2021; 45 (11): 1272–1299. doi: <https://doi.org/10.1111/aor.14027>.
43. Esfahani R., Jafari S.M., Jafarpour A., Dehnad D. Loading of fish oil into nanocarriers prepared through gelatin-gum Arabic complexation. *Food Hydrocoll.* 2019; 90: 291–298. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.12.044>.
44. Fathi M., Mozafari M.-R., Mohebbi M. Nanoencapsulation of food ingredients using lipid-based delivery systems. *Trends Food Sci. Technol.* 2012; 23: 13–27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2011.08.003>.
45. Azmi N.A.N., Elgharbaui A.A.M., Motlagh S.R., Samsudin N., Salleh H.M. Nanoemulsions: factory for food, pharmaceutical and cosmetics. *Processes.* 2019; 7 (9): 617. doi: <https://doi.org/10.3390/pr7090617>.
46. Попова Е.В., Бельтюков П.П., Радилов А.С. Современные тенденции в разработке и производстве наноразмерных систем для доставки лекарственных соединений. *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики.* 2020; 20 (2): 206–222. doi: <https://doi.org/10.17586/2226-1494-2020-20-2-206-222>. [Popova E.V., Bel'tyukov P.P., Radilov A.S. Sovremennye tendentsii v razrabotke i proizvodstve nanorazmernykh sistem dlya dostavki lekarstvennykh soedinenii. *Nauchno-Tekhnicheskii Vestnik Informatsionnykh Tekhnologii, Mekhaniki i Optiki.* 2020; 20 (2): 206–222. doi: <https://doi.org/10.17586/2226-1494-2020-20-2-206-222>. (in Russian)]
47. Koroleva M.Y., Nagovitsina T.N., Yurtov E.V. Nanoemulsions stabilized by non-ionic surfactants: stability and degradation mechanisms. *Phys Chem Chem Phys.* 2018; 20: 10369–10377. doi: <https://doi.org/10.1039/C7CP07626F>.
48. Алексеев К.В., Кедик С.А. Фармацевтическая технология: учебник. М.: АО ИФТ; 2019; 570. [Alekseev K.V., Kedik S.A. *Farmatsevticheskaya Tekhnologiya: Uchebnik.* M.: AO IFT. 2019; 570. (in Russian)]
49. Nirmal N.P., Mereddy R., Li L., Sultanbawa Y. Formulation, characterisation and antibacterial activity of lemon myrtle and anise myrtle essential oil in water nanoemulsion. *Food Chem.* 2018; 254: 1–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.01.173>.
50. Silva H.D., Cerqueira M.Á., Vicente A.A. Nanoemulsions for food applications: Development and characterization. *Food Bioprocess Technol.* 2012; 5: 854–867. <https://doi.org/10.1007/s11947-011-0683-7>.
51. Chang Y., McLandsborough L., McClements D.J. Fabrication, stability and efficacy of dual-component antimicrobial nanoemulsions: Essential oil (thyme oil) and cationic surfactant (lauric arginate). *Food Chemistry.* 2015; 72: 298–304. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.09.081>.
52. Алексеев К.В., Кедик С.А., Блынская Е.В. Фармацевтическая нанотехнология: учебное пособие. 2-е изд. М.: АО ИФТ; 2016; 544. [Alekseev K.V., Kedik S.A., Blynskaya E.V. *Farmatsevticheskaya nanotekhnologiya: uchebnoe posobie.* 2-e izdanie. Moscow: AO IFT. 2016; 544. (in Russian)]
53. Yukuyama M.N., Ghisleni D.D.M., Pinto T.J.A., Bou-Chacra N.A. Nanoemulsion: process selection and application in cosmetics — a review. *Int J Cosmet Sci.* 2016; 38 (1): 13–24. doi: <https://doi.org/10.1111/ics.12260>.
54. Afzal S.M., Shareef M.Z., Kishan V. Transferrin tagged lipid nanoemulsion of docetaxel for enhanced tumor targeting. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2016; 36: 175–182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2016.10.008>.
55. Hashjin A.M., Abbasi S. Nano-emulsification of orange peel essential oil using sonication and native gums. *Food Hydrocoll.* 2015; 44: 40–48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2014.08.017>.
56. Khan W., Hussain Z., Siddique N.F. Nanoemulsion: a way to enhance bioavailability. *World Journal of Pharmaceutical Research.* 2018; 7 (2): 522–531. doi: <https://doi.org/10.20959/wjpr20182.10807>.
57. Hörmann K., Zimmer A. Drug delivery and drug targeting with parenteral lipid nanoemulsions — a review. *J Control Release.* 2016; 223: 85–98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.12.016>.
58. Patel N.R., Piroyan A., Ganta S., Morse A.B., Candiloro K.M., Solon A.L. *et al.* In vitro and in vivo evaluation of a novel folate-targeted theranostic nanoemulsion of docetaxel for imaging and improved anticancer activity against ovarian cancers. *Cancer Biol Ther.* 2018; 19 (7): 554–564. doi: <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1395118>.
59. Fofaria N.M., Quattal H.S.S., Liu X., Srivastava S.K. Nanoemulsion formulations for anti-cancer agent piplartine — Characterization, toxicological, pharmacokinetics and efficacy studies. *Internat J Pharm.* 2016; 498 (1–2): 12–22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.11.045>.
60. Urquhart A.J., Eriksen A.Z. Recent developments in liposomal drug delivery systems for the treatment of retinal diseases. *Drug Discov Today.* 2019; 24 (8): 1660–1668. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.04.004>.
61. Zhang L., Pornpattananangkul D., Hu C.-M., Huang C.-M. Development of nanoparticles for antimicrobial drug delivery. *Curr Med Chem.* 2010; 17: 585–594. doi: <https://doi.org/10.2174/092986710790416290>.
62. Zylberberg C., Matosevic S. Pharmaceutical liposomal drug delivery: a review of new delivery systems and a look at the regulatory landscape. *Drug Deliv.* 2016; 23 (9): 3319–3329. doi: <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1177136>.
63. Milani D., Athiyah U., Hariyadi D.M., Pathak Y.V. Surface Modifications of Liposomes for Drug Targeting. *Surface Modification of Nanoparticles for Targeted Drug Delivery.* Springer. 2019; 207220. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-06115-9_11.
64. Amiri S., Ghanbarzadeh B., Hamishehkar H., Hosein M., Babazadeh A., Adun P. Vitamin E loaded nanoliposomes: effects of gammaoryzanol, polyethylene glycol and lauric acid on physicochemical properties. *Colloid and Interface Science Communications.* 2018; 26: 1–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2018.07.003>.
65. Furuhashi H., Tomita K., Teratani T., Shimizu M., Nishikawa M., Higashiyama M. *et al.* Vitamin A-coupled liposome system targeting free cholesterol accumulation in hepatic stellate cells offers a beneficial therapeutic strategy for liver fibrosis. *Hepatol Res.* 2018; 48 (5): 397–407. doi: <https://doi.org/10.1111/hepr.13040>.
66. Madni A., Sarfraz M., Rehman M., Ahmad M., Akhtar N., Ahmad S. *et al.* Liposomal drug delivery: A versatile platform for challenging clinical applications. *J Pharm Pharm Sci.* 2014; 17 (3): 401–426. doi: <https://doi.org/10.18433/J3CP55>.

67. Gabizon A., Shmeeda H., Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin: Review of animal and human studies. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42 (5): 419–436. doi: 10.2165/00003088-200342050-00002.
68. Grüll H., Langereis S. Hyperthermia-triggered drug delivery from temperature-sensitive liposomes using MRI-guided high intensity focused ultrasound. *J Control Release.* 2012; 161 (2): 317–327. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.04.041.
69. Salkho N.M., Awad N.S., Pitt W.G., Hussein G.A. Photo-induced drug release from polymeric micelles and liposomes: Phototriggering mechanisms in drug delivery systems. *Polymers (Basel).* 2022; 14 (7): 1286. doi: 10.3390/polym14071286.
70. Askari A., Tajvar S., Nikkha M., Mohammadi S., Hosseinkhani S. Synthesis, characterization and in vitro toxicity evaluation of doxorubicin-loaded magnetoliposomes on MCF-7 breast cancer cell line. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2020; 55: 101447. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101447>.
71. Mehrarya M., Gharehchelou B., Kabarkouhi Z., Ataei S., Esfahani E.N., Wintrasiri M.N. et al. Functionalized nanostructured bioactive carriers: nanoliposomes, quantum dots, tocosome, and theranostic approach. *Curr Drug Deliv.* 2022; 20 (12): 1001–1011. doi: 10.2174/1567201819666220324092933.
72. Neyestani M., Shariatifar N. Food ingredient encapsulation using nanoliposome technology: a review study. *Journal of Food Safety and Hygiene.* 2021. doi: <https://doi.org/10.18502/jfsh.v5i4.5697>.
73. Donsi E., Annunziata M., Sessa M., Ferrari G. Nanoencapsulation of essential oils to enhance their antimicrobial activity in foods. *LWT Food Sci. Technol.* 2011; 44: 1908–1914. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2011.03.003>.
74. Bai C., Peng H., Xiong H., Liu Y., Zhao L., Xiao X. Carboxymethylchitosan-coated proliposomes containing coix seed oil: characterisation, stability and *in vitro* release evaluation. *Food Chem.* 2011; 129: 1695–1702. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.06.033>.
75. Guan P., Lu Y., Qi J., Niu M., Lian R., Wu W. Solidification of liposomes by freeze-drying: The importance of incorporating gelatin as interior support on enhanced physical stability. *Int J Pharm.* 2015; 478: 655–664. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.12.016.
76. Neumann K., Lilienkamp A., Bradley M. Responsive polymeric nanoparticles for controlled drug delivery. *Polymer International* 2017; 66 (12): 1756–1764. doi: <https://doi.org/10.1002/pi.5471>.
77. Nasser M., Arouie H., Golmohammadzadeh S., Jaafari M.R., Neamati H. Antifungal Effects of Zataria multiflora Essential Oil on the Inhibitory Growth of some Postharvest Pathogenic Fungi. *Notulae Scientia Biologicae.* 2015; 7 (4): 12–13. doi: <https://doi.org/10.15835/nsb749650>.
78. Jourghanian P., Ghaffari S., Ardjmand M., Haghighat S., Mohammadnejad M. Sustained release curcumin loaded solid lipid nanoparticles. *Adv Pharm Bull.* 2016; 6: 17. doi: 10.15171/apb.2016.04.
79. Прищепенко Д.В., Прокопчук Н.Р., Шашок Ж.С. Влияние технологических параметров электроформования на морфологию и плотность нанесения нановолокон хитозана. *Труды БГТУ.* 2016; 4: 114–120. [Prishchepenko D.V., Prokopchuk N.R., Shashok Zh.S. Vliyanie tekhnologicheskikh parametrov elektroformovaniya na morfologiyu i plotnost' naneseniya nanovolokon khitozana. *Trudy BGTU.* 2016; 4: 114–120. (in Russian)]
80. Cheng Z.-L., Qin X.-X., Liu Z., Qin D.-Z. Electrospinning preparation and mechanical properties of PVA/HNTs composite nanofibers. *Polym Adv.* 2016; 28 (6): 768–774. doi: <https://doi.org/10.1002/pat.3975>.
81. Хоменко А.Ю. Регулирование морфологии и свойств нетканых и высокодисперсных биосовместимых материалов на основе хитозана и полимеров молочной кислоты, полученных методом электроформования. Дис. ... канд. ф.-мат. наук М.: 2016. Доступно по: <http://nrcki.ru/files/pdf/1461589130.pdf?ysclid=lvddod5qhjn989054638>. Ссылка активна на 12.12.2023. [Khomeenko A.Yu. Regulirovanie morfologii i svoistv netkanykh i vysokodispersnykh biosovmestimykh materialov na osnove khitozana i polimerov molochnoi kisloty, poluchennykh metodom elektroformovaniya. [dissertation] Moscow: 2016. Dostupno po: <http://nrcki.ru/files/pdf/1461589130.pdf?ysclid=lvddod5qhjn989054638>. Ssylka aktivna na 12.12.2023. (in Russian)]
82. Heunis T.D.J., Botes M., Dicks L.M.T. Encapsulation of Lactobacillus plantarum 423 and its Bacteriocin in Nanofibers. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2010; 2: 46–51. doi: 10.1007/s12602-009-9024-9.
83. Ghayempour S., Mortazavi S. Antibacterial activity of peppermint fragrance micro-nanocapsules prepared with a new electro-spraying method. *J Essent Oil Res.* 2014; 26: 492–498. <https://doi.org/10.1080/10412905.2014.949882>
84. Zinovyev S.V., Saprikina N.S., Kargina J.V., Le-Deygen I.M., Sviridov A.P., Bazylenko T.Yu. et al. In-vivo studies of ultrasound-activated drug-loaded porous silicon nanoparticles for cancer therapy application. *KnE Energy.* 2018; 3 (2): 556–562. doi: <https://doi.org/10.18502/ken.v3i2.1865>.
85. Osminkina L.A., Tamarov K.P., Sviridov A.P., Galkin R.A., Gongalsky M.B., Solovoy V.V. et al. Photoluminescent biocompatible silicon nanoparticles for cancer theranostic application. *J Biophotonics.* 2012; 5 (7): 529–535. doi: 10.1002/jbio.201100112.
86. Tamarov K.P., Osminkina L.A., Zinovyev S.V., Maximova K.A., Kargina J.V., Gongalsky M.B. et al. Radio frequency radiation-induced hyperthermia using Si nanoparticle-based sensitizers for mild cancer therapy. *Sci Rep.* 2014; 4: 7034. doi: 10.1038/srep07034.
87. Santos H.A., Riikonen J., Salonen J., Makila E., Heikkila T., Laaksonen T., *In vitro* cytotoxicity of porous silicon microparticles: Effect of the particle concentration, surface chemistry and size. *Acta Biomater.* 2010; 6: 2721. doi: 10.1016/j.actbio.2009.12.043.
88. Kilpelainen M., Monkare J., Riikonen J., Vlasova M., Salonen J., Lehto V.P. et al. Mesoporous silicon microparticles as carriers for peptides. *J Control Release.* 2010; 148 (1): e43–e44. doi: 10.1016/j.jconrel.2010.07.050.
89. Xu W., Riikonen J., Lehto V.P. Mesoporous systems for poorly soluble drugs. *Int J Pharm.* 2013; 453 (1): 181–197. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.09.008.
90. Yildirimer L., Thanh N.T.K., Loizidou M., Seifalian A.M. Toxicology and clinical potential of nanoparticles. *Nano Today* 2011; 6 (6): 585–607. doi: 10.1016/j.nantod.2011.10.001.
91. Polkovnikova Yu.A., Lenshin A.S., Seredin P.V., Minakov D.A. Porous silicon nanoparticles containing neurotropic drugs. *Inorganic Materials.* 2017; 53: 477–483. doi: <https://doi.org/10.1134/s0020168517050156>.
92. Sviridov A.P., Osminkina L.A., Kharin A.Yu., Gongalsky M.B., Kargina J.V., Kudryavtsev A.A. et al. Cytotoxicity control of silicon nanoparticles by biopolymer coating and ultrasound irradiation for cancer theranostic applications. *Nanotechnology.* 2017; 28 (10): 105102. doi: 10.1088/1361-6528/aa5b7c.
93. Konoplyannikov M.A., Eremina A.S., Kargina Yu.V., Le-Deygen I.M., Kharin A.Yu., Bazylenko T.Yu. et al. Mesoporous silicon nanoparticles loaded with salinomycin for cancer therapy applications. *Microporous and Mesoporous Materials.* 2021; 328, 111473. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2021.111473>.
94. Патент РФ на изобретение № 2722745/ 03.06. 2020. Тимошенко В.Ю., Коноплинников М.А., Ле-Дейген И.М., Фесенко И.К., Базыленко Т.Ю., Каргина Ю.В. и др. Способ получения наноконтейнеров для химиотерапевтических противоопухолевых препаратов. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/patent/RU-2722745-C1>. [Patent RU № 2722745/ 03.06. 2020. Timoshenko V.Yu., Konoplyannikov M.A., Le-Deigen I.M., Fesenko I.K., Bazylenko T.Yu., Kargina Yu.V. i dr. Sposob polucheniya nanokonteinerov dlya khimioterapevticheskikh protivopukholevykh preparatov. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/patent/RU-2722745-C1>. (in Russian)]
95. Zhang D.-X., Esser L., Vasani R.B., Thissen H., Voelcker N.H. Porous silicon nanomaterials: recent advances in surface engineering for controlled drug-delivery applications. *Nanomedicine.* 2019; 14 (24): 32135(7)3230. doi: 10.2217/nnm-2019-0167.
96. Eremina A.S., Kargina Y.V., Kharin A.Y., Petukhov D.I., Timoshenko V.Yu. Mesoporous silicon nanoparticles covered with PEG molecules by mechanical grinding in aqueous suspensions. *Microporous and Mesoporous Materials.* 2022; 331: 111641. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2021.111641>.

Поступила / Received 24.03.2024

Принята в печать / Accepted 10.04.2024

Информация об авторах

Генатуллина Гузель Наилевна — к. б. н., заместитель руководителя Научно-исследовательского центра; доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5417-4477

Ясенявская Анна Леонидовна — к. м. н., доцент, руководитель Научно-исследовательского центра; доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2998-2864

Цибизова Александра Александровна — к. фарм. н., доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9994-4751

Самотруева Марина Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5336-4455.

About the authors

Guzel N. Genatullina — Ph. D. in Biology, Deputy Head of the Research Center; Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5417-4477

Anna L. Yasyavskaya — Ph. D. in Medicine, Associate Professor, Head of the Research Center; Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2998-2864.

Alexandra A. Tsibizova — Ph. D. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9994-4751.

Marina A. Samotrueva — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5336-4455.